



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

Par

Axelle BERTRAND - BOUDRANT

Le 13 mai 2011

**STRATEGIE DE PRESERVATION LARYNGEE DANS LES CARCINOMES
EPIDERMOIDES LOCALEMENT AVANCES DU LARYNX ET DE
L'HYPOPHARYNX**

Étude rétrospective de 116 patients traités à Nancy entre 1995 et 2009

Examineurs de la thèse:

Pr T. CONROY	Professeur	Président
Pr C. SIMON	Professeur	Juges
Pr D. PEIFFERT	Professeur	
Dr M.C. KAMINSKY	Docteur	
Dr P. GRAFF	Docteur	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jacques BORRELLY
Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE -
Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT
Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT Augusta TREHEUX
Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF
Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON – Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD – Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER
Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

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

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie ; oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur Michel STRICKER
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Thierry Conroy

Professeur d'Oncologie Médicale

Vous nous faites le plus grand honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous avons bénéficié durant ces cinq années d'internat de votre expérience clinique et nous avons profité de l'étendue de vos connaissances et de la qualité de votre enseignement.

Que ce travail soit le témoignage de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Claude Simon

Professeur de Chirurgie ORL

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous souhaitons exprimer à travers votre présence l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Que ce travail soit l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Didier Peiffert
Professeur de Cancérologie-Radiothérapie

Vous nous faites le plus grand honneur en acceptant de juger ce travail.

L'étendue de vos connaissances en cancérologie et en radiothérapie fait l'objet de notre plus grand respect.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de notre considération et de notre gratitude.

A notre Juge

Madame le Dr Marie Christine Kaminsky

Oncologue Médicale

Nous vous remercions très vivement d'avoir accepté de diriger et de juger ce travail.

Nous souhaitons exprimer notre admiration pour vos compétences professionnelles et vos qualités humaines.

Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude pour votre encadrement tout au long de notre internat et pour votre enseignement de l'oncologie médicale.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la reconnaissance que nous souhaitons vous témoigner.

A notre Juge

Mr le Docteur Pierre Graff
Radiothérapeute

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

J'ai eu la chance de travailler avec vous lors de mon passage dans votre service et de bénéficier de l'étendue de vos connaissances en radiothérapie de la sphère ORL.

Que ce travail soit l'expression de notre profond respect.

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

A Marine, ta joie de vivre me comble tous les jours.

A mes parents, votre confiance en moi et votre patience ont été indispensables. Merci pour la passion et le temps que vous accordez à Marine...

A Bonne, ma super grand mère.

A Quentin, Lucas et Arthur, je n'aurais pas pu vous inventer mais je ne pourrais surtout pas vous remplacer.

A Anne Julie, bienvenue dans la famille.

A Anne et Joseph, merci pour votre disponibilité et votre gentillesse... Je regretterai de ne plus être vos voisins.

A Elisabeth et Nicolas, Ayumi et Emmanuel, Isabel et Edouard et Louise et David : merci pour votre accueil en espérant de nombreuses réunions de famille aux 4 coins du monde.

A Malicia et Charles, merci pour toutes ces années dijonnaises et nancéennes. On espère vous voir souvent à Chalon mais pas simplement en qualité de visiteurs...

A Fredou, Suzanne, Emilie : jamais je n'oublierai ces années de médecine mémorables...

A Bobo et Juliette, je vous serai toujours reconnaissante de m'avoir embarquée pour notre année irlandaise, c'était super de vous avoir avec nous pendant l'internat à Nancy et de nous avoir rapatriés en Bourgogne !!!

A Marie, Isabelle, Cecile et Floriane, Montchapet ne s'oublie pas et c'est super de faire perdurer tout cela

A tous mes amis de Dijon, d'Irlande et de Nancy...

A tous mes chefs de clinique, vous m'avez tous énormément appris.

A Dana, tu avais du boulot au départ et tu m'as appris toutes mes bases de clinique...

A Céline Robert, les antibiotiques ont un peu moins de secret pour moi ...

A Mathilde et à Céline, vous resterez pour moi des modèles pour la pratique de l'oncologie et surtout des amies.

A Aline, tu as révolutionné le 2D, félicitations!! C'était très agréable de travailler avec toi.

A tous mes chefs d'oncologie médicale du CAV, j'essaierai d'être à la hauteur de tout ce que vous m'avez appris et j'espère surtout que l'on gardera contact à l'avenir.

A Mme Weber, votre "maternalisme" envers tous vos internes est très appréciable.

A Lionel Geoffrois, vos connaissances m'impressionnent, c'était un plaisir de travailler avec vous. Nos conversations sportives me manqueront (vive l'AJA).

A Maria Rios, je me souviendrai toujours de votre rigueur dans le travail et de l'étendue de vos connaissances en cancérologie. Travailler avec vous était très agréable.

A Lionel Uwer, je retiendrai votre investissement dans la prise en charge de vos patients.

A Marie Pierre Filipetto, travailler avec vous en hôpital de jour était très agréable, merci pour tous vos conseils pertinents pendant ce dernier semestre.

A Yvan Krakowski et à Elisabeth Luporsi.

A Sophie Toussaint, Nathalie Créteineau, Hubert Rousselot et à tout le SSISPO, merci pour votre bonne humeur, votre aide de tous les jours et votre apprentissage des soins de support.

A Mme Henneton, merci pour votre aide précieuse concernant la prise en charge cardiologique de nos patients. Je ne sais pas comment je vais pouvoir faire sans vous à l'avenir...

A Sybille Bevilacqua, et à toutes ces septicémies traitées ensemble !!!

A Laetitia Tournier et à tous les medecins de radiothérapie, pour leur accueil chaleureux dans leur service et leur apprentissage "des rayons". **A tous les manipulateurs du CAV.**

A Cyrille Hulin, Serge Bologna, Pierre Feugier, Lorraine Letranchant, Jérôme Long ... et à tous les médecins qui ont participé a ma formation.

A tous mes co-internes et en particulier

Fabien, Hélène G, Jean Baptiste, Sophie, Stéphanie, Marie, Jean Christophe, Anne Sophie...

Hélène T, je garde un très bon souvenir de cet été au 1erG avec toi. C'était un plaisir de travailler avec toi au CAV et je te serais toujours reconnaissante pour ton aide et ton soutien ces dernières semaines !

Alice et Charlotte : on était une petite mais surtout une bonne équipe !!!

A toutes les équipes du service d'hématologie, du service de maladie infectieuse et des secteurs de curiethérapie, du 1erD, du 1erG, du 2D, du 2G et de l'hôpital de jour. J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec chacun d'entre vous et votre aide de tous les jours a été très précieuse.

Spéciale dédicace à Marie P, Ophélie, Julie, Barbara, Annaelle, Claudie, Evelyne, Eve, Séverine, Sophie, Sylvain, Hélène... et à l'ensemble des deux super équipes du 1erG et du 2G avec qui j'ai passé de longues journées.

J'ai découvert plus récemment mais avec autant de plaisir l'équipe de l'hôpital de jour. Votre efficacité et votre bonne humeur m'ont rendu la vie beaucoup plus facile lors ces derniers mois.

A toutes les secrétaires du CAV, merci pour votre patience lors de la frappe de mes courriers.... Et pour tout ce que vous faites tous les jours pour nous simplifier la vie. **Un grand merci special pour Chantal, Emmanuelle, Sophie, Elisabeth, Odile, Annick, Anaïs et Karine....**

A Jean François Betala, merci pour toutes les statistiques de cette thèse!!! et surtout pour tes explications claires et répétées... et pour ta patience incroyable...

Et à toutes les personnes avec qui j'ai travaillé pendant mon internat.

SERMENT

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

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

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

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

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

Table des matières

INTRODUCTION	23
GENERALITES	26
1/ EPIDÉMIOLOGIE	27
A- INCIDENCE ET MORTALITÉ	27
B- FACTEURS ÉTIOLOGIQUES	32
2/ RAPPELS ANATOMIQUES	35
A- LE LARYNX	35
B- L'HYPOPHARYNX	40
C- LES AIRES GANGLIONNAIRES	44
3/BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE	48
A- L'EXTENSION LOCORÉGIONALE	48
B- LE BILAN D'EXTENSION À DISTANCE	49
C- L'ÉVALUATION DE L'ÉTAT GÉNÉRAL ET DES COMORBIDITÉS	49
4/ CLASSIFICATION TNM	49
5/ CHIMIOTHÉRAPIE	54
A- LES DROGUES UTILISÉES	55
B- LES INDICATIONS DANS LES CARCINOMES EPIDERMOÏDES DU LARYNX ET DE L'HYPOPHARYNX	59
6/ RADIOTHÉRAPIE	62
A- LA RADIOTHÉRAPIE CLASSIQUE	62
B- LA RADIOTHÉRAPIE CONFORMATIONNELLE	64
C- RADIOTHÉRAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC MODULATION D'INTENSITÉ (RCMI)	67
D- TOXICITÉS LIÉES À LA RADIOTHÉRAPIE	68
7/ CHIRURGIE	71
A- LARYNGECTOMIE TOTALE (LT)	71
B- LARYNGECTOMIE SUBTOTALE AVEC SHUNT PHONATOIRE DE TYPE PEARSON	72
C- LARYNGECTOMIE TOTALE AVEC PHARYNGECTOMIE PARTIELLE (PLT)	73
D- PHARYNGO-LARYNGECTOMIE CIRCULAIRE (PLTC)	73
8/ HISTORIQUE DE LA PRÉSERVATION LARYNGÉE	74
A- CHIMIOTHÉRAPIE D'INDUCTION ET PRÉSERVATION LARYNGÉE	74

B- RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTES (RCC) ET PRÉSERVATION LARYNGÉE	76
C- RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIOTHÉRAPIE ALTERNÉES ET PRÉSERVATION LARYNGÉE	77
D- CHIMIOTHÉRAPIE D'INDUCTION PAR TPF	78
PATIENTS ET METHODES	80
1/ HISTORIQUE	81
2/ EVALUATION DE L'EFFICACITÉ	88
3/ TOLÉRANCE ET SURVEILLANCE	88
4/ OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	89
4/ ANALYSE STATISTIQUE	89
A- ANALYSE DESCRIPTIVE	89
B- ANALYSE BI ET MULTIVARIÉE	90
RESULTATS	91
1/ DESCRIPTION DE LA POPULATION	92
2/ CARACTÉRISTIQUES CARCINOLOGIQUES	93
3/ SYMPTOMATOLOGIE INITIALE	97
4/ RÉSULTATS DANS CHAQUE GROUPE DE TRAITEMENT	98
A- RÉSULTATS DU GROUPE TPF	98
B- RÉSULTATS DU GROUPE PF	100
C- RÉSULTATS DU GROUPE RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIOTHÉRAPIE ALTERNÉES	101
5/ CHIMIOTHÉRAPIE	103
A- TOXICITÉS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE	103
B- OBSERVANCE À LA CHIMIOTHÉRAPIE	105
6/ RADIOTHÉRAPIE	105
RADIOTHÉRAPIE À VISÉE DE PRÉSERVATION LARYNGÉE	105
7/ CHIRURGIE	107
A- CHIRURGIE TUMORALE	107
B- CHIRURGIE GANGLIONNAIRE	108
8/ SURVIE GLOBALE ET CAUSES DE DÉCÈS	109
9/ TAUX DE PRÉSERVATION LARYNGÉE	112
10/ SURVIE SANS DYSFONCTIONNEMENT LARYNGO-ŒSOPHAGIEN	114
11/ SURVIE SANS PROGRESSION	116
12/ CHIRURGIE DE RATRAPAGE	118
13/ FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE MAUVAISE RÉPONSE À LA CHIMIOTHÉRAPIE	118

DISCUSSION	120
1/ RÉSULTATS DE NOTRE SÉRIE ET COMPARAISON AUX GRANDS ESSAIS DE LA LITTÉRATURE	122
A- CHIMIOTHÉRAPIE	122
B- RADIOTHÉRAPIE	123
C- SURVIE GLOBALE	124
D- TAUX DE PRÉSERVATION LARYNGÉE	124
E- LA SURVIE SANS DYSFONCTIONNEMENT LARYNGO-ŒSOPHAGIEN	125
2/ LES PERSPECTIVES CONCERNANT LA PRÉSERVATION LARYNGÉE	126
CONCLUSION	128
BIBLIOGRAPHIE	130
ANNEXES	135

LISTE DES ABREVIATIONS

5 FU	5 Fluorouracile
Gy	Gray
HPV	Human Papilloma Virus
HR	Hazard ratio
N	Nombre
NS	Non significatif
LT	Laryngectomie totale
PF	Cisplatine – 5 FU
PLT	Laryngectomie totale avec pharyngectomie partielle
PLTC	Pharyngo-laryngectomie circulaire
TPF	Docétaxel – Cisplatine – 5 FU
RC	Réponse complète
RCC	Radiochimiothérapie concomitante
RCMI	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
RO	Réponse objective
RTE	Radiothérapie externe
SDLO	Survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien
UICC	Union Internationale contre le cancer

INTRODUCTION

Jusqu'au début des années 1980, la laryngectomie totale ou la pharyngolaryngectomie totale était le traitement standard pour les patients atteints d'un cancer localement avancé du larynx et de l'hypopharynx. Cette intervention permettait en effet d'obtenir un contrôle loco-régional de la maladie dans la majorité des cas, mais elle entraînait une mutilation importante avec perte de la voix naturelle et mise en place d'un trachéostome définitif, avec des conséquences négatives sur la qualité de vie au quotidien.

Ainsi, dans les années 1980, des essais dits de préservation laryngée ont été conduits en utilisant une chimiothérapie première dite d'induction comme première étape thérapeutique : l'objectif poursuivi était de proposer une conservation laryngée en cas de bonne réponse à la chimiothérapie sans compromettre la survie ou les chances de guérison. Les patients bons répondeurs à la chimiothérapie recevaient une irradiation et les patients non-répondeurs étaient traités par la chirurgie radicale initialement prévue. Trois essais ont été réalisés sur ce principe : essai des vétérans¹, essai de l'EORTC 24891², et essai du GETTEC³. Une méta-analyse a été réalisée sur ces trois études. Elle a été réalisée à l'Institut Gustave Roussy et elle a rassemblé 602 patients : les taux de survie à 5 ans étaient de 45% (bras chirurgical) *versus* 39% (bras chimiothérapie d'induction). La différence n'était pas statistiquement significative et 58% des patients en vie avaient un larynx en place.

Depuis 1995, le service de chirurgie cervico-faciale de l'Hôpital Central de Nancy et le Centre Alexis Vautrin intègrent conjointement les patients non métastatiques porteurs de cancers laryngés ou hypopharyngés localement avancés et justiciables de laryngectomie ou pharyngolaryngectomie totale dans ce type de protocole de préservation. Les malades ont bénéficié d'une chimiothérapie d'induction par cisplatine et 5 Fluorouracile (5FU) (de 1995 à 2006) ou par docétaxel cisplatine 5FU (de 2006 à 2009) suivie, pour les répondeurs complets ou partiels (réponse > 50%) d'une radiothérapie exclusive ou d'une radio-chimiothérapie concomitante. Les non-répondeurs ont bénéficié d'une (pharyngo)laryngectomie totale et d'une radiothérapie postopératoire. Certains de ces patients ont été inclus dans des essais thérapeutiques : EORTC 24954⁴ comparant ce même protocole (avec une chimiothérapie d'induction

par cisplatine et 5FU) à l'association d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie sur le mode alterné et le protocole TREMLIN⁵.

Notre étude porte sur l'analyse rétrospective de 116 dossiers concernant des patients ayant débuté leur prise en charge entre 1995 et 2009. Elle a donc pour but d'évaluer la politique de préservation laryngée pratiquée à Nancy depuis maintenant plus de 15 ans.

Notre étude distingue 3 stratégies de traitement :

- Le groupe de patients traités selon un mode séquentiel par chimiothérapie d'induction type cisplatine-5FU (PF), puis radiothérapie (associée ou non à une chimiothérapie concomitante).
- Le groupe de patients traités selon un mode séquentiel par chimiothérapie d'induction type docétaxel-cisplatine-5FU (TPF), puis radiothérapie (associée ou non à une chimiothérapie concomitante).
- Le groupe de patients traités selon le mode radiothérapie et chimiothérapie alternées.

Les objectifs de ce travail sont les suivants :

- L'objectif principal est d'étudier la survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien dans chaque groupe de traitement et de façon globale dans toute la population.

Les événements qui définissent la survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien sont le décès, la récurrence loco-régionale, la réalisation d'une laryngectomie totale ou partielle, la présence d'une trachéotomie ou d'une sonde d'alimentation entérale à deux ans ou plus de la fin du traitement.

- Les objectifs secondaires sont d'évaluer le taux de préservation laryngée (le traitement est considéré comme un échec à la date de laryngectomie), la survie globale, la survie sans progression, dans chaque groupe et de façon globale dans toute la population mais aussi de rechercher des facteurs prédictifs de mauvaise réponse à la chimiothérapie et d'évaluer les toxicités des différents traitements.

GENERALITES

1/ Epidémiologie

A- Incidence et mortalité

En France

o Cancer du larynx

Avec 3735 nouveaux cas estimés en 2005⁶, dont 87% survenant chez l'homme, le cancer du larynx se situe au 19ème rang des localisations tumorales. Il se situe par sa fréquence, au 13ème rang chez l'homme et au 22ème rang chez la femme. Les taux d'incidence standardisés sont de 7,1 chez l'homme et de 1,0 chez la femme. Le sexe ratio est de 7,1.

Avec 1406 décès, dont 89% survenant chez l'homme, ce cancer se situe au 19ème rang des décès par cancer et représente 1,0% de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés sont de 2,6 chez l'homme et de 0,3 chez la femme.

D'importantes disparités d'incidence sont observées sur le plan géographique. Les taux d'incidence des cancers du larynx sont particulièrement élevés dans les départements de la Somme et du Calvados et les plus bas dans le Haut-Rhin et le Tarn⁷.

Chez les hommes, les taux d'incidence standardisés sont en constante diminution depuis 1980 (-2,7 % par an en moyenne). Ainsi les taux ont été divisés par deux entre 1980 et 2005, passant de 14,3 à 7,1. Pour autant, le nombre de nouveaux cas n'a diminué que de 30 %, en raison du vieillissement de la population. Parallèlement, le risque d'être atteint d'un cancer du larynx est passé de 1,7 % pour la cohorte 1920 à 1,0 % pour la cohorte 1940.

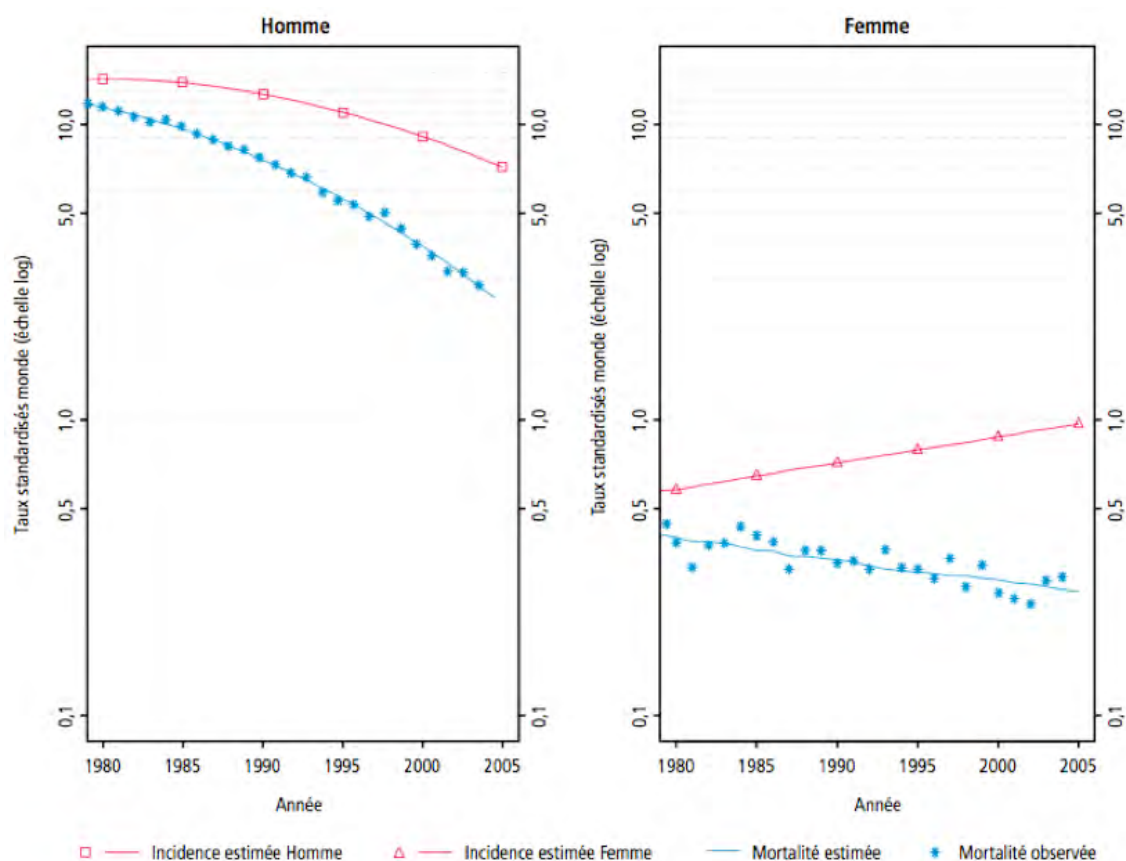
	Sexe	Année					
		1980	1985	1990	1995	2000	2005
Incidence	Homme	4547	4625	4490	4188	3760	3242
	Femme	227	261	304	354	417	493
Mortalité	Homme	3793	3379	2846	2286	1738	1251
	Femme	181	171	165	159	158	155
Mortalité observée	Homme	3797	3428	2874	2206	1702	-
	Femme	168	185	155	151	149	-

Tableau 1 : Nombre de cas et décès en France selon l'année⁶

Chez les femmes, les taux d'incidence standardisés sont très inférieurs à ceux des hommes et ont augmenté régulièrement. Une partie de l'accroissement de l'incidence est probablement liée à l'augmentation de la consommation de tabac chez les femmes, qui a suivi plus tardivement celle des hommes. Cependant, d'autres facteurs pourraient être en cause dans la survenue accrue de ces cancers chez les femmes, notamment l'augmentation de la fréquence des infections par des virus HPV. Le contraste formé par la diminution de la mortalité chez les femmes alors que l'incidence augmente est difficile à interpréter. Il est possible que l'augmentation de la proportion de cas liés à la consommation de tabac, dont le pronostic est habituellement moins favorable⁸, soit trop récente pour qu'un effet défavorable sur la mortalité globale soit perceptible.

	Sexe	Année						Taux annuel moyen d'évolution (%)	
		1980	1985	1990	1995	2000	2005	De 1980 à 2005	De 2000 à 2005
Incidence	Homme	14,3	13,8	12,7	11	9,1	7,1	-2,7	-4,7
	Femme	0,6	0,6	0,7	0,8	0,9	1	2,1	2
Mortalité	Homme	11,4	9,7	7,7	5,7	4	2,6	-5,8	-8,3
	Femme	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	-1,7	-1,8
Mortalité observée	Homme	11,4	9,9	7,7	5,5	3,9	-	-	-
	Femme	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	-	-	-

Tableau 2 : Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (standardisés monde pour 100 000 personnes-années)⁶



Graphique 1 : Tendances chronologiques pour la France⁶

o Cancer de l'hypopharynx

Les dernières données spécifiques concernant l'hypopharynx datent de 1995. En effet les données de 2005 concernent le pharynx dans sa globalité et plus largement la localisation Lèvre-Bouche-Pharynx. En 1995, il était recensé 2779 nouveaux cas et 890 décès chez l'homme et 92 nouveaux cas et 53 décès chez la femme, soit une disparité entre les hommes et les femmes très marquée.

En Europe

Les plus fortes incidences de cancers laryngés sont retrouvées en Europe et plus particulièrement en Europe latine et en Europe de l'Est⁹.

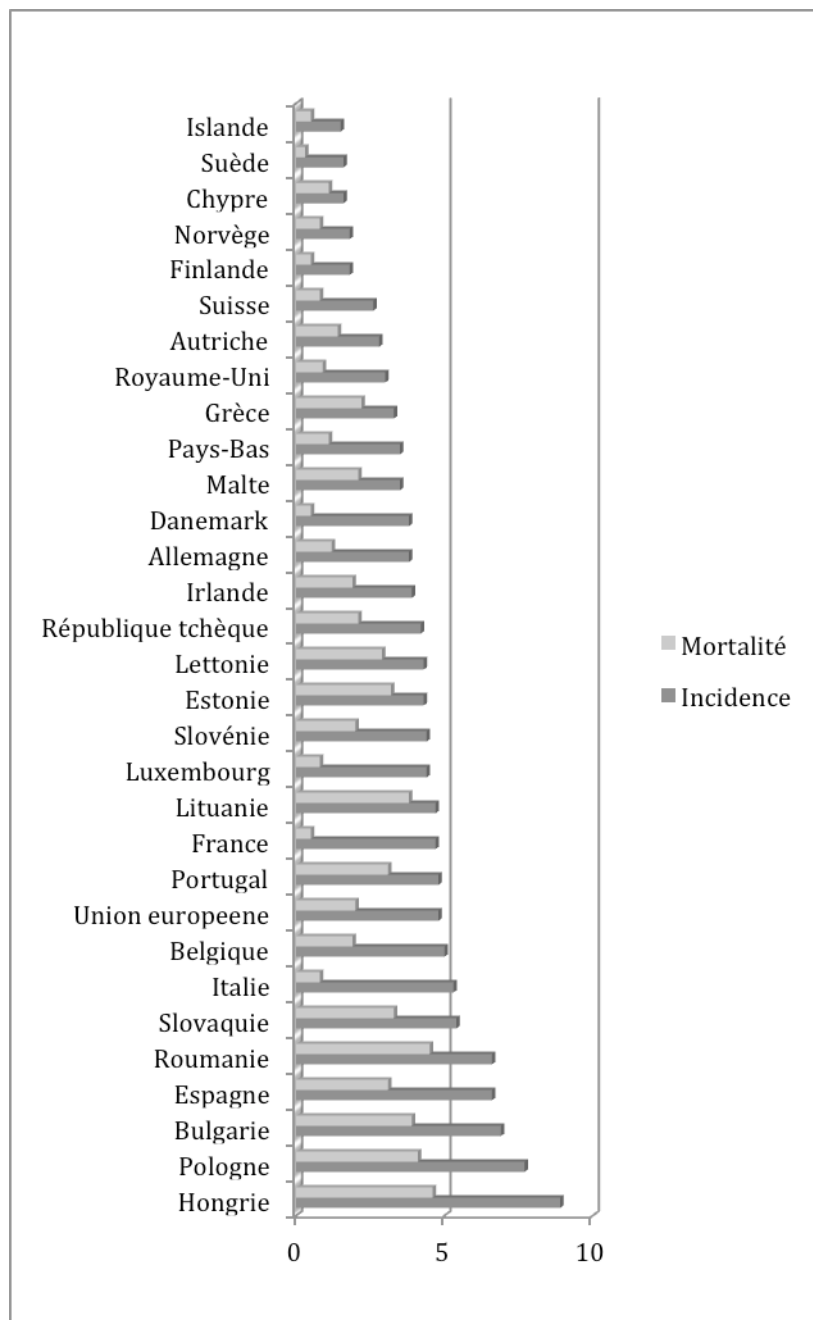


Tableau 3 : Incidence et mortalité estimées en 2008⁹

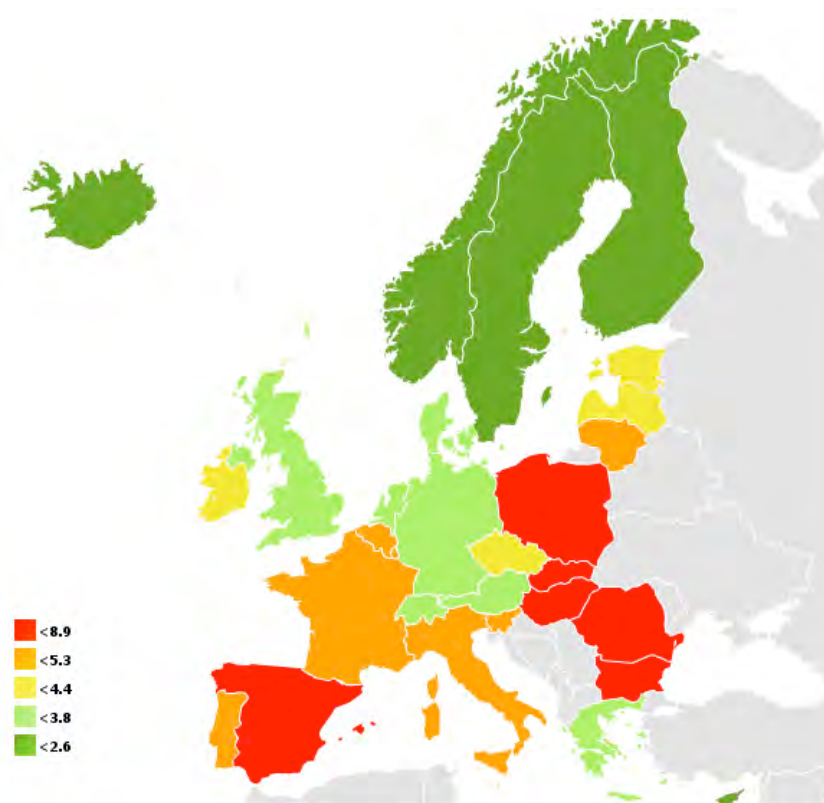


Figure 1 : Incidence estimée en 2008⁹

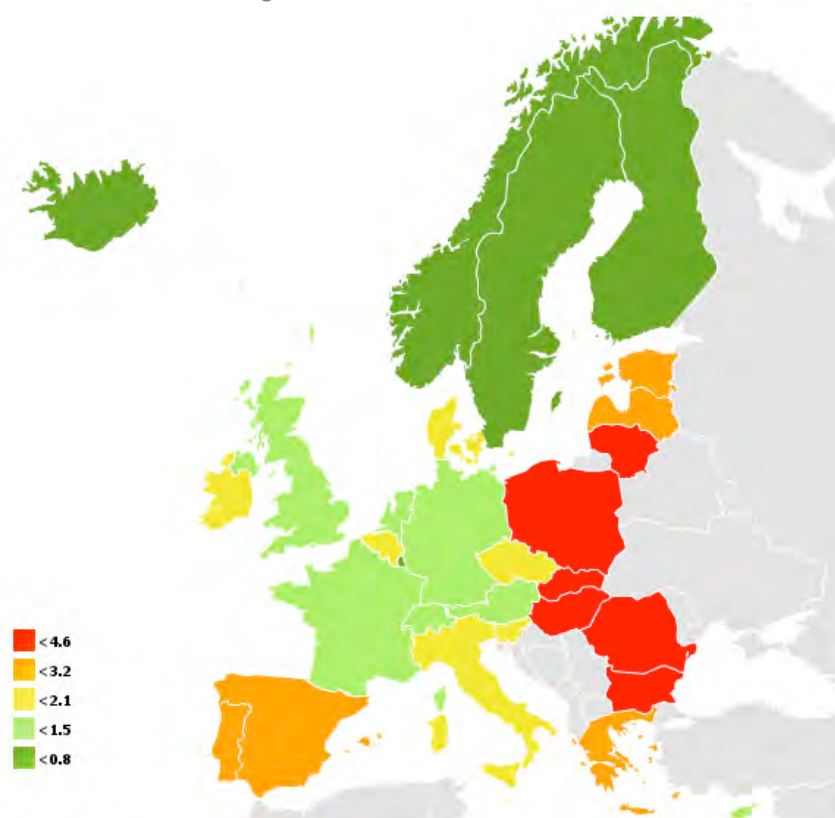


Figure 2 : Mortalité estimée en 2008⁹

Dans le monde

La comparaison de ces deux localisations, larynx et hypopharynx, à travers le monde, a été particulièrement étudiée par Nectoux et al¹⁰.

o Cancer du larynx

C'est dans l'état de Sao Paulo au Brésil qu'on relève le taux standardisé de cancer du larynx le plus élevé (17,6) suivi de Varèse en Italie (16,2), de Saragosse en Espagne (15,5), du Connecticut aux Etats-Unis (12,6), et en France du Doubs (12,6) et du Bas Rhin (12,4), de la Slovaquie (10,5). La plus forte incidence pour les cancers de la glotte est retrouvée en Hongrie (7,6) et à Hawaï (7,4).

o Cancers de l'hypopharynx

La fréquence la plus importante est observée en France dans le Calvados (16,5) et le Bas Rhin (11,9), puis en Inde à Bombay (9,9) et à Nagpur (6,5). Le taux le plus faible est observé en Israël (0,3). Parmi les cancers hypopharyngés, la localisation rétro-crico-aryténoïdienne se rencontre en Nouvelle Zélande, en Égypte, en Irak, au Koweït, en Grande Bretagne, et, ce, principalement chez la femme.

B- Facteurs étiologiques

Plusieurs facteurs exogènes sont impliqués. Figurent en première place le tabac et l'alcool.

Le tabac

Dans toutes les études publiées, le risque de cancer croît avec l'intensité et l'ancienneté du tabagisme. Actuellement, on estime que le seuil critique se situe à 20 paquets-année.

D'autres facteurs entrent en jeu :

- L'inhalation de la fumée de cigarette qui augmente le risque¹¹.
- La longueur du mégot, car c'est dans le mégot réduit que s'accumule le plus de substances toxiques.
- Le type de tabac. Le tabac brun est plus toxique pour les VADS que le tabac blond^{12 13} qui est plus toxique pour les poumons¹⁴.
- La cigarette est plus toxique que le cigare.

L'alcool

Le taux de décès par cancers des VADS est quatre fois plus élevé chez les alcooliques que dans la population générale. La consommation d'alcool est particulièrement élevée dans les cancers de l'hypopharynx (mais aussi de l'oropharynx et de la cavité buccale). Elle est faible dans les cancers de l'endolarynx.

Les intoxications alcoolique et tabagique sont souvent intriquées : toutes les études mettent en évidence que ces deux facteurs interviennent non pas en additionnant leurs risques propres, mais en le multipliant. Cette synergie vaut particulièrement, en ce qui nous concerne, pour les cancers de l'hypopharynx. En revanche pour le cancer du larynx, on retrouve le tabac seul, l'alcool et le tabac, mais jamais l'alcool seul.

L'alcool seul, à la différence du tabac, ne provoque pas de cancer chez l'animal mais peut jouer d'autres rôles :

- A titre de solvant des produits cancérigènes du tabac, il favorise leur pénétration.
- Dans les boissons, il peut se trouver des produits cancérigènes, comme les nitrosamines, ce qui est le cas de la bière.
- L'alcool entraîne une dysrégulation du système enzymatique cytochrome P450¹⁵.

- L'alcool intervient par le rôle irritatif local de l'éthanol et diminue la protection de la muqueuse par la salive.
- L'alcool induit des déficiences nutritionnelles importantes avec hypovitaminoses qui, elles, facilitent la survenue de cancers.

Les facteurs professionnels

L'exposition aux vapeurs de diesel et la fabrication de caoutchoucs augmentent de façon significative la survenue de cancers du larynx.

Les brouillards d'huile sont des facteurs favorisant le cancer du larynx.

Les facteurs nutritionnels

L'association d'une anémie ferriprive à une dysphagie postcricoïdienne (syndrome de Plummer Vinson) est corrélée à un risque accru de cancer de l'hypopharynx et plus spécialement au cancer rétro-cricoïdien.

Les facteurs viraux

Deux types d'HPV sont carcinogènes: l'HPV16 et l'HPV18. Ils agissent en entraînant une mutation du gène P53. En cancérologie ORL, les cancers de l'oropharynx sont les plus souvent associés à l'infection HPV¹⁶. Le rôle et l'incidence de ces infections sont beaucoup moins décrits dans la littérature pour les cancers du larynx¹⁷ et surtout de l'hypopharynx.

2/ Rappels anatomiques

A- Le larynx

Anatomie fonctionnelle

Situé au carrefour des voies aéro-digestives, le larynx assure la triple fonction de phonation, respiration et de protection des voies aériennes inférieures. Il est ainsi suspendu à sa partie supérieure par l'intermédiaire de l'os hyoïde à la base de langue. Il se continue vers le bas par la trachée. Son squelette est essentiellement cartilagineux, l'ensemble musculo-cartilagineux est recouvert d'une muqueuse de type malpighien.

a/ La loge hyo-thyro-épiglottique (HTE) : c'est un espace adipeux visible scanographiquement. Son envahissement rend compte, au même titre que la fixité laryngée, d'une lésion laryngée dite "évoluée" passible d'une chirurgie radicale ou d'une préservation laryngée.

b/ Les barrières à l'extension tumorale : ce sont les cartilages thyroïde et cricoïde non ossifiés, les membranes thyro-hyoïdiennes et hyo-épiglottique, le cône élastique.

c/ Les points de faiblesse : ce sont la région commissurale antérieure, l'épiglotte, l'espace para-glottique, les cartilages ossifiés et la membrane cricothyroïdienne.

La connaissance des barrières anatomiques et des points de faiblesse est essentielle surtout pour comprendre la diffusion locorégionale et pour porter les indications d'une chirurgie partielle.

Localisations et sous localisations anatomiques

Le larynx est divisé classiquement en trois étages par rapport au plan glottique : l'étage sus-glottique, l'étage glottique et l'étage sous-glottique.

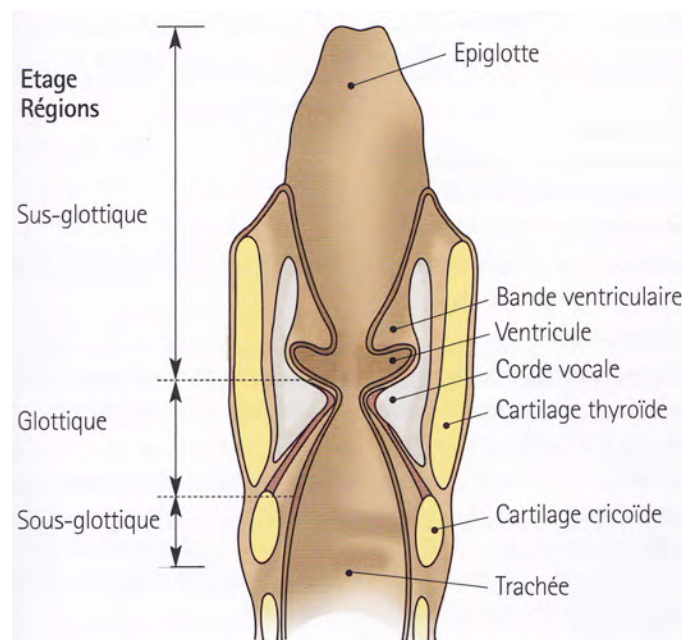


Figure 3 : Larynx normal (anatomie : coupe frontale)¹⁸

O Etage sus-glottique

- La margelle laryngée ou épilarynx comprend :

- La portion sus-hyoïdienne de l'épiglotte (extrémité supérieure comprise).
- Le repli ary-épiglottique.
- Le cartilage aryténoïde.
- Le carrefour des trois replis (pharyngo-épiglottique, ary-épiglottique et glosso-épiglottique).

- Le vestibule laryngé comprend :

- La portion sous hyoïdienne de l'épiglotte.
- Les bandes ventriculaires (fausses cordes vocales).
- Les ventricules de Morgani (sous localisation n'existant pas dans la classification tumorale).

O Etage glottique

- Les cordes vocales : squelette cartilagineux.
- La commissure antérieure : rencontre des deux cordes vocales sur le cartilage thyroïde et point de faiblesse à l'extension des cancers glottiques.
- La commissure postérieure : elle correspond à la région inter-aryténoïdienne inférieure.

O Etage sous-glottique

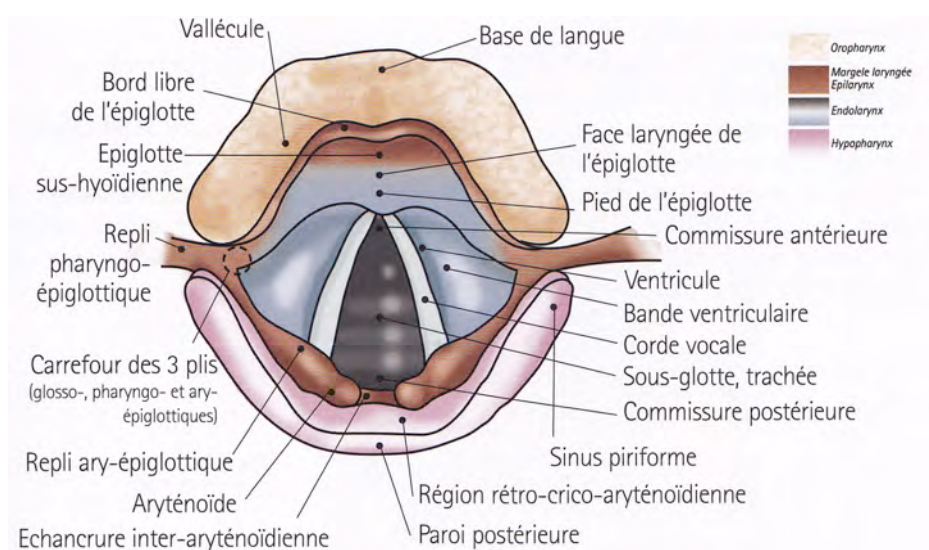


Figure 4 : Larynx normal (laryngoscopie indirecte)¹⁸

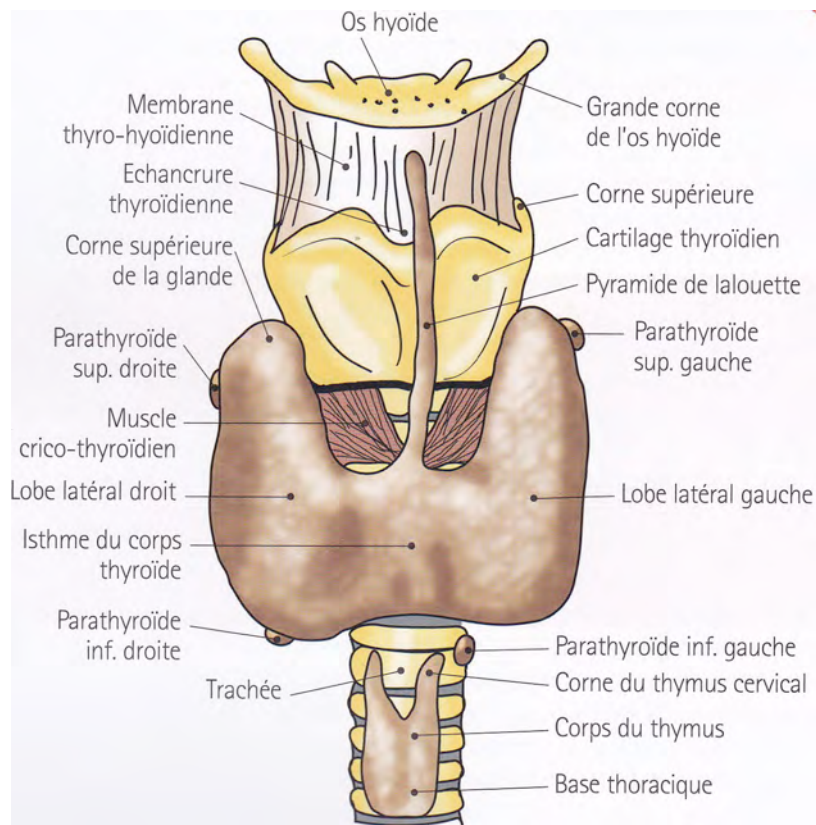


Figure 5 : Vue générale larynx¹⁸

Modalités d'extension des cancers laryngés

o Cancers sus-glottiques

L'extension des cancers du ventricule laryngé peut se faire :

- vers le haut en profondeur, à travers la bande ventriculaire avec possibilité d'envahissement de la loge HTE,
- à travers l'espace para-glottique, vers la sous-glottie après rupture du cône élastique,
- en dedans, vers la corde vocale par le plancher du ventricule,
- en dehors, vers le cartilage.

L'extension d'une lésion de la face laryngée de l'épiglotte peut se faire en surface vers les bandes ventriculaires, les replis ary-épiglottiques, la zone des trois replis ou la commissure antérieure des cordes vocales.

o Cancers de la margelle laryngée

Les tumeurs de la margelle se situent à un niveau intermédiaire entre les tumeurs de l'endolarynx et de l'hypopharynx :

- à partir du bord libre de l'épiglotte, l'extension se fait en avant vers la face linguale de l'épiglotte, puis vers la vallécule, en bas vers la face laryngée de l'épiglotte et latéralement vers la zone des trois replis.
- à partir du repli ary-épiglottique, l'extension en superficie peut se faire en dehors vers la zone des trois replis, en bas vers le versant interne du sinus piriforme. En profondeur, le problème est l'infiltration du mur laryngé avec blocage de l'hémilarynx.

o Cancers du plan glottique

Cancers de la corde vocale : l'extension peut se faire en avant vers la commissure antérieure, voire la corde vocale opposée, en arrière vers l'aryténoïde, en haut vers le ventricule, en bas vers la sous glotte.

Cancers de la commissure antérieure : leur spécificité tient à l'envahissement précoce du cartilage thyroïde.

o Cancers sous-glottiques

Les cancers nés de l'étage sous-glottique sont rares. Il s'agit le plus souvent d'une extension d'un cancer glottique.

B- L'hypopharynx

L'hypopharynx a, dans un plan horizontal, une forme grossièrement en fer à cheval à concavité antérieure. Le larynx vient s'encaster dans sa partie antérieure. Il est évasé en haut et se poursuit avec l'oropharynx. Il se rétrécit en bas et se poursuit avec l'œsophage par l'intermédiaire de la bouche œsophagienne (anneau sphinctérien correspondant au muscle crico-pharyngien). Il s'étend du bord supérieur de l'os hyoïde et du repli pharyngo-épiglottique en haut au bord inférieur du cartilage cricoïde en bas. Ils se compose de trois régions distinctes, les sinus piriformes latéralement, la région rétro-crico-aryténoïdienne et la paroi postérieure en arrière.

Localisations et sous localisations anatomiques

O Les sinus piriformes

Les sinus piriformes ou gouttières pharyngolaryngées comprennent deux parties :

- Une partie membraneuse supérieure largement ouverte en arrière et dont les rapports sont surtout membraneux (membrane hyothyroïdienne). Cette zone est proche en avant de la loge hyo-thyro-épiglottique. L'exploration endoscopique en est facile.
- Une partie cartilagineuse inférieure enserrée entre l'aile thyroïdienne en dehors, les cartilages aryténoïde et cricoïde en dedans. Cette partie ne se déplisse que très peu lors de la phonation. Ce segment cartilagineux va en se rétrécissant de haut en bas et de dehors en dedans pour rejoindre la bouche œsophagienne.

Classiquement, il est décrit au sinus piriforme :

- une paroi externe,
- une paroi interne limitée en haut par le bord libre du repli aryépiglottique (mur pharyngolaryngé),

- un angle antérieur formé par la réunion en avant des deux parois du sinus piriforme.

o La région rétro-crico-aryténoïdienne (jonction pharyngo-œsophagienne)

Elle correspond à la face postérieure du larynx et à la face antérieure de l'hypopharynx. Sa muqueuse recouvre :

- En haut, la face postérieure des cartilages aryténoïdes et les replis interaryténoïdiens.
- En bas, la face postérieure du cartilage cricoïde jusqu'à sa limite inférieure.

o La paroi postérieure de l'hypopharynx

Elle s'étend du bord supérieur de l'os hyoïde (plancher de la vallécule) jusqu'au niveau du bord inférieur du cartilage cricoïde et d'un apex du sinus piriforme à l'autre. Cette muqueuse est séparée de la colonne vertébrale par le ligament prévertébral et par l'espace rétroviscéral.

Modalités d'extension des cancers de l'hypopharynx

o Cancer du sinus piriforme

Les points de départ sont :

- cancer de l'angle antérieur:
 - ulcéro infiltrant le plus souvent,
 - à mobilité laryngée conservée,
 - dont l'extension se fait vers les deux parois et vers le bas,

- cancer de la paroi interne (mur pharyngolaryngé)
 - infiltrant,
 - avec hémilarynx souvent fixé,
 - dont l'extension se fait vers le larynx et la région rétrocricoïdienne.

- cancer de la paroi latérale
 - plutôt bourgeonnant
 - dont l'extension se fait dans les quatre directions (angle antérieur et margelle laryngée, paroi postérieure de l'hypopharynx, paroi latérale de l'oropharynx et cartilage thyroïde).

La découverte de ces petites lésions est relativement rare du fait du retard fréquent au diagnostic. C'est souvent à l'occasion du bilan d'une volumineuse adénopathie révélatrice que la petite tumeur est mise en évidence.

o Tumeurs de l'ensemble du sinus piriforme

Ce sont les plus fréquentes. Elles touchent l'angle antérieur et les deux versants sans que l'on puisse en préciser le point de départ. Il existe 3 formes anatomo-ciniques :

- Les formes totales atteignant toute la hauteur du sinus piriforme avec hémilarynx fixé.
- Les formes totales localisées à l'étage membraneux. Ces formes sont ulcéro-infiltrantes ou bourgeonnantes et elles respectent la mobilité laryngée. Leur extension se fait, en haut, vers l'oropharynx, en dedans, vers le carrefour des trois replis.
- Les formes totales basses peuvent passer inaperçues à l'examen au miroir et diffusent vite vers l'endolarynx et la bouche œsophagienne.

o Tumeurs dépassant les limites du sinus piriforme

Ces cancers (25% des cas) peuvent s'étendre dans toutes les directions :

- en haut : vers les vallécules et la base de langue.
- latéralement : vers la partie basse du pilier postérieur de l'amygdale.
- médialement : vers la paroi pharyngée postérieure et la région rétrocricoïdienne.
- en bas : vers la bouche œsophagienne.
- en dehors : vers le cartilage thyroïde et les parties molles du cou.
- en dedans : vers l'endolarynx.

o Cancers rétro-cricoaryténoïdiens

Ils sont relativement rares (1 à 2% des cancers de l'hypopharynx). Leur diagnostic est souvent tardif car :

- la dysphagie est souvent négligée en raison du peu de gêne initiale.
- le diagnostic est difficile en laryngoscopie indirecte.
- l'apparition d'adénopathie(s) est tardive.

L'extension à la bouche œsophagienne est fréquente et doit être minutieusement recherchée.

o Cancers de la paroi postérieure

Ils représentent 5 à 10% des cancers de l'hypopharynx. Il faut insister sur :

- la fréquence des formes dites en "nappe",
- la fréquence des formes sous muqueuses infra-cliniques : lésions distantes et disséminées le long de la paroi postérieure du pharynx et très souvent au niveau de l'œsophage.

C- Les aires ganglionnaires

La région cervico-faciale est la plus riche en relais ganglionnaires (entre 400 et 700). De très nombreuses classifications des chaînes ganglionnaires cervicales ont été rapportées dans la littérature, mais la plus communément utilisée pendant de nombreuses années a été celle décrite par Rouvière en 1938.

Cependant, à cette description trop anatomique, on préfère aujourd'hui la classification établie par le Comité Américain de Chirurgie et Cancérologie ORL (classification de Robbins)¹⁹, reprise par Som *et al*²⁰, qui subdivise les différentes chaînes ganglionnaires en six groupes distincts.

Cette sectorisation répond à la problématique des curages ganglionnaires.

Niveaux	Chaines ganglionnaires	Territoires de drainage
IA	Sous-mentales	Lèvres, mentons, gencives, plancher buccal, langue,
IB	Sous-mandibulaires	glandes salivaires, muqueuse buccale
II	Jugulaire interne supérieur	Partie antérieure de la tête et du cou (carcinome de
III	Jugulaire interne moyenne	VADS), parotide, chaînes rétro-pharyngée, sus
IV	Jugulaire interne inférieur	mandibulaire et sous-mentale
V	Spinale accessoire	Chaines occipitales et mastoïdienne, cuir chevelu (région pariétale) et tissus cutanés latéraux du cou
	Cervicale transverse	Chaines jugulaire interne et spinale accessoire, tissus cutanés antéro-latéraux, partie antérieure du thorax, larynx sous glottique, thyroïde, trachée
VI	Pré-laryngée	Régions sus et sous-glottique, sinus piriforme, glande
	Pré-trachéale	thyroïde, trachée et œsophage
	Pré-thyroïdienne	

Tableau 4 : Les groupes ganglionnaires cervicaux

Toutefois, cette classification n'apparaît pas exhaustive sur le plan anatomique puisqu'elle ignore certaines chaînes ganglionnaires :

- Le groupe rétropharyngé : il est très important à connaître puisqu'il draine le cavum et l'oropharynx. Les ganglions sont situés dans l'espace rétropharyngé médian (en avant des muscles longs du cou) ou latéral (en dedans de l'espace vasculaire rétro-stylien).
- Le groupe parotidien : il draine le conduit auditif externe, la parotide, la partie postérieure de la cavité buccale, les téguments, les régions frontale, temporale

et latérale moyenne de la face. Les ganglions sont situés, soit au sein de la glande, soit autour ou sous la capsule.

- Le groupe facial : il est inconstant, le long des vaisseaux faciaux.
- Le groupe occipital : il est situé sous le muscle scalène.
- Le groupe mastoïdien : il est situé en arrière de l'oreille.

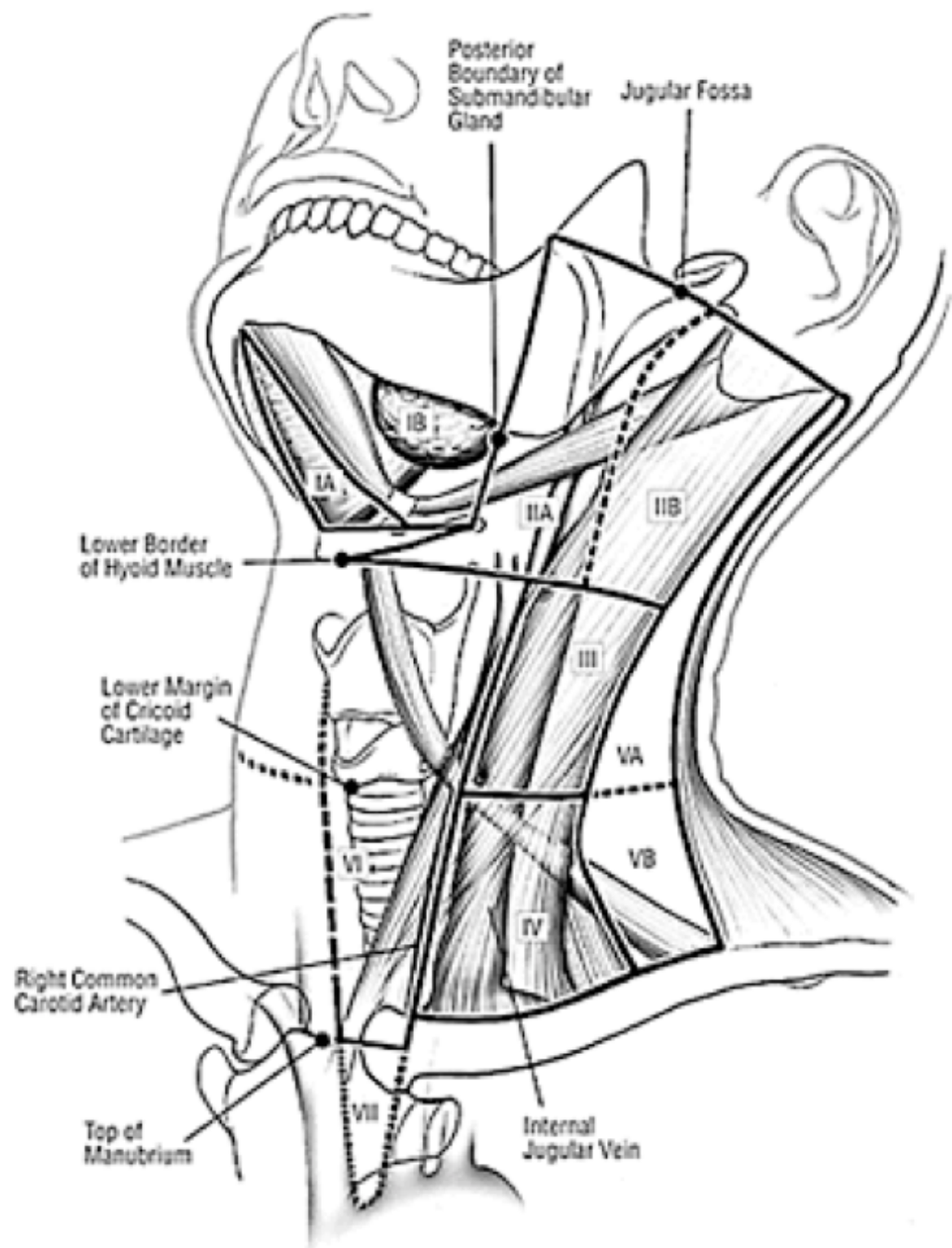


Figure 6 : Représentation des différents niveaux ganglionnaires sur une vue antéro-latérale de la tête et du cou, d'après Som et al.²⁰

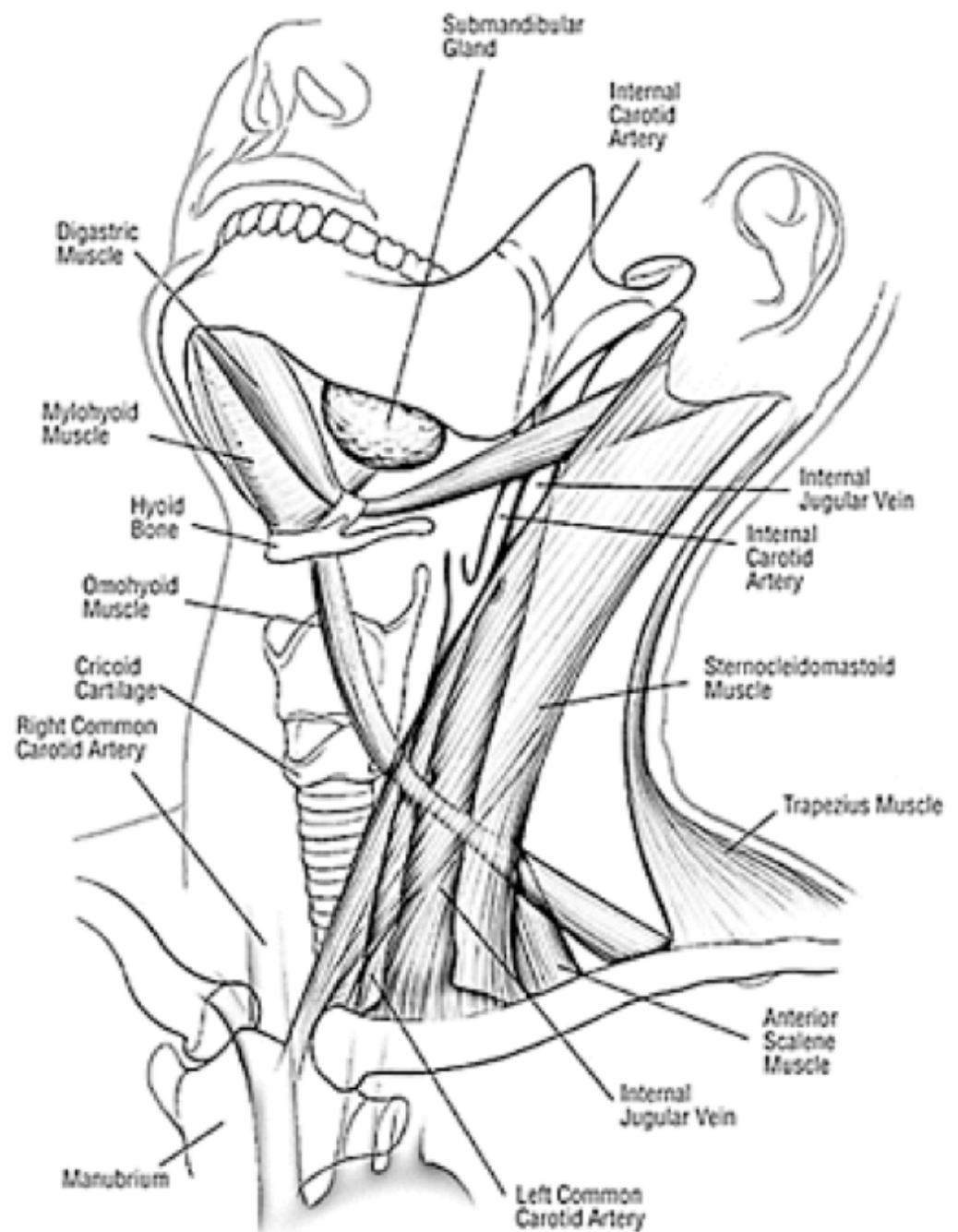


Figure 7 : Représentation schématique des principales structures anatomiques délimitant les aires ganglionnaires, sur une vue antéro-latérale de la tête et du cou, d'après Som et al.²⁰

3/Bilan préthérapeutique

A- L'extension locorégionale

o L'examen clinique

Il doit préciser le siège de la tumeur, sa taille, son aspect et les sites anatomiques atteints, la mobilité des cordes vocales et des aryénoïdes doit être appréciée. Il doit également définir l'atteinte ganglionnaire clinique.

o La panendoscopie

Elle est indispensable et réalisée sous anesthésie générale. Elle permet d'effectuer les biopsies indispensables au diagnostic, d'affiner le bilan d'extension locale de la tumeur et de rechercher un second primitif au niveau des voies aérodigestives supérieures, de l'œsophage et des bronches.

Ces examens doivent être conclus par un schéma récapitulatif daté avec mensurations si possible des lésions.

o Un scanner de la région cervico-faciale

Ceci complète l'examen clinique et endoscopique.

o L'imagerie par résonance magnétique

Elle est parfois utile, car elle peut donner des informations complémentaires notamment pour apprécier l'atteinte de la base de langue et de la loge pré-épiglottique.

B- Le bilan d'extension à distance

o Scanner thoracique et hépatique

Il sera en pratique réalisé dans le même temps que le scanner cervico-facial pour éliminer une extension métastatique ganglionnaire médiastinale, pulmonaire ou hépatique.

o Un PET-scanner

Il est de plus en plus souvent réalisé : pour compléter le bilan d'extension loco-régionale de ces tumeurs localement avancées, mais aussi pour vérifier l'absence de localisation métastatique. A l'avenir, des études devront étudier l'apport du PET-scanner pour évaluer la réponse tumorale à la chimiothérapie.

C- L'évaluation de l'état général et des comorbidités

L'évaluation de l'état général et la recherche de comorbidités associées, notamment cardio-vasculaires, hépatiques, pulmonaires, nutritionnelles est très importante.

Un bilan dentaire est indispensable avant la mise en route du traitement pour une remise en état dentaire et pour la confection des gouttières fluorées en vue de la radiothérapie.

4/ Classification TNM

La classification TNM actuellement en cours est celle de l'Union Internationale contre le Cancer (UICC) version 2009²¹. Elle est établie sur la base de données cliniques et paracliniques notamment scanographiques.

T : Tumeur primitive

1. Larynx

Trois localisations anatomiques sont distinguées :

- **Larynx sus ou supraglottique** (épiglote suprahyoïdienne, replis aryépiglottiques, aryténoïdes, épiglote infrahyoïdienne, bandes ventriculaires, ventricules).
- **Glote** (cordes vocales, commissures antérieure et postérieure).
- **Larynx sous-glottique** (bord inférieur corde vocale, premier anneau trachéal).

Pour les trois localisations :

- **TX** : Tumeur primitive non évaluable
- **T0** : Tumeur non détectable
- **Tis** : Carcinome *in situ*

Larynx sus-glottique

- **T1** : Tumeur limitée à une sous-localisation de l'étage sus-glottique avec mobilité normale des cordes vocales.
- **T2** : Tumeur envahissant plus d'une sous-localisation de l'étage sus-glottique ou glottique ou extraglottique (ex : muqueuse de la base de langue, vallécule, paroi interne du sinus piriforme) avec mobilité normale des cordes vocales.
- **T3** : Tumeur limitée au larynx avec fixation glottique et/ou envahissement de la région rétro-cricoïde, de la paroi interne du sinus piriforme, de la loge pré-épiglottique ou de la partie profonde de la base de la langue.
- **T4a** : Tumeur atteignant le cartilage thyroïde et/ou envahissant les tissus extra-laryngés (trachée, tissus mous du cou y compris les muscles profonds ou

extrinsèques de la langue), les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde et l'œsophage.

- **T4b** : Tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

Glotte :

- **T1** : Tumeur limitée à une (aux) corde(s) vocale(s) (pouvant atteindre la commissure antérieure ou postérieure) avec une mobilité normale.
- **T2** : Tumeur étendue à l'étage sus-glottique et/ou au larynx sous-glottique, et/ou avec diminution de la mobilité de la corde vocale.
- **T3** : Tumeur limitée au larynx avec fixation de la corde vocale et/ou envahissant l'espace para-glottique et/ou avec lyse à minima du cartilage thyroïde (corticale interne).
- **T4a** : Tumeur envahissant le cartilage thyroïde ou les tissus extralaryngés (tissus mous du cou notamment la musculature profonde et extrinsèque de la langue), les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde et l'œsophage.
- **T4b** : Tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

Larynx sous-glottique

- **T1** : Tumeur limitée au larynx sous glottique.
- **T2** : Tumeur étendue à une (aux) corde(s) vocale(s) avec une mobilité normale ou diminuée.
- **T3** : Tumeur limitée au larynx avec fixation d'une corde vocale.
- **T4a** : Tumeur étendue au cartilage cricoïde ou thyroïde, et/ou les tissus extralaryngés (tissus mous du cou notamment la musculature profonde et

extrinsèque de la langue), les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde, et l'œsophage.

- **T4b** : Tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

2. Hypopharynx

Il est divisé en trois sites anatomiques

- **jonction œsophagienne** (rétro-cricoïde).
- **sinus piriforme.**
- **paroi pharyngée postérieure.**

Pour les trois localisations :

- **TX** : Tumeur primitive non évaluable.
- **T0** : Tumeur non détectable.
- **Tis** : Carcinome *in situ*.
- **T1** : Tumeur limitée à un des sites anatomiques, $\leq$ à 2 cm dans sa plus grande dimension, sans fixation de l'hémilarynx.
- **T2** : Tumeur atteignant plus d'un site anatomique, ou de plus grande dimension $> 2\text{cm}$ et $\leq$ à 4 cm, sans fixation de l'hémilarynx.
- **T3** : Tumeur $> 4\text{ cm}$ dans sa plus grande dimension ou fixation de l'hémilarynx.
- **T4a** : Tumeur envahissant une des structures suivantes : cartilage cricoïde et/ou thyroïde, os hyoïde, glande thyroïde, œsophage et tissu mou du compartiment central (*comprenant les muscles sous-hyoïdiens pré-laryngés et la graisse sous-cutanée*).
- **T4b** : Tumeur envahissant les muscles prévertébraux, englobant l'artère carotide ou envahissant les structures médiastinales.

N : Ganglions

La classification N est la même pour le larynx et l'hypopharynx :

- N0 : pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
- N1 : métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral < 3 cm dans sa plus grande dimension.
- N2 : métastase unique dans un seul ganglion lymphatique régional homolatéral entre 3 cm et 6 cm dans sa plus grande dimension, ou métastases ganglionnaires multiples toutes de moins de 6 cm.
- N2a : Métastase dans un seul ganglion lymphatique entre 3 cm et 6 cm.
- N2b : Métastases homolatérales multiples toutes inférieures à 6 cm.
- N2c : Métastases bilatérales ou controlatérales inférieures à 6 cm.
- N3 : Métastase dans un ganglion lymphatique de plus de 6 cm dans sa plus grande dimension.

M : Métastases à distance

La classification M est la même pour le larynx et l'hypopharynx

- M0 : Pas de métastase à distance
- M1 : Présence de métastase(s) à distance

Classification AJCC

	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N0	M0
	T1,T2, T3	N1	M0
Stade IVA	T1,T2, T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
Stade IVB	T4b	Tous N	M0
	Tous T	N3	M0
Stade IVC	Tous T	Tous N	M1

Tableau 5 : Classification AJCC²² cancer du larynx et de l'hypopharynx²³

5/ Chimiothérapie

Ces dernières années ont vu s'accroître la place de la chimiothérapie dans la prise en charge multimodale des cancers des voies aéro-digestives supérieures.

Ce développement est lié aux progrès thérapeutiques amorcés avec l'introduction des taxanes et des thérapies innovantes, même si la chirurgie et la radiothérapie restent les traitements de référence. L'oncologue médical ne doit plus intervenir uniquement en phase palliative, lorsque les traitements loco-régionaux ont échoué, mais dès le début de la prise en charge, afin d'intégrer précocément le traitement médical dans la stratégie thérapeutique.

A- Les drogues utilisées

a- Chimiothérapie conventionnelle

Les cytotoxiques les plus utilisés depuis de nombreuses années et qui restent de référence encore actuellement sont le cisplatine et le 5FU, et le méthotrexate en phase palliative. Les taxanes, notamment le docétaxel, ont été introduits plus récemment.

o Le cisplatine

C'est un agent alkylant à élimination rénale et hépatique. Il est utilisé à une posologie de 75 à 100 mg/m² toutes les 3 semaines. Il présente une toxicité hématologique, neurologique (neuropathie périphérique), auditive, digestive (agent moyennement à hautement émétisant en fonction de la posologie) et surtout rénale (nécrose tubulaire et insuffisance rénale aiguë oligo-anurique). Il doit être administré sous couvert d'une hyperhydratation avec apport de sodium, de magnésium et de potassium avant et après la perfusion du produit et avec un contrôle strict de la diurèse.

o Le 5 Fluorouracile (5FU)

C'est un antimétabolite à élimination hépatique, utilisé à la posologie de 750 à 1000mg/m²/jour de J1 à J4 ou J5, associé au cisplatine (PF) et souvent au docétaxel (TPF). Sa toxicité est essentiellement digestive (stomatite, diarrhée), cutanée (syndrome main-pied et photosensibilisation), cardiaque (spasme coronaire), vasculaire et hématologique. L'administration associée d'acide folinique en potentialise l'efficacité.

o Le docétaxel

Il s'agit d'un agent antimicrotubules à élimination hépatique. Il est utilisé à la posologie de 75mg/m² toutes les 3 semaines en association au cisplatine et au 5FU. Sa toxicité est hématologique (l'emploi de facteurs de croissance granulocytaire est

systematique), cutanée, digestive. Des réactions d'hypersensibilité sont fréquentes nécessitant une prémédication antiallergique indispensable.

O Le méthotrexate

Il s'agit d'un antimétabolite, à élimination rénale, utilisé à la posologie de 40 mg/m² par semaine dans les cancers ORL. Il existe une toxicité hématologique et digestive modérée, mais surtout une toxicité muqueuse. Les effets toxiques sont prévenus par l'administration d'acide folinique.

O Le carboplatine

C'est un agent alkylant, analogue du cisplatine. Son élimination se fait par voie rénale. Il présente une toxicité hématologique plus importante que le cisplatine, surtout sur la lignée plaquettaire. Il est moins toxique que le cisplatine pour les des toxicités non-hématologiques : nausées, vomissements, neuropathie, ototoxicité et néphrotoxicité. C'est une alternative au cisplatine en cas de dégradation de la fonction rénale.

O Le paclitaxel

C'est un agent antimicrotubule à élimination hépatique. Sa toxicité est hématologique avec de fréquentes neutropénies, neurologique avec le risque de neuropathie périphérique et allergique nécessitant une prémédication avant l'utilisation du produit.

O La vinorelbine

C'est un alcaloïde de la pervenche. Il s'administre à la posologie de 25 mg/m² de façon hebdomadaire. Sa toxicité est surtout hématologique (portant surtout sur la lignée des globules blancs), digestive à type de constipation et neurologique.

o Le cyclophosphamide

C'est un agent alkylant avec des toxicités hématologiques, digestives (nausées vomissements et mucite), et risque de cystite hémorragique (prévenue par une hydratation importante et une alcalinisation urinaire).

o La bléomycine

Cette molécule n'est actuellement quasiment plus utilisée.

Le tableau 6 résume les principaux agents utilisés et les taux de réponse objective obtenus en mono-chimiothérapie toutes localisations ORL confondues.

Agent	RO %
Cisplatine	14 – 41 %
Carboplatine	20 -30 %
Methotrexate	8 – 31 %
5-Fluorouracile	15 %
Capecitabine	8 %
Pemetrexed	26 %
Gemcitabine	13 %
Docetaxel	21 – 45 %
Paclitaxel	19 – 40 %
Doxorubicine	24 %
Bléomycine	15 – 25 %
Cyclophosphamide	36 %
Ifosfamide	26 %
Vinorelbine	8 – 16 %
Topotecan	14 %

Tableau 6 : Mono-chimiothérapie : taux de réponses objectives¹⁸

b- Les thérapies moléculaires ciblées

La connaissance des mécanismes cellulaires impliqués dans la genèse et le développement des tumeurs malignes a mis en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques et notamment la voie de l'EGF (epidermal growth factor).

En ORL, cette stratégie contre le récepteur de l'EGF a été validée en association avec la radiothérapie (pour les tumeurs localement avancées inopérables) et la chimiothérapie (par platine et 5FU en cas de maladie récidivante inopérable et/ou métastatique). La molécule ayant eu l'AMM est le cetuximab : c'est un anticorps monoclonal bloquant la partie extracellulaire du récepteur à l'EGF. L'administration est par voie intra-veineuse et hebdomadaire avec une dose de charge de 400mg/m² puis 250mg/m² par semaine (en association à la radiothérapie, la première injection doit être effectuée une semaine avant la première séance). Il existe une toxicité essentiellement cutanée avec un rash cutané (nécessitant un traitement par cyclines tout au long du traitement), une toxicité unguéale (perionyxis) et un risque allergique.

Auteurs	Pop	Schéma	N	RO %	Survie
Burtress et al. ²⁴	1ere ligne	Cisplatine - placebo	58	10	8 mois
		Cisplatine - cetuximab	58	26	9,2 mois
Vermorken et al. ²⁵	1ere ligne	Platine – 5 FU- cetuximab	222	36	10,1 mois
		Platine – 5 FU	220	20	7,4 mois
Vermorken et al. ²⁶	Résistance au platine	Cetuximab	103	13	6 mois
Stewart et al. ^{27, 28}	2eme ligne ou inéligible au platine	Gefitinib 250mg	158	2,7	5,6 mois
		Gefitinib 500 mg	167	7,6	6 mois
		Methotrexate	161	3,9	6,7 mois
				NS	NS

Tableau 7 : Résultats des principaux essais d'anti-EGFR en situation de rechute (RO : taux de réponse objective)

B- Les indications dans les carcinomes épidermoïdes du larynx et de l'hypopharynx

α - Chimiothérapie d'induction avant le traitement loco-régional

Elle s'adresse à des patients porteurs de cancer non métastatique dans les situations suivantes :

- tentative de préservation laryngée,
- dans les formes très avancées inopérables avant un traitement loco-régional par radiothérapie avec un objectif d'améliorer le contrôle local et de réduire le risque de rechute métastatique,
- en pratique quotidienne, elle est également proposée pour les tumeurs d'évolution rapide.

Jusqu'en 2005, les protocoles de chimiothérapie d'induction utilisés associaient le cisplatine et le 5FU. La polychimiothérapie de type TPF (docétaxel 75mg/m² J1 – cisplatine 75mg/m² J1 – 5FU 750mg/m² de J1 à J5 tous les 21 jours) à raison de 3 cycles constitue désormais le standard car elle s'est révélée plus efficace en taux de réponse et en survie (tableau 8).

Auteurs	Schémas	N	RO %	RC %	Préervation Laryngée %	Survie
Essai de préservation laryngée						
Gortec 2000-01	TPF	110	80	42	À 3 ans 70 p=0,036	À 3 ans 60 %
Pointreau et al. ²⁹	PF	108	59	30	57,5	60 % NS
Essais de chimiothérapie d'induction						
TAX 323	TPF	177	68	8,5		37 % à 3 ans
Vermorken et al. ³⁰	PF	181	54	6,6		26 % à 3 ans HR = 0,73 – p=0,02
TAX 324	TPF	255	72	17		62 % à 3 ans
Posner et al. ³¹	PF	246	64	15		48 % à 3 ans HR = 0,70 – p=0,006
Hitt et al.	PPF	189	80	33	63 p<0,049	66 % à 2 ans
JCO 2005 ³²	PF	193	68	14	52	53 % à 2 ans – p=0,06

Tableau 8 : Résultats des essais randomisés récents avec Cisplatine – 5FU +/- taxanes en induction.
(PPF=paclitaxel-cisplatine-5FU)

b- Radio-chimiothérapie concomitante

Sa supériorité à la radiothérapie conventionnelle est désormais prouvée^{33 34 35 36}. Ses indications sont les suivantes :

- En postopératoire dans les stades à risque important de rechute (marges chirurgicales positives et/ou rupture capsulaire ganglionnaire).
- Les tumeurs inaccessibles à une chirurgie du fait de l'état général du patient, du refus du patient ou de l'extension tumorale (stade 4b).

Les modalités précises restent à valider, car plusieurs schémas sont utilisés selon les centres :

- cisplatine seul à la posologie de 100 mg/m² à J1, J22 et J43,
- carboplatine-5FU,
- cétuximab^{37, 38} en cas de contre indication à la chimiothérapie.

c- Chimiothérapie adjuvante

Elle n'est actuellement pas recommandée du fait des résultats supérieurs apportés par la radio-chimiothérapie concomitante exclusive ou postopératoire.

d- Chimiothérapie palliative

Cela concerne les maladies en rechute inopérable et/ou métastatiques. Les résultats de l'étude EXTREME, publiés en 2008 dans le New England Journal of Medicine, montrent un gain en survie et en taux de réponses tumorales dans le bras associant le cétuximab au standard sel de platine-5FU, en poursuivant le cétuximab seul jusqu'à progression après 6 cycles²⁵. Cette association constitue le nouveau traitement de référence en première ligne de rechute.

En deuxième ou en troisième ligne, le cétuximab permet d'obtenir environ 13% de réponses objectives et dans la moitié des cas une stabilisation pendant 2 à 3 mois²⁶.

Le méthotrexate reste un traitement standard dans les formes réfractaires ou les contre-indications au platine.

Les taxanes constituent une alternative que ce soit en monothérapie, avec le docétaxel hebdomadaire (évalués dans une étude de phase II avec taux de survie intéressants³⁹) ou avec le paclitaxel hebdomadaire, ou en association avec un sel de platine (l'association paclitaxel 175mg/m² J1 – cisplatine 75 mg/m² J1 s'est révélée équivalente en terme de résultat et mieux tolérée que le cisplatine-5FU dans un essai randomisé⁴⁰).

6/ Radiothérapie

La radiothérapie est une étape fondamentale dans le protocole de préservation laryngée : elle est indiquée chez tous les patients en réponse complète ou réponse partielle supérieure à 50% après la chimiothérapie d'induction. Le traitement standard repose sur une radiothérapie exclusive.

La radiothérapie est également indiquée en postopératoire chez les patients mauvais répondeurs après la réalisation de la (pharyngo)laryngectomie totale de façon exclusive ou avec une chimiothérapie concomitante en fonction des critères anatomopathologiques de la pièce opératoire.

Depuis 1995, les techniques de radiothérapie ont considérablement évolué : elles peuvent être classées en trois niveaux de complexité croissante selon les outils et les procédures mis en œuvre lors des étapes du traitement⁴¹.

A- La radiothérapie classique

Elle a été la principale technique jusqu'au début des années 2000, puis a été progressivement supplantée par la radiothérapie conformationnelle puis par la RCMI.

Les volumes cibles sont déterminés en deux dimensions.

Les contentions

Afin d'assurer la reproductibilité du traitement une contention de type personnalisée trois ou cinq points est recommandée. La contention est réalisée en position de traitement : décubitus dorsal, la tête droite en hyper-extension afin d'éloigner les régions sous-mento sous-maxillaires du plan laryngé.

Le centrage

Le repérage clinico-radiologique des champs d'irradiation (centrage) se fait grâce à un appareil de simulation doté d'une radioscopie. Ils sont définis grâce à des repères osseux de la tête et du cou.

En cas de tumeur du sinus piriforme ou du larynx étendue à la margelle, le volume à irradier est identique, qu'il s'agisse d'une irradiation post-chimiothérapie ou d'une irradiation postopératoire après laryngectomie totale ou pharyngolaryngectomie totale.

Ce volume cible comprend :

- la muqueuse pharyngo-laryngée, du toit du cavum à la bouche œsophagienne (et en cas d'extension à la bouche œsophagienne, la muqueuse du tiers supérieur de l'œsophage).
- Les aires ganglionnaires cervicales des deux cotés : chaînes jugulocarotidiennes, chaînes spinales et chaînes cervicales transverses

La projection de repères plombés placés sur la peau en regard des cicatrices, des adénopathies palpables. Les marges de sécurité sont importantes afin d'être certain de traiter correctement la maladie et son extension tout en tenant compte des mouvements du patients et des organes, ainsi que de la pénombre des énergies utilisées.

Des clichés radiologiques de repérage sont ensuite faits, sur lesquels le radiothérapeute détermine les zones à protéger. Quelques coupes scanner peuvent être réalisées. Les champs d'irradiation sont ensuite rapportés sur le système de contention ou la peau du patient.

*Dose*⁴²

La radiothérapie délivre dans un premier temps 50 Gy en 25 fractions (à raison de 5 séances par semaine). Une réduction à la moelle est effectuée à partir de 40 Gy.

Dans un second temps un complément loco-régional délivre 20 Gy en 10 fractions lors d'une radiothérapie exclusive ou 16 gray en 8 fractions lors d'une radiothérapie postopératoire avec marges chirurgicales positives ou rupture capsulaire ganglionnaire.

Contrôle du traitement

Un contrôle du positionnement du patient et des faisceaux se fait grâce :

- à la contention et l'aide à la mise en place par les lasers.
- aux imageries de contrôle initiales (gammagraphie ou imagerie portale) comparées aux images de référence que sont les clichés de simulation.

La dose absorbée qui a été délivrée au patient est contrôlée par la dosimétrie *in vivo*.

B- La radiothérapie conformationnelle

Cette approche élaborée a été permise grâce à l'évolution de l'informatique et des outils d'imagerie. Avec l'acquisition scanographique des données anatomiques, les volumes-cibles sont définis précisément dans les trois plans de l'espace^{43 44}.

Contention

La conformation des faisceaux aux volumes-cibles ou à risque nécessite une contention personnalisée. Elle est de type trois ou cinq points. Elle doit, d'une séance à l'autre, assurer la précision et la reproductibilité du positionnement du patient, tout en limitant ses déplacements dans la contention pendant la séance.

Acquisition des données anatomiques

L'acquisition *des données* se fait grâce à une scanographie dosimétrique, réalisée avec les mêmes contraintes de positionnement que durant le traitement. Les images scanographiques peuvent être fusionnées avec une imagerie IRM ou PET-TDM pour aider à la détermination des volumes. Les coupes scanographiques sont réalisées tous les 3 millimètres, après injection de produit de contraste iodé. L'acquisition se fait de la voûte crânienne jusque sous les clavicules, voire jusqu'à la bifurcation trachéale dans le cadre de compléments médiastinaux.

Définition des volumes : les volumes cibles devant être rigoureusement déterminés sont définis dans les rapports ICRU^{45 46} :

- Le volume tumoral macroscopique, nommé GTV (Gross Tumour Volume), correspond aux lésions tumorales mesurables cliniquement et radiologiquement. On distingue le GTV T pour la tumeur et le GTV N pour les adénopathies.
- Le volume anatomoclinique ou CTV (clinical target volume) : il inclut le volume de traitement, à savoir le volume tumoral macroscopique et une marge d'extension microscopique prouvée histologiquement ou probable selon l'histoire naturelle du cancer. On distingue également un CTV T et un CTV N.
- Le volume cible prévisionnel, nommé PTV (Planned Treatment Volume) est le volume le plus large sur lequel s'effectue l'étude dosimétrique permettant de définir le plan de traitement. Il comprend le volume cible anatomoclinique plus une marge tenant compte de toutes les incertitudes (mouvements internes et externes).

Prescription de la dose et définition des faisceaux

Détermination de la balistique : la mise en place des faisceaux (nombre, axe) est faite selon un protocole établi ou en optimisant la balistique des faisceaux par rapport aux volumes à traiter ou à épargner.

Prescription de la dose à l'isocentre.

Dosimétrie

Avec la radiothérapie conformationnelle, l'évaluation des plans de traitement se fait par un calcul de la distribution de dose en trois dimensions. Elle permet, grâce aux histogrammes dose-volume (HDV), une estimation quantitative de la dose délivrée dans les différents volumes cibles et aux organes à risque.

Contrôle du traitement

Contrôle du positionnement : grâce à la fiche de traitement et l'aide des faisceaux lasers, le positionnement du patient avec sa contention personnalisée est réalisé au poste de traitement par les manipulateurs.

Contrôles balistiques et dosimétriques : le contrôle de la balistique est réalisé en comparant les imagerie portales aux images de références (DRR). Les contrôles dosimétriques sur le patient s'effectuent par la mesure de la dose *in vivo*, comme en radiothérapie conventionnelle.

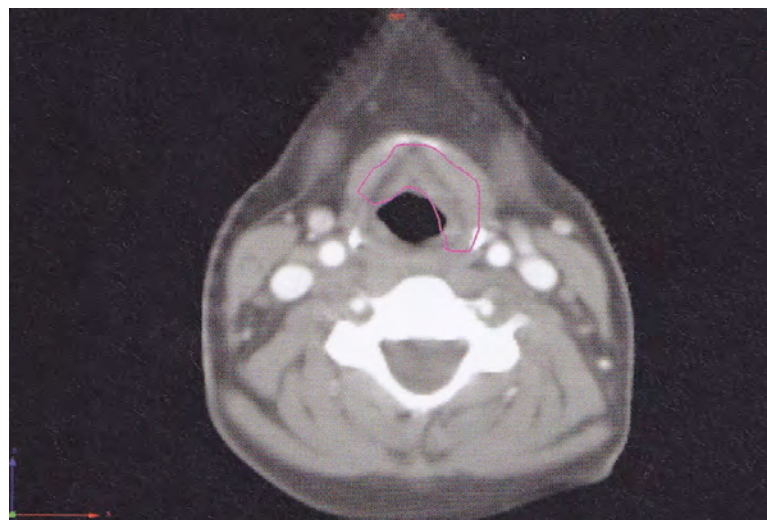


Figure 8 : Exemple de contournage du GTV pour une tumeur de la margelle laryngée

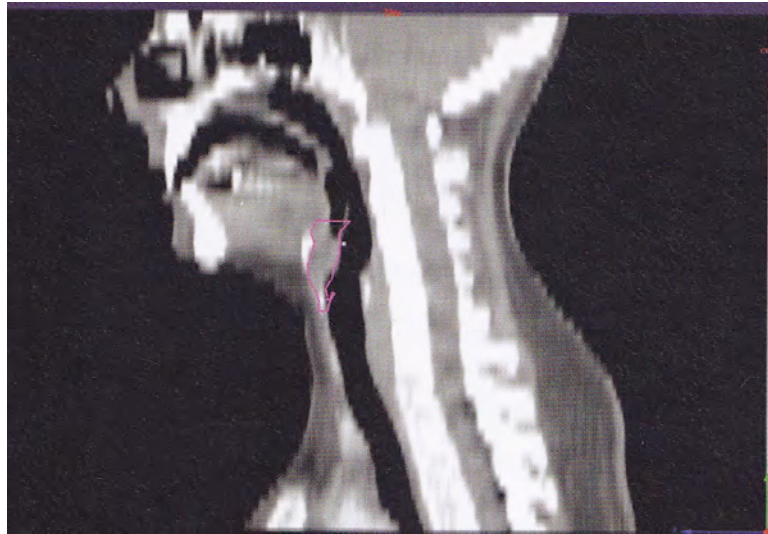


Figure 9 : Reconstruction sagittale du volume contourné

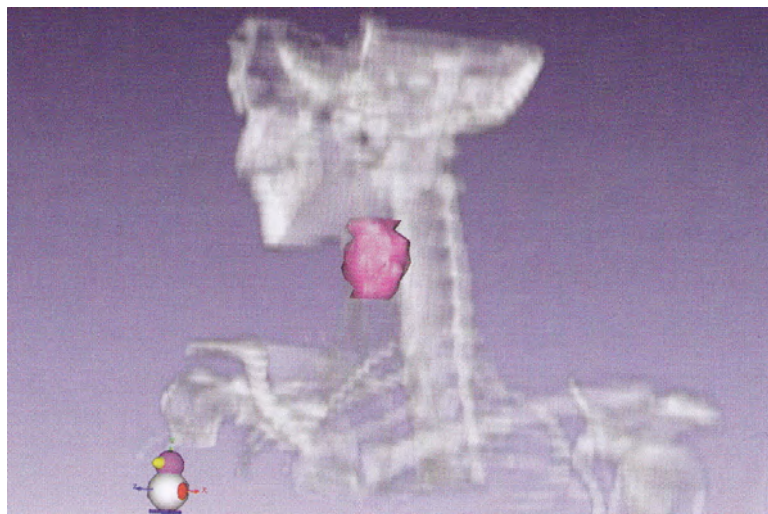


Figure 10 : Visualisation en 3D du volume contourné

C- Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

La radiothérapie conformationnelle sans modulation présente des limites notamment dans le cas de volumes- cibles qui ont une forme concave ou convexe autour d'organes à risque. Dans ce cas, il est difficile de traiter convenablement ou d'augmenter la dose

dans le volume-cible sans irradier excessivement les organes à risque. L'utilisation de la RCMI est une évolution technique permettant de pallier à ce problème.

Les premières étapes de la RCMI, à savoir l'acquisition des données anatomiques, la détermination des structures d'intérêt et la mise en place de la balistique, sont communes avec la radiothérapie conformationnelle. Le processus d'optimisation inverse est l'étape clé de la RCMI, qui la distingue des autres techniques d'irradiation où la planification du traitement est directe. Ce processus d'optimisation inverse permet d'obtenir des faisceaux modulés fonction des contraintes imposées (doses aux organes à risque, couverture des volumes cibles etc...) qui donneront une distribution se rapprochant le plus possible de la distribution de dose idéale. La RCMI permet de créer des isodoses de formes convexes ou concaves, ajustées au plus près du volume cible. Elle montre tout son intérêt pour les patients chez qui une radiothérapie conventionnelle imposerait un compromis important entre le traitement des volumes cibles et l'épargne des organes à risque.

D- Toxicités liées à la radiothérapie

Elles sont gradées selon les critères du RTOG⁴⁷. On distingue deux échelles :

- l'échelle RTOG toxicités aiguës et subaiguës (voir Annexe 2)
- l'échelle RTOG/EORTC Toxicités tardives (Voir annexe 3)

Les effets secondaires aigus

o Les réactions cutanées

Ces lésions cutanées, appelées radiodermites aiguës, surviennent le plus souvent au décours de la deuxième semaine de traitement. Ce sont des épithélites allant le plus souvent de l'érythème simple à l'épithélite exsudative (voire jusqu'à l'ulcération et la nécrose). Leur traitement fait appel au maintien d'une bonne hygiène, à l'utilisation de

topiques locaux (biafine, vaseline, éosine..) et il est nécessaire d'éviter d'appliquer des agents irritants (savons, parfums avec alcool...) pendant la durée de l'irradiation.

O Les réactions muqueuses

La radiomucite aiguë : elle se traduit par un érythème d'abord en plaques puis confluent, ensuite par des ulcérations et des pseudomembranes. Elle est favorisée par une chimiothérapie administrée simultanément. Les douleurs locales qu'elle provoque gênent l'alimentation. Cette gêne alimentaire est aggravée par la perte du goût et par l'apparition d'une sécheresse buccale survenant généralement dès la deuxième ou troisième semaine. Le traitement des radiomucites repose sur une bonne hygiène locale (avec des bains de bouche répétés), la suppression de boissons ou d'aliments irritants (épices, alcool...) et l'administration d'antalgiques.

Cette mucite génère un œdème muqueux qui peut provoquer des phénomènes de laryngite aiguë avec ou sans poussée œdémateuse.

La xérostomie : elle survient pour des doses délivrées dans les glandes parotides supérieures à 30-40 gray. Les radiations ionisantes provoquent une nécrose et une fibrose des acini salivaires, ce qui entraîne une raréfaction des glandes salivaires et une hyposialie voire une asialie. Ces phénomènes sont responsables de sécheresse buccale. Pour prévenir les réactions muqueuses, des soins dentaires incluant l'extraction des dents en mauvais état sont nécessaires avant le début de l'irradiation. Après l'irradiation, il convient d'adopter une parfaite hygiène buccale, d'appliquer quotidiennement les gouttières fluorées et de procéder à un détartrage semestriel. La sévérité de la xérostomie dépendra bien entendu du volume de glande parotide irradié.

L'agueusie : elle aggrave la gêne alimentaire due à la radiomucite et à la xérostomie, ne s'améliorant généralement qu'au cours du deuxième semestre.

Les troubles nutritionnels : ils sont la conséquence de tous ces phénomènes. Une perte de poids est fréquente. Une assistance nutritionnelle est souvent nécessaire avec mise

en place d'une alimentation entérale (gastrostomie mise en place avant le traitement ou sonde naso gastrique).

Ces effets précoces sont habituels. Le patient doit donc en être averti. Ces réactions ne doivent pas être considérées comme des complications, mais comme des conséquences normales du traitement.

Les effets secondaires tardifs

Les séquelles et les complications tardives surviennent typiquement au-delà des trois mois, voire des six mois qui suivent la fin de l'irradiation, bien après que les réactions aiguës ont cicatrisé.

Des effets secondaires tardifs de la radiothérapie cervico faciale peuvent survenir .
Ceux ci sont :

- une radiodermite chronique,
- un œdème cervical,
- une sclérose des tissus sous cutanés,
- une nécrose muqueuse,
- une hyposialie secondaire à l'irradiation des glandes salivaires,
- une ostéoradionécrose (cette complication est plus rare depuis les soins dentaires systématiques préalables à l'irradiation et le port de gouttières fluorées).

Deux complications sont spécifiques de l'irradiation des tumeurs du larynx ou de l'hypopharynx :

- la sténose de l'hypopharynx ou de l'œsophage cervical post-radique est parfois retrouvée, notamment en cas de radiothérapie post pharyngolaryngectomie totale lorsque le calibre de l'entonnoir pharyngé est déjà un peu réduit, pouvant parfois nécessiter des dilatations

- le larynx radique chronique. Il s'agit d'un larynx fibreux, souvent œdématié, parfois avec paralysie. Lors de période de poussée inflammatoire, une trachéotomie peut être nécessaire pour un épisode de dyspnée laryngée. Une chondrite laryngée peut survenir imposant alors la laryngectomie totale. Ce type de toxicité tardive est plus fréquent en cas de chimiothérapie concomitante.

7/ Chirurgie

En cas d'échec de la tentative de préservation laryngée, c'est-à-dire en cas de réponse tumorale inférieure à 50% et/ou d'absence de remobilisation laryngée, il n'y a plus d'alternative à une chirurgie radicale.

Il existe plusieurs types de chirurgie en fonction de la localisation tumorale. Quel que soit le type de chirurgie, un curage ganglionnaire cervical bilatéral est réalisé dans le même temps et elle peut être associée à un lambeau musculaire pour protéger l'axe vasculaire et couvrir la suture muqueuse.

A- Laryngectomie totale (LT)

Elle réalise l'exérèse complète du larynx. Elle est donc indiquée lorsque l'extension locale de la tumeur primitive contre-indique la réalisation d'une laryngectomie partielle fonctionnelle :

- Extension massive à la loge hyo-thyro-épiglottique,
- Extension franche au cartilage thyroïde (et a fortiori aux tissus extra-laryngés) ou au cricoïde,
- Fixité franche de l'aryténoïde,
- Extension importante en base de langue en haut ou extension en sous glotte en bas.

L'incision cutanée est à adapter au geste à réaliser sur la tumeur et les aires ganglionnaires.

Les muscles sous hyoïdiens sont sectionnés à leur partie basse et réclinés vers le haut. L'isthme thyroïdien est sectionné et les lobes thyroïdiens réclinés en dehors permettant ainsi la section des constricteurs au niveau du bord postérieur des ailes thyroïdiennes. En l'absence d'extension aux vallécules et en base de langue, le pharynx est ouvert au fond des vallécules et la laryngectomie est réalisée de haut en bas après réalisation d'une trachéotomie basse. L'exérèse emporte tout le larynx en monobloc avec l'os hyoïde et le cartilage thyroïde jusqu'à rejoindre en bas le trachéostome.

La muqueuse pharyngée est alors suturée soigneusement, cette suture étant ensuite recouverte par la suture de constricteurs afin de limiter les fistules postopératoires.

Cette laryngectomie « de base » peut être élargie :

- vers le haut, emportant une partie de la base de langue (sub-glosso laryngectomie totale),
- vers l'avant, emportant la glande thyroïde, voire le revêtement cutané (laryngectomie carrée) en cas d'extension aux tissus pré-laryngés et éventuellement à la peau,
- vers le bas, emportant les premiers centimètres de la trachée en cas d'extension franche sous-glottique, nécessitant un curage récurrentiel associé,
- vers l'extérieur au sinus piriforme (laryngectomie totale avec pharyngectomie partielle).

B- Laryngectomie subtotale avec shunt phonatoire de type Pearson

Elle réalise une résection large du larynx (et de la totalité du sinus piriforme tumoral en cas de tumeur de l'hypopharynx), mais avec un shunt phonatoire qui fait communiquer la trachée et le pharynx restant. L'hémilarynx du côté non tumoral est

conservé et libéré de ses attaches rigides. Il est mobilisé afin d'être tubulisé sur lui-même, depuis la trachée jusqu'au sinus piriforme sain, réalisant ainsi le shunt phonatoire et assurant une réhabilitation vocale de meilleure qualité. Mais comme après la laryngectomie totale, le trachéostome est définitif.

C- Laryngectomie totale avec pharyngectomie partielle (PLT)

Cette intervention consiste en l'excision du larynx en totalité et d'une partie de l'hypopharynx. L'excision pharyngée est réalisée à la demande et autorise le plus souvent un rapprochement muqueux, mais ceci au détriment du diamètre de l'entonnoir pharyngé et de la qualité de la déglutition. La trachéostomie est définitive.

D- Pharyngo-laryngectomie circulaire (PLTC)

Cette intervention est proposée pour les tumeurs plus évoluées avec en particulier extension vers la paroi pharyngée postérieure, vers la bouche de l'œsophage, voire vers l'œsophage cervical. Elle nécessite donc une résection complète de l'hypopharynx et implique donc une reconstruction de l'axe digestif avec un lambeau pédiculé ou un lambeau libre.

E- Survie après chirurgie radicale

La survie globale à 5 ans pour une tumeur localement avancée de l'hypopharynx est d'environ 30 à 35% après une chirurgie de type PLT suivie d'une radiothérapie postopératoire^{48, 49}.

Pour les cancers du larynx le pronostic est un peu meilleur avec une survie globale à 5 ans de 50 à 60%⁴⁸.

8/ Historique de la préservation laryngée

Au début des années 1990, le standard de prise en charge des patients porteurs de tumeurs classées T3 ou T4 du larynx ou de l'hypopharynx était la (pharyngo) laryngectomie totale avec curage ganglionnaire, suivie d'une radiothérapie postopératoire. Cette intervention chirurgicale pouvait permettre d'obtenir un bon contrôle local de la maladie. Ce contrôle tumoral se faisait au prix d'une mutilation importante avec perte de la phonation et réalisation d'un trachéostome définitif. Cette chirurgie retentissait négativement sur la vie des patients avec un risque d'isolement social, de perte d'emploi et de dépression. Malgré la chirurgie, il persistait un risque de récurrence locorégionale et métastatique (40-60% des cas) de la pathologie tumorale^{2, 50}.

Des stratégies alternatives se sont alors développées telles que la laryngectomie partielle, l'ajout de chimiothérapie, des modifications dans la délivrance de la radiothérapie (modification du fractionnement et de l'étalement) sans qu'aucun schéma optimal ne soit retenu. Ces travaux de recherche pour un traitement conservateur ont été menés pour essayer d'obtenir une efficacité thérapeutique identique à la chirurgie tout en évitant la laryngectomie totale.

A- Chimiothérapie d'induction et préservation laryngée

Les premiers essais dits de préservation laryngée ont été faits en utilisant la chimiothérapie d'induction, c'est-à-dire une chimiothérapie réalisée en première ligne de l'arsenal thérapeutique (chimiothérapie néoadjuvante). Elle permettait de sélectionner les patients chez lesquels un traitement conservateur pouvait être proposé. Les patients bons répondeurs à la chimiothérapie recevaient une irradiation et les patients non-répondeurs étant traités par la laryngectomie totale initialement prévue.

Cette première génération d'essais de préservation a été marquée par trois essais randomisés majeurs (Vétérans¹, EORTC 24891² et GETTEC³): ces essais étaient des

études d'équivalence et les patients étaient randomisés soit dans le bras chirurgie radicale suivie si nécessaire d'une irradiation postopératoire, soit dans le bras chimiothérapie d'induction suivie en cas de bonne réponse d'une irradiation et en cas de mauvaise réponse de la chirurgie radicale initialement prévue. Les essais des Vétérans¹ et du GETTEC³ concernaient des patients porteurs d'un cancer du larynx et l'essai de l'EORTC² ceux porteurs d'un cancer de l'hypopharynx. Les trois études ont utilisé une chimiothérapie (PF) associant le cisplatine (P à 100 mg/m² à J1) et le 5-fluorouracile (5-FU ou F en perfusion continue à 1000 mg/m²/j de J1 à J5) à raison d'un cycle toutes les 3 semaines pour un maximum de 3 cycles.

Dans l'essai des Vétérans¹, les patients en réponse partielle après 2 cycles de PF recevaient un troisième cycle de chimiothérapie, puis étaient irradiés; les autres patients étaient opérés. Dans cette étude nord-américaine, les deux tiers des patients étaient porteurs d'une tumeur supra-glottique (margelle laryngée incluse) et un tiers de tumeurs glottiques. A peine plus de la moitié avait une fixité laryngée. Dans l'essai EORTC², seuls les patients en réponse complète après le deuxième ou le troisième cycle de PF étaient irradiés et les autres opérés. Dans ces deux études les taux de survie ont été statistiquement non différents entre les deux bras (chirurgie et chimiothérapie d'induction) permettant aux auteurs de conclure qu'un traitement conservateur par radiothérapie chez les patients répondeurs à la chimiothérapie d'induction était un traitement efficace, ne compromettant pas la survie. Dans l'essai de l'EORTC le taux de survie avec un larynx fonctionnel était de 42% à 3 ans et 35% à 5ans.

L'étude du GETTEC³ a retrouvé des résultats défavorables chez les patients ayant reçu la chimiothérapie d'induction, mais elle n'a porté que sur 68 patients. A la différence de l'étude des Vétérans¹, seules les tumeurs T3 étaient éligibles. Il est important de noter que tous avaient une fixité laryngée.

Une méta-analyse a été effectuée à l'Institut Gustave Roussy sur ces trois études et a rassemblé 602 patients³³. Les taux de survie à 5 ans étaient de 45 % (bras chirurgical) *versus* 39 % (bras chimiothérapie d'induction). La différence n'était pas statistiquement significative mais 58 % des patients en vie avaient un larynx en place.

La chimiothérapie d'induction avec le schéma PF (3 cycles) a donc été retenue comme un traitement standard suivie chez les bons répondeurs, d'une radiothérapie en alternative thérapeutique à la chirurgie radicale chez les patients porteurs d'une tumeur du larynx ou de l'hypopharynx relevant d'une (pharyngo)-laryngectomie totale et qui n'avaient pas de contre-indication à l'administration d'une chimiothérapie. Les travaux de recherche suivants dans ce domaine avaient pour objectif d'obtenir un taux de réponse majeure le plus élevé possible en utilisant des protocoles intensifiés soit en combinant des thérapeutiques, soit par l'adjonction de taxanes.

B- Radiothérapie et chimiothérapie concomitantes (RCC) et préservation laryngée

Une deuxième génération d'essais de préservation a été mise en place avec une autre voie d'optimisation des résultats de la radiothérapie. Il s'agissait de l'association de la chimiothérapie non plus de façon séquentielle, mais de façon simultanée à la radiothérapie.

Cette stratégie concomitante des traitements a été expérimentée en ORL, car elle avait fait ses preuves dans plusieurs autres localisations tumorales.

La méta-analyse MACH-NC^{33, 51, 52}, qui a étudié les bénéfices de la chimiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, et plus spécialement les bénéfices de la radiothérapie et chimiothérapie concomitante, ont montré un bénéfice de la RCC par rapport à la chimiothérapie d'induction concernant la survie globale (avec une différence absolue de 3,5% +/- 3,1%) en faveur de la radio-chimiothérapie concomitante, du contrôle loco-régional [HR=0,77 (0,64-0,92)] et survie sans événement [HR=0,81 (0,69-0,96)].

Cette stratégie a été testée aux Etats Unis dans l'essai du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 91-11). Il s'agissait d'une étude à trois bras³⁴ comparant la chimiothérapie d'induction par PF (bras expérimental des précédents essais d'induction) suivie d'une irradiation, la radiochimiothérapie concomitante (RCC) avec

du cisplatine à 100 mg/m² (J1, J22 et J43) et enfin la radiothérapie exclusive. Cinq cent quarante-sept patients ont été inclus dans cette étude et 518 furent analysés pour la publication. Plus des deux tiers des patients étaient porteurs d'une tumeur supra glottique et un peu moins de la moitié avait une fixité laryngée. La survie n'était pas significativement différente entre les trois bras, mais dans le bras concomitant, le taux de préservation laryngée à 2 ans était significativement supérieur : 88 % (IC 95 % : 83 – 93), contre 75 % (IC 95 % : 68 – 81) pour le bras induction et 70 % (IC 95 % : 63 – 76) pour le bras radiothérapie exclusive. Cependant, le bras concomitant présentait une toxicité aiguë notablement plus élevée avec 77 % des patients ayant présenté au moins une toxicité aiguë de grade 3 ou 4 (47 % une toxicité hématologique et 43 % une mucite de grade 3 ou 4), mais l'incidence des toxicités tardives de grade 3 et 4 était similaires dans les trois groupes (entre 24 et 36 %). Ces résultats étaient prometteurs, mais il faut aussi les rapporter à la sélection des patients probablement plus favorables qu'ils ne l'auraient été dans une étude européenne. La conclusion de cette publication était de considérer la radio-chimiothérapie concomitante comme le nouveau standard de préservation laryngée. Une analyse plus récente révèle⁵³ que la survie globale et le taux de survie sans laryngectomie à 5 ans ne sont pas statistiquement différents chez les patients traités par radio-chimiothérapie concomitante ou par chimiothérapie d'induction.

C- Radiothérapie et chimiothérapie alternées et préservation laryngée

Une autre façon d'administrer la radiothérapie et la chimiothérapie était le schéma dit alterné, c'est-à-dire de réaliser la chimiothérapie entre les semaines de radiothérapie (celle-ci étant réalisée en split course). Ce schéma a été testé et validé dans deux premiers essais italiens publiés au début des années 90^{54, 55}. Un autre essai de l'EORTC (EORTC 24954) très récemment publié⁵⁴ a confirmé ces résultats. Il incluait des patients porteurs de tumeurs T3- T4 du larynx ou T2 à T4 de l'hypopharynx opérables d'emblée. Au total 450 patients ont été randomisés dont 224 dans le bras séquentiel et 226 dans le bras alterné. Dans le bras séquentiel, les patients répondeurs après

deux cycles de chimiothérapie (100 mg/m² de cisplatine à J1 et 5-FU à 1000 mg/m² de J1 à J5) recevaient 2 autres cycles suivis d'une irradiation. Les non répondeurs étaient opérés. Dans le bras alterné, les cycles de chimiothérapie comportaient les mêmes drogues (cisplatine à 20 mg/m²/j de J1 à J5 et 5-FU à 200 mg/m²/j de J1 à J5) les semaines 1, 4, 7 et 10 avec, dans les 2 semaines libres entre les cycles, une radiothérapie de 20 Gy en split course. La survie médiane avec un larynx fonctionnel était de 1,6 ans (IC 95% : 1,1-2,4) pour le bras séquentiel et de 2,3 ans (IC 95% : 1,6-3,3) pour le bras alterné soit une différence non significative (HR de 0,85; IC 95% : 0,68- 1,06). Les taux estimés de larynx fonctionnel à 3 et 5 ans étaient respectivement de 39,5% et 30,5% pour le bras séquentiel et 45,4% et 36,2% pour le bras radiochimiothérapie alterné. Avec un suivi médian de 6,5 ans, la survie globale médiane et la survie globale estimée à 5 ans étaient de 4,4 ans et 48,5% dans le bras séquentiel et de 5,1 ans et 51,9% dans le bras alterné. A 5 ans, les incidences cumulées d'événements locorégionaux et métastatiques étaient respectivement de 31,8% et 15,5% dans le bras séquentiel et de 32,3% et 21,5% dans le bras alterné. Finalement, les taux de larynx fonctionnel, de survie globale, d'intervalle sans progression et de toxicités tardives étaient non statistiquement différentes et 50% des malades environ en vie à 5 ans. Le bras alterné donnant des résultats peu différents avec pourtant des doses de 5-FU et de radiothérapie moindres.

D- Chimiothérapie d'induction par TPF

Une quatrième génération d'essais de préservation laryngée a ensuite vu le jour et a relancé le principe de l'induction avec l'avènement des taxanes, et notamment du docétaxel.

En effet, l'induction est revenue sur le devant de la scène car, d'un point de vue chirurgical, elle présentait l'avantage de pouvoir changer rapidement de stratégie pour opérer les patients mauvais répondeurs puis de délivrer une radiothérapie postopératoire adaptée. Cette chirurgie après chimiothérapie d'induction ne pose pas de problème notable au chirurgien qui peut réaliser le geste initialement prévu. Au contraire, la RCC qui entraîne plus de mucite, impose d'aller au bout du protocole pour

décider ou non d'une chirurgie de rattrapage, qui s'avère alors plus délicate. Les résultats des essais de phase II puis récemment de phase III ont suggéré que l'ajout du docétaxel au cisplatine et au 5-FU augmente l'efficacité du schéma PF seul en terme de taux de réponse^{30, 31, 56-62} et même en survie globale^{30, 31} (cf tableau 8 page 61). Deux essais randomisés de phase III utilisant le TPF en induction suivi de radiothérapie seule (TAX 323) ou en association au carboplatine (TAX 324) ont confirmé, la supériorité du TPF^{30, 31} comparé au schéma PF en terme de réponse, de survie globale et d'intervalle sans progression. Dans l'essai TAX 323³⁰ (incluant des patients avec un grade OMS ≤ 1 avec un cancer non résécable des voies aéro-digestives supérieures), les patients étaient randomisés dans les bras TPF ou PF. La médiane de l'intervalle sans progression de la maladie était de 11,0 mois dans le bras TPF et de 8,2 mois dans le bras PF ($p = 0,007$). La médiane de survie globale était de 18,8 mois pour le TPF et de 14,5 mois pour le groupe PF. Dans l'essai TAX 324³¹ (incluant des patients avec un grade OMS ≤ 1 avec un cancer de la cavité buccale, du larynx, de l'oropharynx ou de l'hypopharynx si la tumeur était non résécable ou de faible curabilité chirurgicale ou si le patient était candidat à une stratégie de « préservation d'organe »), la survie globale médiane était de 71 mois pour le TPF et de 30 mois pour le PF, avec une différence significative en faveur du bras TPF ($p = 0,006$). Le taux de contrôle locorégional était plus élevé dans le bras TPF que dans le bras PF. Ces essais^{30, 31} rapportaient également une meilleure observance et une meilleure qualité de vie chez les patients du groupe TPF. Ces deux derniers essais n'étaient pas conçus pour évaluer spécifiquement les taux de préservation laryngée.

L'étude du Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou (GORTEC) 2001-01 réalisée selon le même schéma a démontré la supériorité du protocole TPF par rapport au PF en terme de taux de préservation laryngée à 3 ans (70,3% vs 57,5%, $p=0,03$). Le taux de réponse après la chimiothérapie d'induction était également meilleur dans le bras TPF (80% vs 59%; $p=0,002$). Il n'y avait pas de différence significative concernant la survie globale (60% dans chaque bras) et la survie sans progression à 3 ans (58% dans le bras TPF et 44% dans le bras PF).

PATIENTS ET METHODES

1/ Historique

C'est en 1995 que le Centre Alexis Vautrin et le service de chirurgie cervico-facial du CHU de Nancy, ont conjointement démarré la stratégie de préservation laryngée.

Notre étude porte sur l'analyse retrospective des dossiers de patients ayant débuté leur prise en charge entre 1995 et 2009. Ces patients présentaient un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx, localement avancé, classé cT2 à cT4 et associé ou non à une atteinte ganglionnaire relevant d'une chirurgie à type de (pharyngo)laryngectomie totale.

Les patients, lorsqu'ils étaient éligibles, étaient inclus dans les protocoles en cours : soit le protocole EORTC 24954 de 1996 à 2004, soit le protocole TREMPIN de 2006 à 2008.

STRATEGIES HORS PROTOCOLE

Lorsqu'ils n'étaient pas éligibles pour un protocole ou en l'absence de protocole en cours, la stratégie adoptée à Nancy était la chimiothérapie d'induction par cisplatine-5FU (PF) 4 cures jusqu'en 2006, puis par docétaxel-cisplatine-5FU (TPF), 3 cures, à partir de 2007 suivie, chez les bons répondeurs, d'une radiothérapie (avec dans de rares cas une chimiothérapie concomitante) et chez les mauvais répondeurs d'une chirurgie radicale associée à une radiothérapie postopératoire.

La chimiothérapie d'induction par PF délivrait cisplatine 100mg/m² à J1 et 5FU 1000 mg/m² de J1 à J5 avec des cycles espacés de 21 jours.

La chimiothérapie d'induction par TPF délivrait docétaxel 75mg/m² à J1, cisplatine 75 mg/m² à J1 et 5FU 750 mg/m² de J1 à J5 avec des cycles espacés de 21 jours .

Le bilan d'évaluation, comprenant un scanner cervico-facial, thoracique et hépatique ainsi qu'une endoscopie ORL, était réalisé soit après 2 cures de PF, soit après 3 cures de TPF. Il déterminait les réponses objectives sur la tumeur et sur les adénopathies à la chimiothérapie et la mobilité laryngée.

Chez les patients bons répondeurs, la radiothérapie débutait après un intervalle libre moyen de 4 semaines suivant le début de la dernière cure de chimiothérapie.

L'irradiation était pratiquée en mode fractionné conventionnel avec éventuellement une chimiothérapie concomitante par sel de platine. La dose totale a été de 70 Gy en 35 fractions à raison de 2 Gy par séance et 5 séances par semaine.

Les patients non-répondeurs après la chimiothérapie étaient traités par chirurgie radicale. La laryngectomie totale ou la pharyngolaryngectomie totale étaient toujours associées à une chirurgie des aires ganglionnaires cervicales. Une radiothérapie postopératoire était systématique avec une dose totale de 50 à 66 Gy selon les critères histologiques (50 Gy en cas de résection complète sans envahissement ganglionnaire ou avec envahissement ganglionnaire mais sans effraction capsulaire et 66 Gy en cas de marges positives ou de rupture capsulaire)

PROTOCOLE EORTC 24954

Le protocole EORTC 24954 (étude de phase III) incluait les patients porteurs de tumeurs T3-T4 du larynx ou T2 à T4 de l'hypopharynx opérables d'emblée et justiciables d'une (pharyngo-) laryngectomie totale.

Les critères d'exclusion étaient assez nombreux: Tumeurs du mur pharyngé postérieur, du larynx sous glottique, rétrocricoïdienne ou avec une extension à la fosse amygdalienne, à la base de langue et à la bouche de Killian. Les tumeurs entraînant une destruction massive du cartilage thyroïde, les tumeurs en contiguité d'une adénopathie ou un statut ganglionnaire N2c initial nécessitant un curage radical bilatéral ne permettaient pas l'inclusion dans le protocole.

Les patients éligibles étaient répartis dans un des deux bras de traitement

- Bras séquentiel : Les patients bénéficiaient d'une chimiothérapie d'induction par cisplatine-5FU (cisplatine 100 mg/m² à J1 et 5FU 1000 mg/m² de J1 à J5). Les patients répondeurs après 2 cycles recevaient 2 cycles supplémentaires suivis d'une irradiation. Les patients non-répondeurs étaient opérés.
- Bras alterné : Les patients bénéficiaient d'une chimiothérapie par cisplatine 5FU (cisplatine 20mg/m² de J1 à J5 et 5FU 200mg/m² de J1 à J5) lors des semaines 1 et 4. La radiothérapie était délivrée en split course et délivrait une dose de 20

Gy lors des 2 semaines libres entre les cycles. L'évaluation était réalisée à la semaine 6 après 2 cures de chimiothérapie et 2 périodes de radiothérapie (soit 2 fois 20 Gy). Les patients répondeurs avaient 2 cures de chimiothérapie supplémentaires à la semaine 7 et 10 et une 3ème période délivrant 20 Gy de radiothérapie. Les patient non répondeurs étaient opérés.

PROTOCOLE TREMPLIN

Le protocole TREMPLIN, étude de phase II (le promoteur était le GORTEC), incluait les patients porteurs d'une tumeur laryngée ou hypopharyngée localement avancée classée T2 à T4 relevant d'une (pharyngo)laryngectomie totale ou subtotale (technique de Pearson) à la condition que cette dernière soit réalisable d'emblée.

Ce protocole comparait le cetuximab et le cisplatine en association à la radiothérapie au décours de la chimiothérapie d'induction par TPF chez les patients bons répondeurs dans le but d'augmenter le taux de préservation laryngée par rapport au schéma TPF suivi d'une irradiation exclusive.

Les tumeurs T3 trans-glottiques avec infiltration massive de l'hémilarynx ou T4 avec lyse cartilagineuse massive, mais aussi les tumeurs nécessitant la réalisation d'une trachéotomie d'emblée ne pouvaient pas être incluses dans le protocole.

Les patients bénéficiaient donc d'une chimiothérapie d'induction par TPF (docetaxel 75mg/m² à J1, cisplatine 75mg/m² à J1 et 5FU 750mg/m² de J1 à J5). Un bilan d'évaluation était réalisé après 3 cures. Les patients bon répondeurs étaient alors randomisés entre 2 bras :

- Bras radiothérapie et chimiothérapie concomitantes par cisplatine (100mg/m² à J1, J22 et J43).
- Bras radiothérapie et administration concomitante de cetuximab (400 mg/m² au jour 1 puis en perfusion IV d'une heure à la dose de 250 mg/m² aux jours 8, 15, 22, 29, 36 et 43 de la radiothérapie).

Notre étude distinguera 3 stratégies de traitement:

- Le groupe de patients traités selon un mode séquentiel par chimiothérapie d'induction type cisplatine-5FU (PF) puis radiothérapie (+/- chimiothérapie concomitante) (cf figure 11).
- Le groupe de patients traités selon un mode séquentiel par chimiothérapie d'induction type docétaxel-cisplatine-5FU (TPF) puis radiothérapie (+/- chimiothérapie concomitante)(cf figure 12).
- Le groupe de patients traités selon le mode radiothérapie et chimiothérapie alternées (cf figure 13).

Les différentes étapes thérapeutiques concernant les stratégies de préservation laryngée à Nancy sont résumées dans les arbres décisionnels suivants.

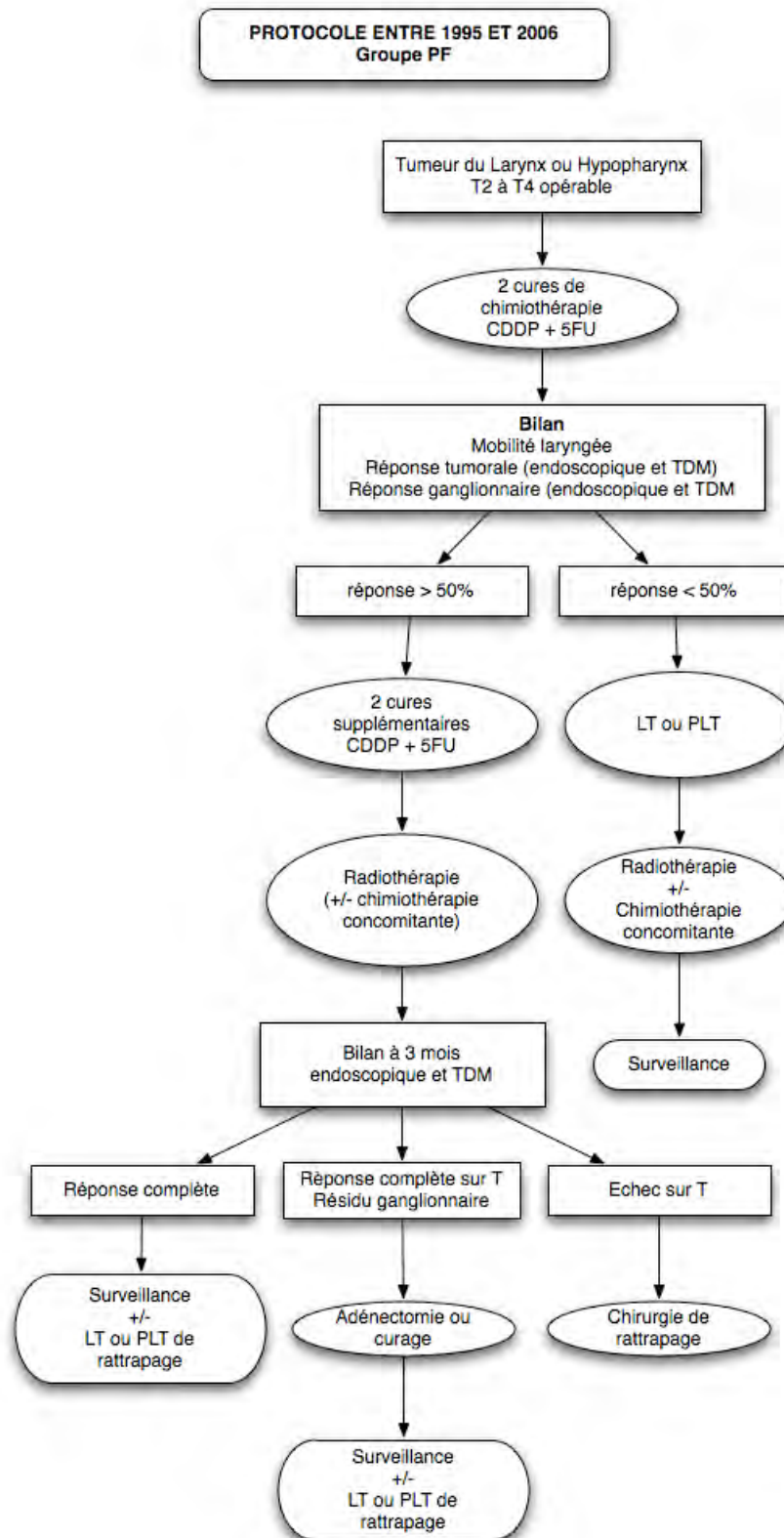


Figure 11 : Groupe PF

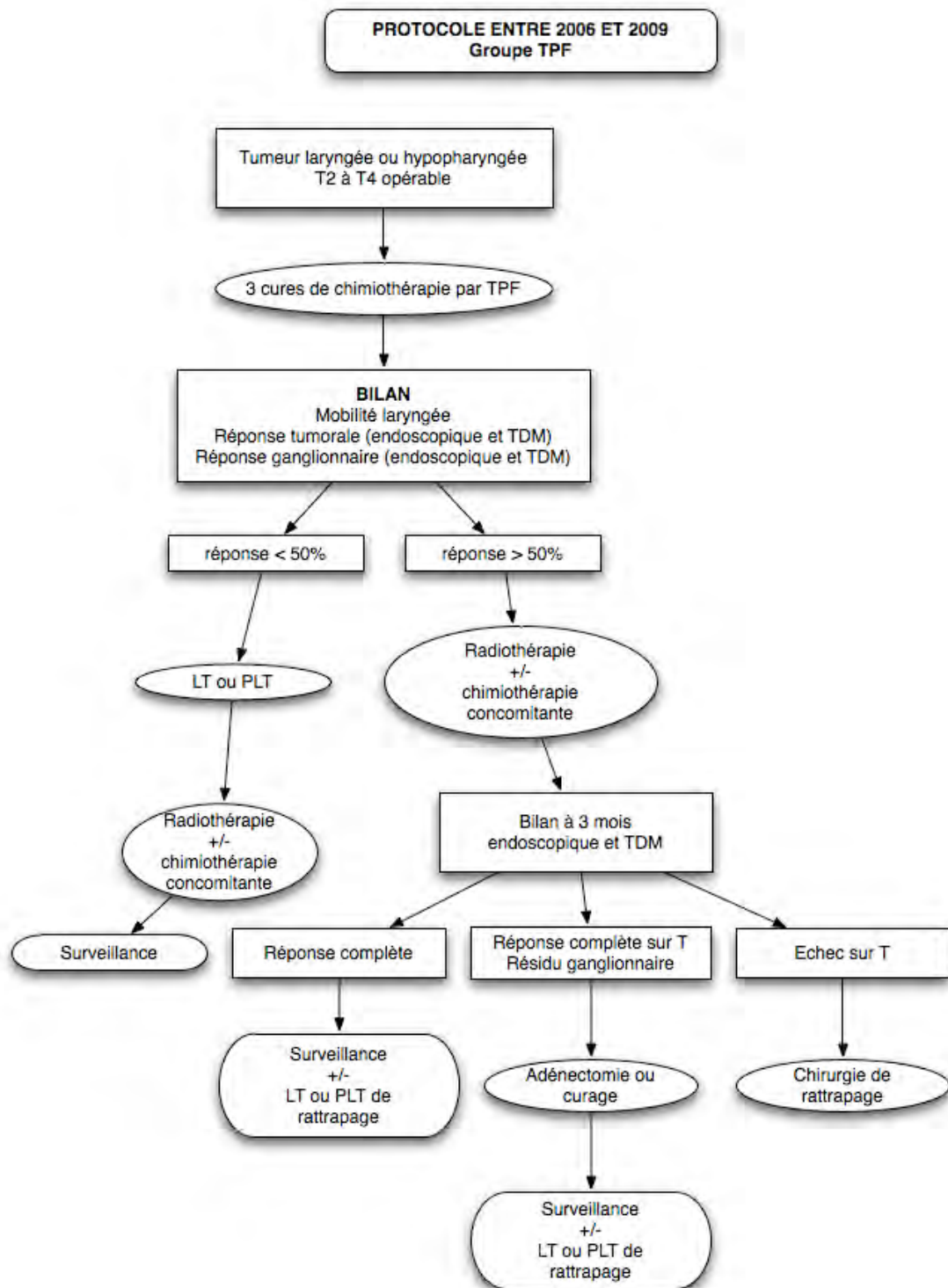


Figure 12 : Groupe TPF

SCHEMA DE RADIOTHERAPIE ET CHIMIOOTHERAPIE ALTERNEE
PROTOCOLE EORTC 24954

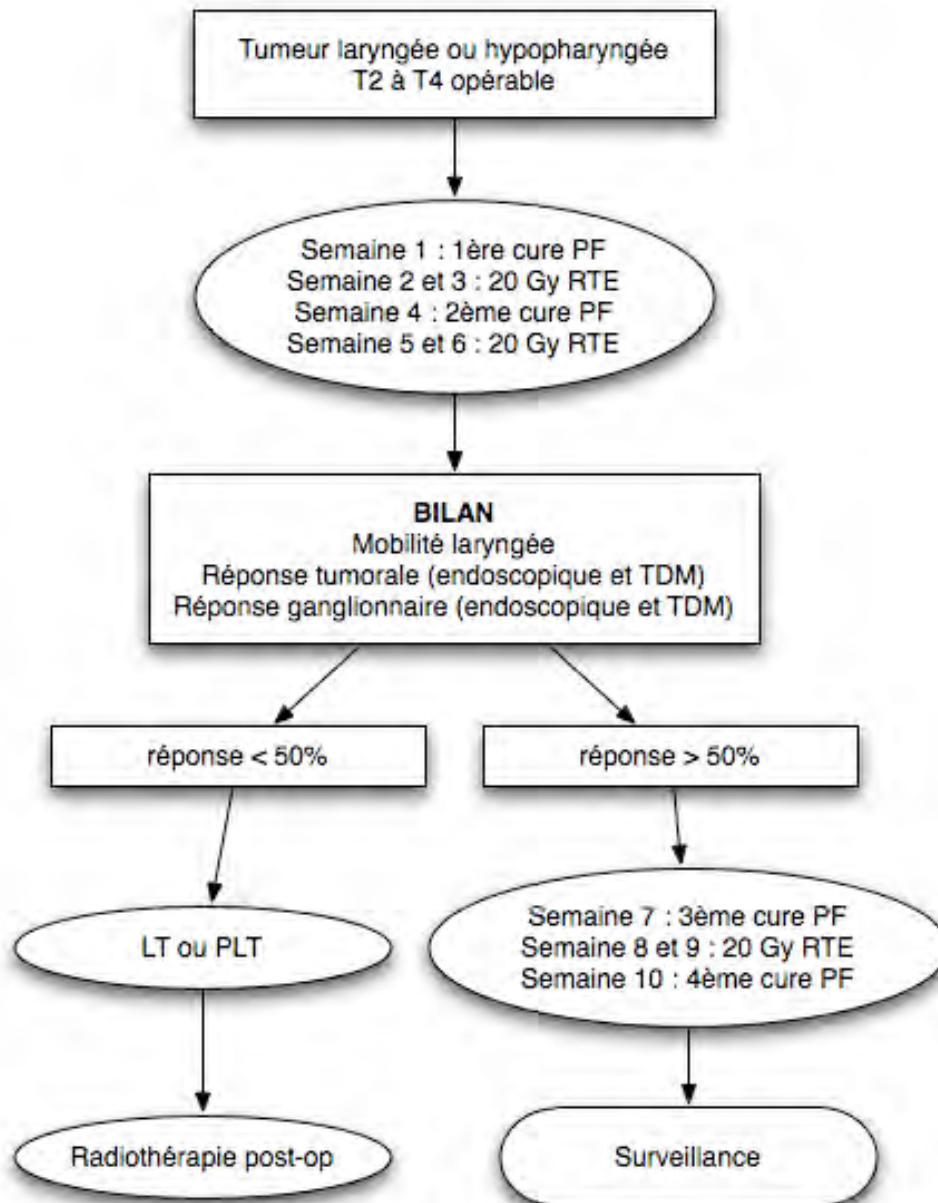


Figure 13 : Groupe Radiothérapie et chimiothérapie alternées (protocole EORTC 24954)

2/ Evaluation de l'efficacité

L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie était faite soit après 2 cures de PF, soit après 3 cures de TPF, soit à la fin de la 6^{ème} semaine du protocole de radiothérapie et chimiothérapie alternées (après 2 cures de chimiothérapie type PF et 2 périodes de radiothérapie délivrant chacune 20 Gray).

Le bilan d'évaluation comprenait un examen clinique, une laryngoscopie directe et un scanner cervico-facial, thoracique et hépatique. La réponse était évaluée séparément sur chacun des sites de la maladie, mais surtout globalement (réponse tumorale, ganglionnaire et étude d'une éventuelle remobilisation laryngée chez les patients avec un larynx initialement hypomobile ou fixé). On distinguait les bons répondeurs, c'est-à-dire les patients présentant une réponse globale partielle supérieure 50% ou complète (la disparition macroscopique et radiologique de toute tumeur avec remobilisation laryngée était considérée comme une réponse complète). Les mauvais répondeurs étaient les patients présentant une réponse globale inférieure à 50%, une stabilisation ou une progression de la maladie.

Le bilan d'évaluation à 3 mois après la fin du traitement a compris également un examen clinique, une endoscopie ORL et un scanner cervico-facial, thoracique et hépatique (le scanner n'a pas été réalisé systématiquement chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie radicale).

3/ Tolérance et surveillance

Les examens cliniques et la toxicité étaient gradés selon les critères de toxicité du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)⁶³ pour la chimiothérapie et selon les critères Radiation Therapy Oncology Group toxicity scoring system⁴⁷ pour la morbidité liée à la radiothérapie.

Un examen clinique était réalisé toutes les trois semaines durant la chimiothérapie.

Le bilan d'évaluation à la chimiothérapie a donc compris une endoscopie ORL et un scanner cervico facial, thoracique et hépatique.

Le patient était vu chaque semaine pendant la radiothérapie en consultation de surveillance, puis le jour de sa dernière séance.

Le patient était ensuite revu en consultation à 1 mois, à 2 mois, puis pour le bilan d'évaluation à 3 mois.

La surveillance s'espaçait ensuite tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis de façon annuelle.

4/ Objectifs de l'étude

L'objectif principal est d'étudier la survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien dans chaque groupe de traitement et de façon globale dans toute la population.

Les évènements qui définissent la survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien sont le décès, la récurrence loco-régionale, la réalisation d'une laryngectomie totale ou partielle, la présence d'une trachéotomie ou d'une sonde d'alimentation entérale à deux ans ou plus de la fin du traitement.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer le taux de préservation laryngée (le traitement est considéré comme un échec à la date de laryngectomie), la survie globale, la survie sans progression, dans chaque groupe et de façon globale dans toute la population mais aussi de rechercher des facteurs prédictifs de mauvaise réponse à la chimiothérapie et d'évaluer les toxicités des différents traitements du protocole.

4/ Analyse statistique

A- Analyse descriptive

Les données qualitatives ont été décrites par leurs fréquences et leurs pourcentages. Les données quantitatives ont été décrites par leurs moyennes et leurs écarts-types. En cas de non respect de la normalité de la distribution d'un paramètre quantitatif, ce dernier a été décrit par sa médiane, son minimum et son maximum. Les données de

survie ont été décrites selon la méthode de Kaplan-Meier^{64, 65}. Les données manquantes n'ont pas été représentées dans cette étape descriptive.

B- Analyse bi et multivariée

Les données qualitatives ont été comparées par un Chi 2 de Pearson ou un test de Fisher si les conditions d'application du Chi 2 de Pearson n'étaient pas respectées. Les données quantitatives ont été comparées entre les trois groupes thérapeutiques par une analyse de variance. Des tests de corrélation de Spearman ont été utilisés pour tester l'association entre des données quantitatives entre elles. Pour tester la différence de survie entre les groupes thérapeutiques, un test du Log-rank a été utilisé⁶⁶.

La recherche de facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique a été effectuée à l'aide d'un modèle de régression logistique. Les données quantitatives étant transformées en variables muettes en cas de non respect de l'hypothèse de non linéarité. La sélection des paramètres définitifs du modèle s'est faite par une sélection pas à pas descendante avec un seuil d'entrée de chaque paramètre à 0.10 et un seuil de rétention dans le modèle définitif à 0.05⁶⁷⁻⁶⁹. Tous les autres tests avaient un seuil de significativité fixé à 0.05 en bilatéral.

Le logiciel d'analyse SAS dans sa version 9.2 (Version 9.1; SAS Institute, Cary, NC) a été utilisé pour les principales analyses statistiques. Les courbes de survie ont été produites par le logiciel libre R dans version 2.11.0., à l'aide du package Survival.

RESULTATS

Entre 1995 et 2009, 116 patients ont été traités pour un carcinome épidermoïde localement avancé du larynx ou de l'hypopharynx et chez lesquels une stratégie de tentative de préservation laryngée a été retenue

- 75 patients dans le groupe chimiothérapie d'induction par cisplatine 5FU,
- 21 patients dans le groupe chimiothérapie d'induction par docétaxel-cisplatine-5FU,
- 20 dans le groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées.

1/ Description de la population

Les données descriptives de la population sont répertoriées dans le tableau 9.

Cette population était majoritairement masculine (86,8 %), d'état général OMS 0 ou 1 (97,36 %) et avec une intoxication tabagique, sevrée ou non (97,36 %). L'âge moyen était de 57 ans (ecart type de 8,5 ans)

		Nombre	%
Sexe	Homme	99	86,8 %
	Femme	15	13,2 %
Indice OMS	0	41	35,96 %
	1	70	61,4 %
	2	3	2,63 %
Alcool	Oui	80	69 %
	Non	9	7,7%
	Non précisé	27	23,3%
Tabac	Non fumeur	3	2,63 %
	Fumeur	85	72,8 %
	Ancien fumeur	28	24,56 %
Autre localisation concomitante	Oui	9	8%
	Non	107	92%

Tableau 9 : population étudiée

La durée médiane de suivi de toute la population a été de 33 mois (avec des extrêmes de 2 à 172 mois); 39 mois dans le groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées, 49 mois dans le groupe PF et 20 mois dans le groupe TPF. Les caractéristiques des durées de suivi sont rapportées dans le tableau 10.

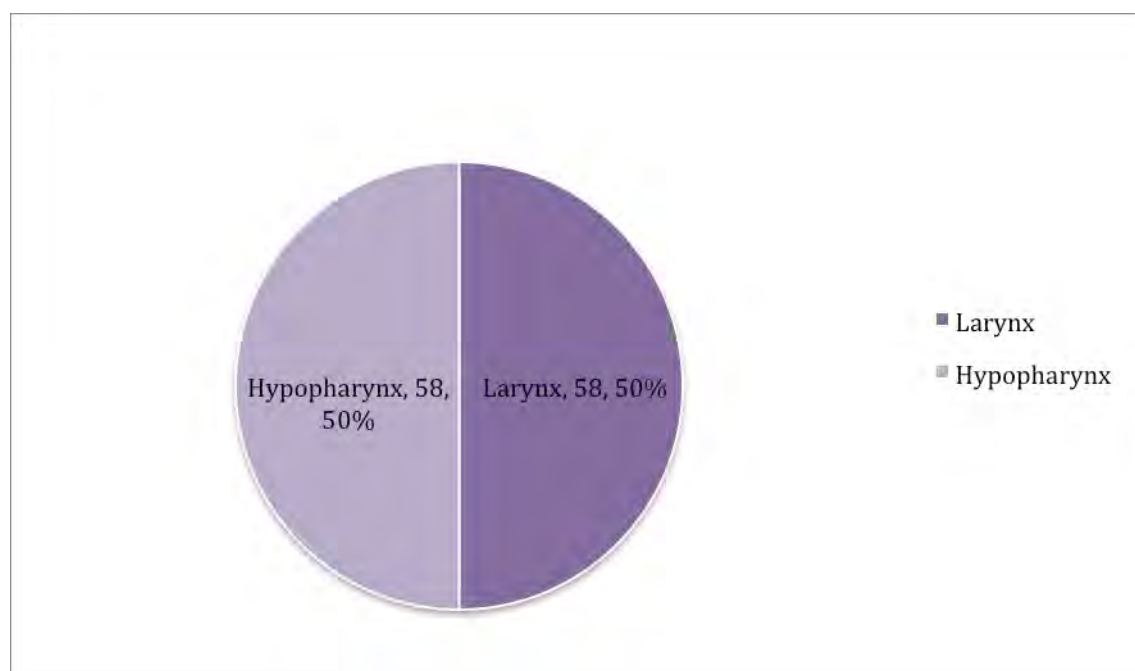
		Minimum	Maximum	Médiane	Moyenne	Ecart Type
Population globale	N=116	3	172	33	50	41
Groupe radio-chimiothérapie alternée	N=20	3	135	39	44	37
Groupe PF	N=75	5	172	49	57	44
Groupe TPF	N=21	3	47	20	25	12

Tableau 10 : durées de suivi

2/ Caractéristiques carcinologiques

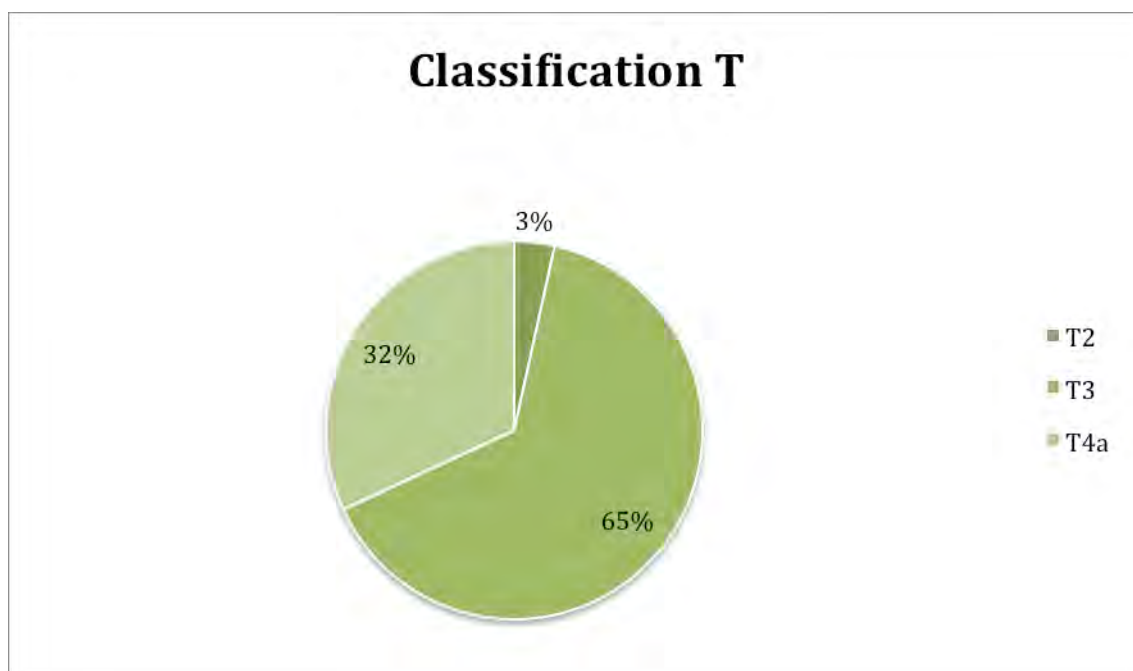
Les caractéristiques carcinologiques de la tumeur ont été définies grâce à l'examen clinique, l'endoscopie ORL et le scanner centré sur la région ORL.

La tumeur était localisée au niveau du larynx dans 50% des cas et dans 50% au niveau de l'hypopharynx.



Graphique 2 : Localisations de la tumeur

La classification T retrouvait 65% de stade T3 et 32 % de stade T4a dans l'ensemble de la population (Graphique 3).



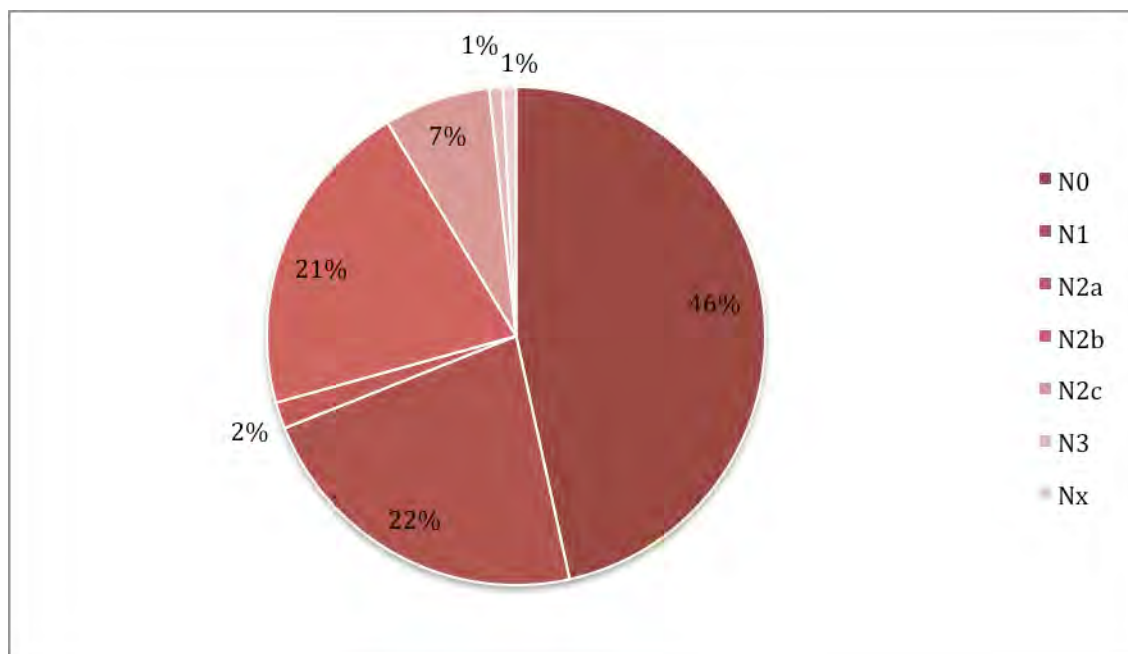
Graphique 3 : Classification T

Le tableau 11 rapporte la répartition du stade T dans chaque groupe.

	T2	T3	T4a
PF	4 (5,33 %)	45 (60 %)	26 (34,67 %)
TPF	0 (0 %)	17 (80,95 %)	4 (19,05 %)
Radiochimiothérapie alternée	0 (0 %)	13 (65 %)	7 (35 %)
Total	4 (3,45 %)	75 (64,65 %)	37 (31,9 %)

Tableau 11 : Répartition du stade T dans chaque groupe

47 % des patients étaient considérés N0, 22% étaient N1 et 30% étaient N2 (Graphique 4, Tableau 12).

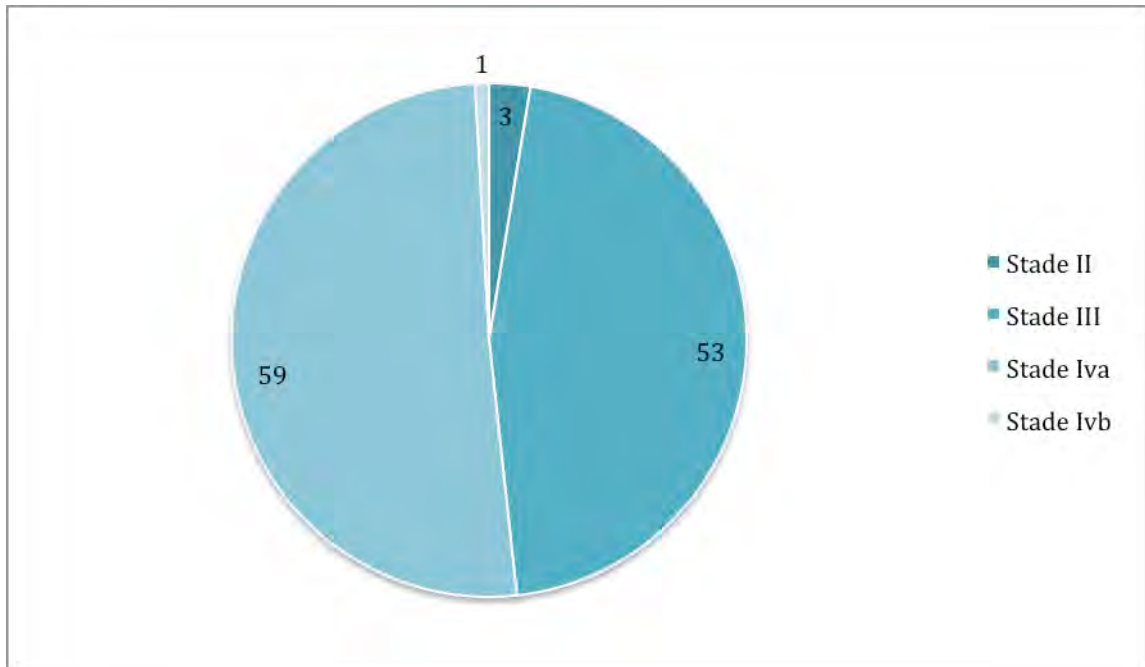


Graphique 4 : Classification N

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Nx
PF	6 (30%)	6 (30%)	0 (0%)	6 (30%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
TPF	37 (49,3%)	19 (25,3%)	0 (0%)	13 (17,3%)	6 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
Radiochimiothérapie alternée	11 (52,4%)	1 (4,8%)	2 (9,5%)	5 (23,8%)	1 (4,8%)	1 (4,8%)	0 (0%)
Total	54 (46,6%)	26 (22,4%)	2 (1,7%)	24 (20,7%)	8 (6,9%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)

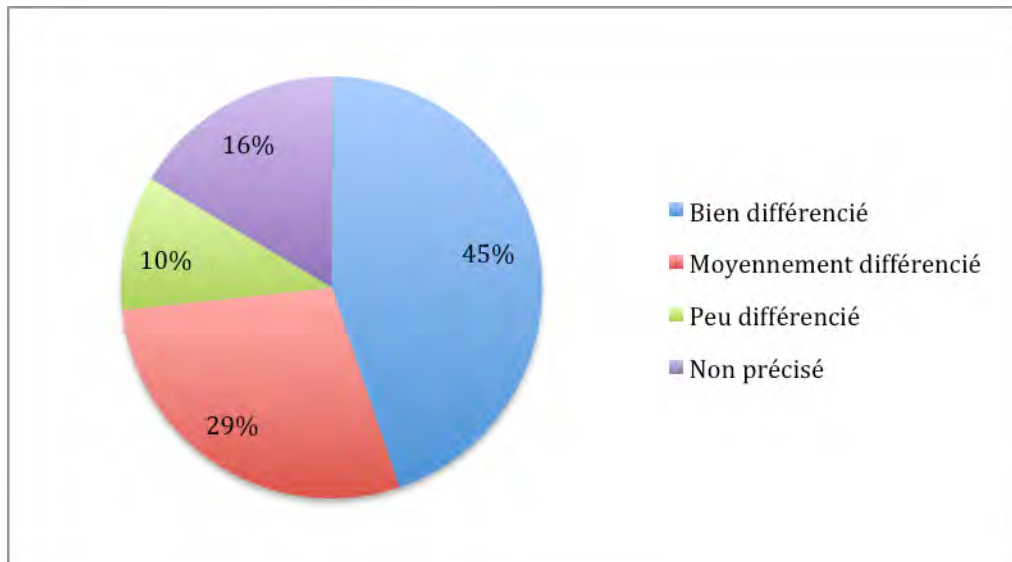
Tableau 12 : Répartition du stade N dans chaque groupe

La majorité des patients étaient classés dans le stade III et IVa de la classification AJCC (graphique 5).



Graphique 5 : Stades selon la classification de AJCC

L'histologie de chaque tumeur correspondait à un carcinome épidermoïde et la majorité des tumeurs étaient bien différenciées soit 44,8%. La répartition des degrés de différenciation est représentée dans le graphique 6.



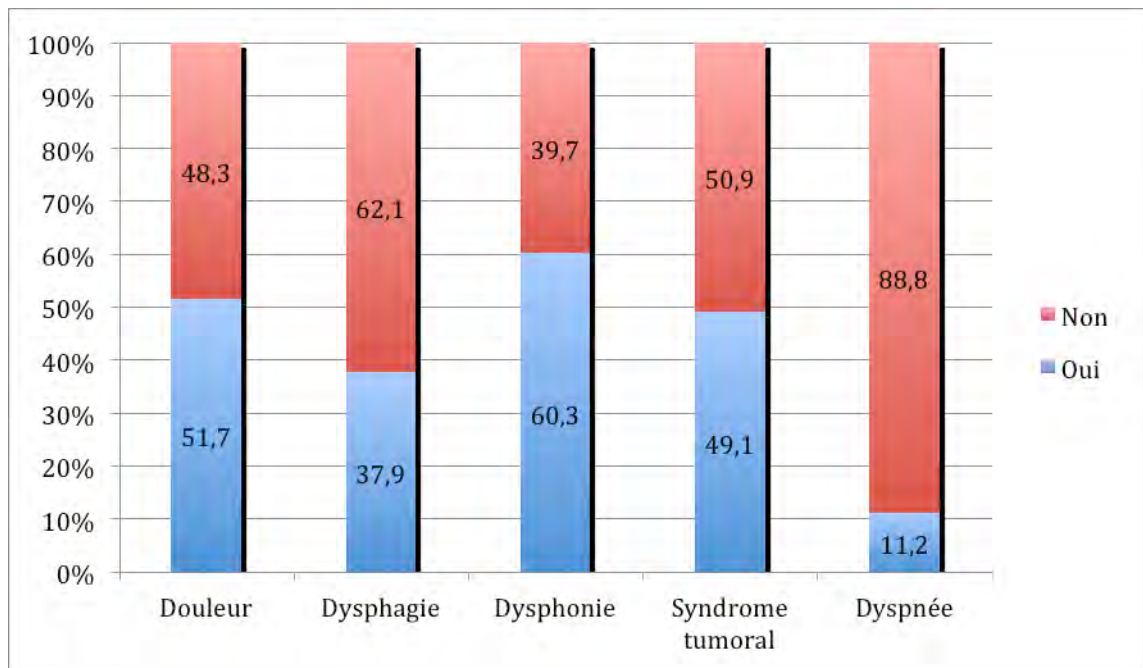
Graphique 6 : Degré de différenciation du carcinome épidermoïde

Un envahissement par contiguïté de l'oropharynx a été retrouvé chez 14,6% des patients. 4,3% des patients avaient un envahissement de la région rétro-crico-aryténoïdienne. 23,3% des patients avaient une atteinte du cartilage thyroïde. 12,9% avaient une atteinte sous-glottique.

3/ Symptomatologie initiale

La maladie a été le plus souvent révélée par une dysphonie (60,3% des patients) et par des douleurs (51,7% des patients).

11,2% des patients présentaient une dyspnée au diagnostic, mais seulement 3,5% des patients ont eu une trachéotomie avant la mise en route du traitement.



Graphique 7 : Symptomatologie au diagnostic

4/ Résultats dans chaque groupe de traitement

A- Résultats du groupe TPF

Vingt et un patients ont été traités par une chimiothérapie d'induction par TPF.

Un patient est décédé du fait de la toxicité de la chimiothérapie après avoir présenté un choc septique, avec comme point de départ une pneumopathie dans un contexte de neutropénie grade 4.

Les réponses à la chimiothérapie après 3 cures ont été bonnes avec 80% de bons répondeurs (65% réponse partielle et 15% réponse complète) :

- 16 patients ont donc bénéficié de la poursuite protocole de préservation laryngée : 9 patients ont eu une radiothérapie exclusive et 7 patients une radiothérapie avec soit du cisplatine, soit du cétuximab de façon concomitante.
- 3 patients présentaient une réponse insuffisante (dont un une progression locale) et ont donc eu une chirurgie radicale : le patient en progression

tumorale sous chimiothérapie est décédé d'une évolution tumorale à l'issue de sa séquence thérapeutique.

- 1 patient était en progression tumorale métastatique pulmonaire à l'issue de la chimiothérapie d'induction : ce patient a donc ensuite reçu une chimiothérapie palliative.

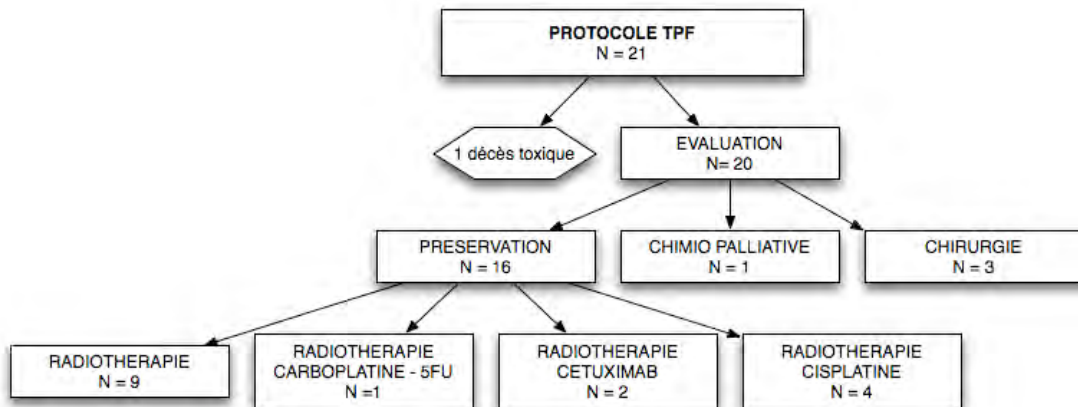


Figure 14 : Séquences thérapeutiques dans le groupe TPF

Trois mois après la fin de la séquence thérapeutique les résultats sont les suivants:

- 2 décès liés au traitement ou à la maladie,
- 1 progression métastatique après chimiothérapie d'induction
- 1 progression locale et métastatique 3 mois après le traitement,
- 2 réponses partielles liées à un reliquat ganglionnaire après RTE. Ces patients ont ensuite fait l'objet d'une adénectomie,
- 15 réponses complètes.

Trois mois après la fin de la séquence thérapeutique les résultats concernant la survie et la préservation anatomique du larynx sont les suivants:

- 76,2% des patients sont vivants avec un larynx en place,
- 47,2% des patients sont vivants avec un larynx fonctionnel (sans trachéotomie ni sonde d'alimentation).

B- Résultats du groupe PF

Soixante quinze patients ont bénéficié d'une chimiothérapie d'induction par cisplatine-5FU :

Les réponses à la chimiothérapie d'induction sont les suivantes : 62,7% de bons répondeurs (54,7% de réponse partielle et 8% de réponse complète) et 37,3% de mauvais répondeurs.

- 52 patients (47 bons répondeurs et 5 patients mauvais répondeurs qui ont refusé la chirurgie) ont bénéficié de la poursuite du protocole de préservation laryngée : 50 patients ont eu une radiothérapie seule et 2 une radiothérapie avec du cisplatine de façon concomitante,
- 22 patients mauvais répondeurs ont fait l'objet d'une chirurgie radicale,
- 1 patient mauvais répondeur a bénéficié d'une chirurgie partielle.

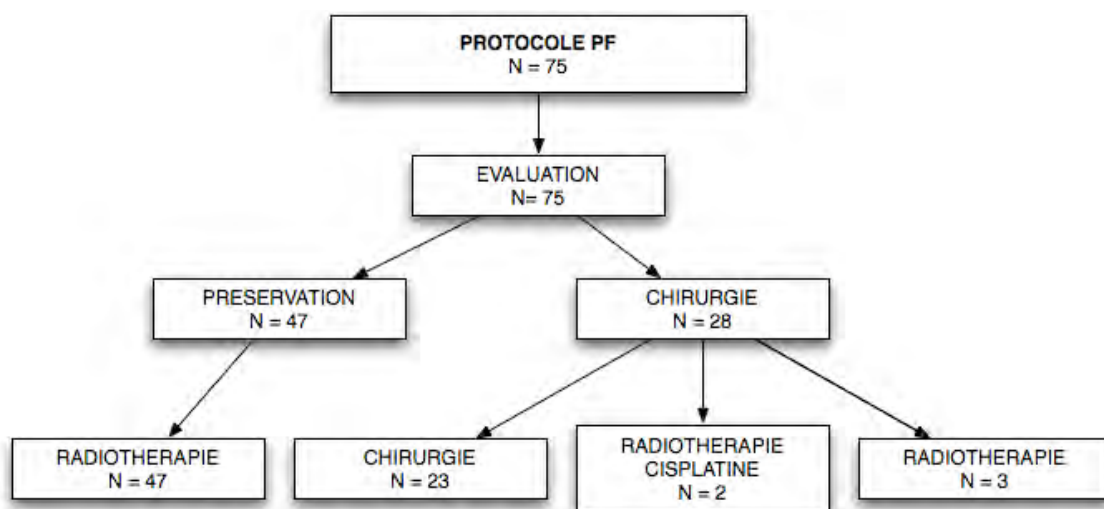


Figure 15 : Séquences thérapeutiques dans le groupe PF

Trois mois après la fin de la séquence thérapeutique les résultats sont les suivants :

- 5 patients sont décédés : 1 patient bon répondeur en cours de RTE à visée de préservation (étiologie autre) et 4 patients ayant bénéficié d'une chirurgie radicale (1 décès lié à la maladie (évolution métastatique), 2 décès liés à une complication iatrogène et 1 décès d'étiologie autre).
- Dans le groupe préservation : 2 patients étaient en poursuite évolutive locale et ont été opérés d'une chirurgie radicale, 1 patient présentait une réponse partielle ganglionnaire et a fait l'objet d'une adénectomie, 2 patients étaient en progression tumorale locale associée à une évolution métastatique et 1 patient présentait une évolution métastatique isolée.
- Dans le groupe chirurgie : 1 patient était en progression tumorale locale
- 62 patients présentaient une réponse complète
- 1 patient était perdu de vue à l'issue de la radiothérapie à visée de préservation laryngée.

Trois mois après la fin de la séquence thérapeutique, les résultats concernant la survie et la préservation anatomique du larynx sont les suivants :

- 68% des patients étaient vivants avec un larynx en place,
- 44% des patients étaient vivants avec un larynx fonctionnel.

C- Résultats du groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées

Vingt patients ont bénéficié d'un traitement par radiothérapie et chimiothérapie alternées.

Les réponses après 6 semaines de traitement (soit 2 cures de chimiothérapie aux semaines 1 et 4 et 2 séries de 20 Gy de radiothérapie) sont les suivantes : 65% de bons répondeurs (10% de réponse complète et 55% de réponses partielles) et 35% de mauvais répondeurs.

Tous les bons répondeurs (13 patients) ont poursuivi le protocole de préservation : 12 patients jusqu'à leur terme, un patient est décédé au cours de la 3ème série de radiothérapie (l'étiologie de ce décès de cause inconnue n'a, a priori, pas de lien avec le traitement).

Tous les mauvais répondeurs (7 patients) ont été opérés d'une chirurgie radicale.

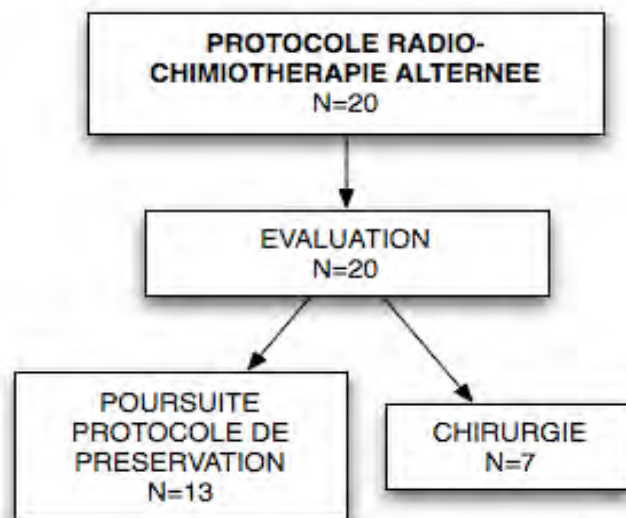


Figure 16 : Séquences thérapeutiques dans le groupe radio-chimiothérapie alternée

Trois mois après la fin de la séquence thérapeutique les résultats sont les suivants :

- 1 patient était décédé de complications iatrogènes post-chirurgie.
- 1 patient était décédé d'une autre étiologie pendant la 3ème série de radiothérapie.
- 18 patients étaient en réponse complète.

Trois mois après la fin de la séquence thérapeutique les résultats concernant la survie et la préservation anatomique du larynx sont les suivants :

- 60% des patients sont vivants avec un larynx en place,
- 55% des patients sont vivants avec un larynx fonctionnel.

5/ Chimiothérapie

A- Toxicités de la chimiothérapie

Toxicités hématologiques

Au niveau hématologique, il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne la fréquence et l'intensité de l'anémie induite par la chimiothérapie entre les 3 groupes.

Par contre la fréquence des thrombopénies de grade 3 était significativement plus élevée dans le groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées avec 36,9% *versus* 4,8% dans le groupe TPF et 6,9% dans le groupe PF.

On notait une différence significative dans la survenue de neutropénie de grade 4 chez 47,6% des patients dans le bras TPF contre 12,3% dans le bras PF et 15% dans le bras alterné ($p=0,05$).

Neutropénie fébrile

Ces neutropénies de grade 4 entraînaient significativement plus de neutropénies fébriles dans le bras TPF soit chez 28,6% des patients contre 5,3% dans le bras PF et 10% dans le bras radio-chimio alternée ($p=0,01$). Deux patients dans le bras TPF, avec une neutropénie fébrile, ont présenté un choc septique ayant nécessité un transfert en réanimation, et l'un de ces patients est décédé.

Nausées et vomissements

En ce qui concerne les nausées et les vomissements, il n'y avait pas de différence significative avec respectivement 23%, 33,3% et 15% de nausées de grade 2 ou 3 dans les groupes TPF, PF et alterné ($p=0,73$).

Insuffisance rénale

On retrouvait 19%, 5,3% et 5% d'insuffisance rénale de grade 1 dans les groupes TPF, PF et alterné sans différence significative correspondant à des élévations modérées de la créatinine toujours réversibles. Un patient n'a eu qu'une cure de TPF au lieu des 3 prévues à cause d'une clairance < 60 ml/min. Un seul patient a présenté une insuffisance rénale de grade 2; il s'agit du patient décédé d'un choc septique dans le groupe TPF, l'insuffisance rénale étant probablement multifactorielle.

Mucites

On retrouvait plus de mucite de grade 3 ou 4 dans le groupe PF, 8%, que dans le groupe TPF 4,7% (à noter que le taux s'élève à 15% dans le groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées, mais le résultat est bien sûr supérieur car la radiothérapie était intercalée entre les semaines de chimiothérapie).

B- Observance à la chimiothérapie

L'observance à la chimiothérapie était significativement meilleure dans le bras TPF que dans le bras PF (l'observance n'a été étudiée que chez les patients ayant eu une chimiothérapie d'induction).

Dans le groupe PF, seuls 45,3% des patients ont bénéficié de leur protocole de chimiothérapie sans report ni réduction de dose (41,3% des patients ont eu un report de cure et 26,7% des patients une réduction de dose).

Dans le groupe TPF, 80% des patients ont eu les 3 cycles prévus (en effet il y a eu un décès toxique, un patient qui n'a eu qu'un seul cycle et qui a présenté un choc septique, un patient qui a présenté une insuffisance rénale modérée et qui n'a eu qu'un cycle et un patient qui progressait après 2 cycles.). Chez les patients ayant eu les 3 cycles prévus, aucun patient n'a eu de report de cure et 4,8% des patients ont eu une réduction de dose.

6/ Radiothérapie

Radiothérapie à visée de préservation laryngée

La radiothérapie dans le but de préserver le larynx a été réalisée pour 76,1% des patients dans le bras TPF (tous étaient bons répondeurs à la chimiothérapie) et pour 69,3% des patients dans le bras PF (47 patients étaient bons répondeurs et 5 étaient mauvais répondeurs, mais ont refusé la chirurgie)

65% des patients ont également mené à terme le protocole radiothérapie et chimiothérapie alternées.

Le délai médian entre la fin de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie était de 28 jours (de 10 à 70 jours).

Chez les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie conventionnelle après chimiothérapie d'induction par PF et TPF, la dose moyenne délivrée sur la tumeur était

de 68,5 Gy (de 60 à 70,8 Gy, écart type 1,6). La dose moyenne délivrée sur les adénopathies était de 69,1 Gy (de 65,2 à 71 Gy, écart type 1,3). L'étalement moyen était de 48 jours (écart type 2,8).

Dans le bras PF, 3,8% des patients ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante avec du cisplatine (ces 2 patients étaient mauvais répondeurs et ont refusé la chirurgie). Dans le bras TPF, 43,7% des patients ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante soit avec du cisplatine (4 patients), soit avec du cetuximab (2 patients), soit avec du carboplatine-5FU (1 patient).

Les effets secondaires aigus observés pendant la radiothérapie (après chimiothérapie d'induction dans les groupes PF et TPF et dans le groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées) sont résumés dans le tableau 13 : 24,7% des patients dans le groupe PF, 54,5% dans le bras radiothérapie et chimiothérapie alternées et 87,5% des patients dans le groupe TPF ($p=0,005$) ont présenté une toxicité de grade 3 au niveau pharyngé avec nécessité de recourir à une alimentation entérale.

	Radio-chimiothérapie alternée		Cisplatine-5FU		TPF		p
RTE perte de poids	N=13		N=49		N=16		0,21
0	5	38,46 %	30	61,22 %	8	50 %	
1	2	15,38 %	12	24,49 %	5	31,25 %	
2	6	46,15 %	6	12,24 %	3	18,75 %	
3	0	0 %	1	2,04 %	0	0 %	
Glandes salivaires	N=11		N=47		N=16		0,006
1	2	18,18 %	16	34,04 %	1	6,25 %	
2	8	72,73 %	29	61,7 %	9	56,25 %	
3	1	9,09 %	2	4,26 %	6	37,5 %	
Muqueuse	N=11		N=49		N=16		0,391
0	0	0 %	1	2,03 %	0	0 %	
1	5	45,45 %	8	16,33 %	4	25 %	
2	3	27,27 %	28	57,14 %	9	56,25 %	
3	3	27,27 %	12	24,49 %	3	18,75 %	
Peau	N=12		N=47		N=16		0,02
1	7	58,33 %	8	17,02 %	1	6,25 %	
2	3	25 %	26	55,32 %	8	50 %	
3	2	16,67 %	13	27,66 %	7	43,75 %	
Larynx	N=10		N=47		N=14		0,03
0	5	50 %	6	12,77 %	0	0	
1	2	20 %	15	31,91 %	4	28,57 %	
2	3	30 %	22	46,81 %	6	42,86 %	
3	0	0 %	4	8,51 %	4	28,57 %	
Pharynx	N=11		N=49		N=16		0,005
1	2	18,18 %	9	18,37 %	0	0 %	
2	3	27,27 %	23	46,94 %	2	12,5 %	
3	6	54,55 %	17	24,69 %	14	87,5 %	

Tableau 13 : Toxicités aiguës (échelle RTOG) présentées par les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie à but de préservation laryngée

7/ Chirurgie

A- Chirurgie tumorale

Dans notre population globale, sur les 116 patients étudiés, 44 patients (37,9%) ont bénéficié d'une chirurgie : 43 patients ont bénéficié d'une chirurgie radicale (15 laryngectomies totales et 28 pharyngolaryngectomies totales) et un patient d'une chirurgie partielle du larynx.

- Pour 33 patients, la justification de la chirurgie était une mauvaise réponse à la chimiothérapie d'induction.
- Pour 2 patients, il s'agissait d'une poursuite évolutive après le protocole de préservation.
- Pour 9 patients, il s'agissait d'une récurrence.

Motifs de la chirurgie	N	%
Réponse insuffisante à la radio-chimiothérapie	33	75 %
Récurrence	9	20,45 %
Poursuite évolutive	2	4,54 %
Total	44	100 %

- Tableau 14 : Motifs de la chirurgie

La chirurgie était carcinologiquement complète chez 39 patients (88,6%) et avec des marges microscopiquement envahies (R1) chez 5 patients (11,4%).

En ce qui concerne les résultats anatomopathologiques : 6 patients avaient un résidu tumoral minime sur la pièce opératoire et 39 patients une tumeur florissante. Les 6 patients avec un résidu tumoral minime sur la pièce opératoire ont été opérés après avoir été classés mauvais répondeurs à la chimiothérapie, 4 patients étaient issus du

groupe radiothérapie et chimiothérapie alternée et 2 patients appartenaient au groupe PF.

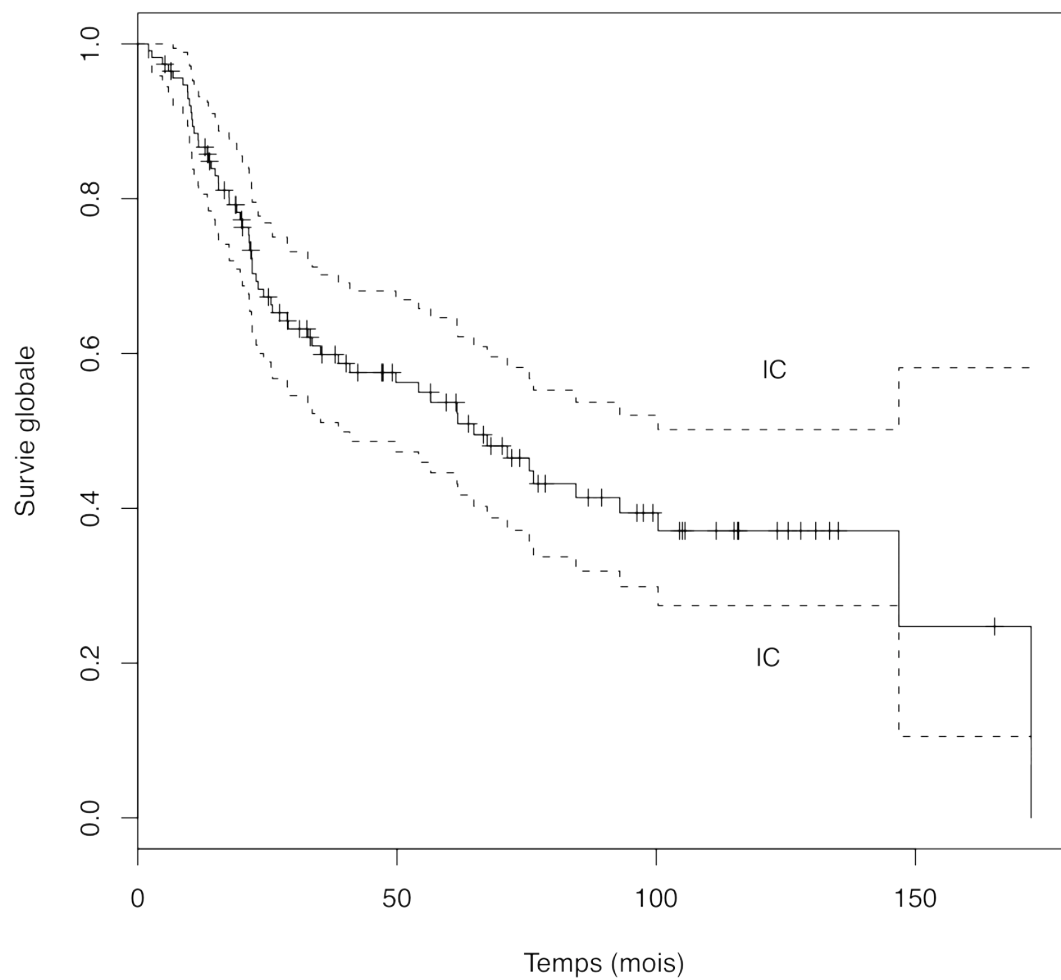
Vingt six patients ont eu une radiothérapie postopératoire. Le délai médian entre la chirurgie et le début de la radiothérapie était de 39 jours (de 27 à 75 jours).

B- Chirurgie ganglionnaire

Quarante sept patients ont bénéficié d'une chirurgie ganglionnaire : 44 curages et 3 adénectomies.

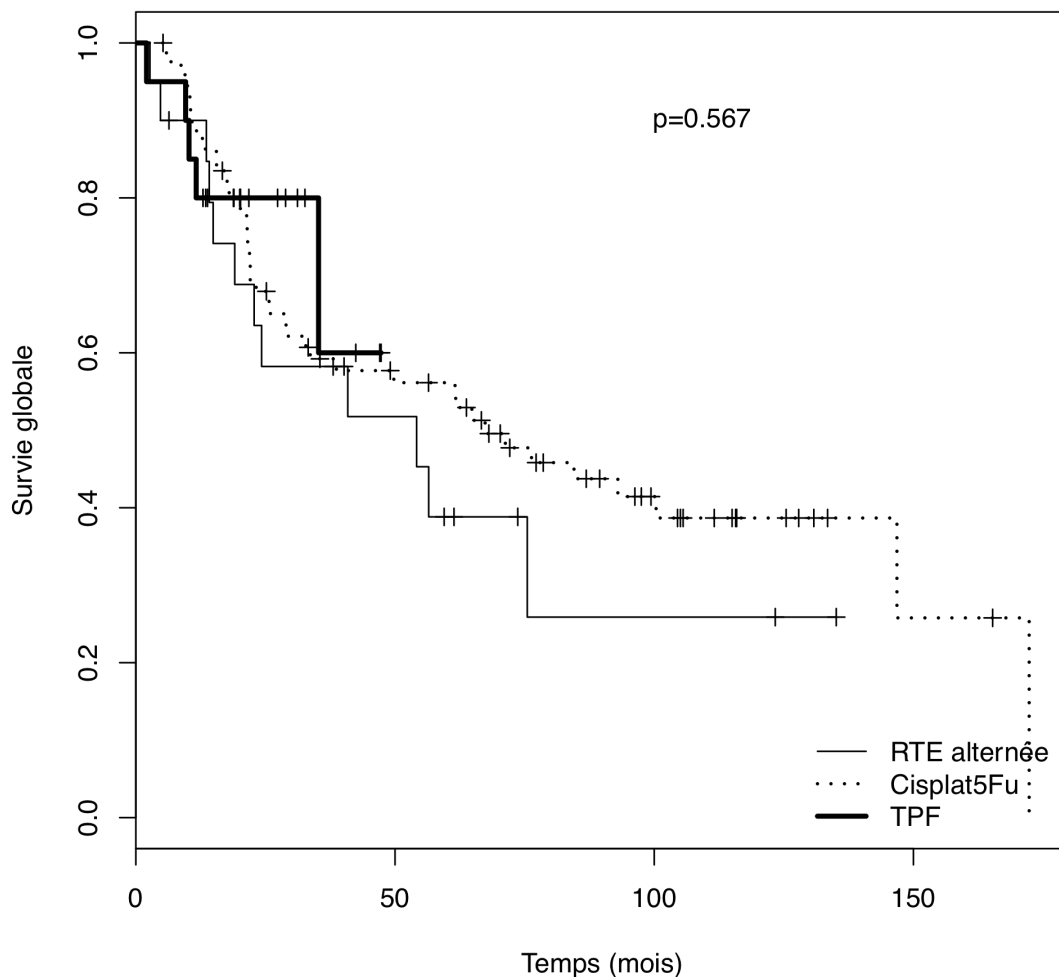
Trente et un patients (68,9%) avaient au moins un ganglion envahi (29 curages et 2 adénectomies).

8/ Survie globale et causes de décès



Graphique 8: Survie globale de toute la population

Le taux de survie globale de toute la population était de 68% à 2 ans et de 60% à 3 ans.



Graphique 9: Survie globale dans chaque groupe

Si l'on différencie les groupes, le taux de survie globale est de 80% à 2 ans et de 60% à 3 ans dans le groupe TPF, de 67,9% à 2 ans et 59,2% à 3 ans dans le groupe PF et de 63,5% à 2 ans et de 58,2% à 3 ans dans le groupe radio-chimio alternée sans différence significative ($p=0,567$).

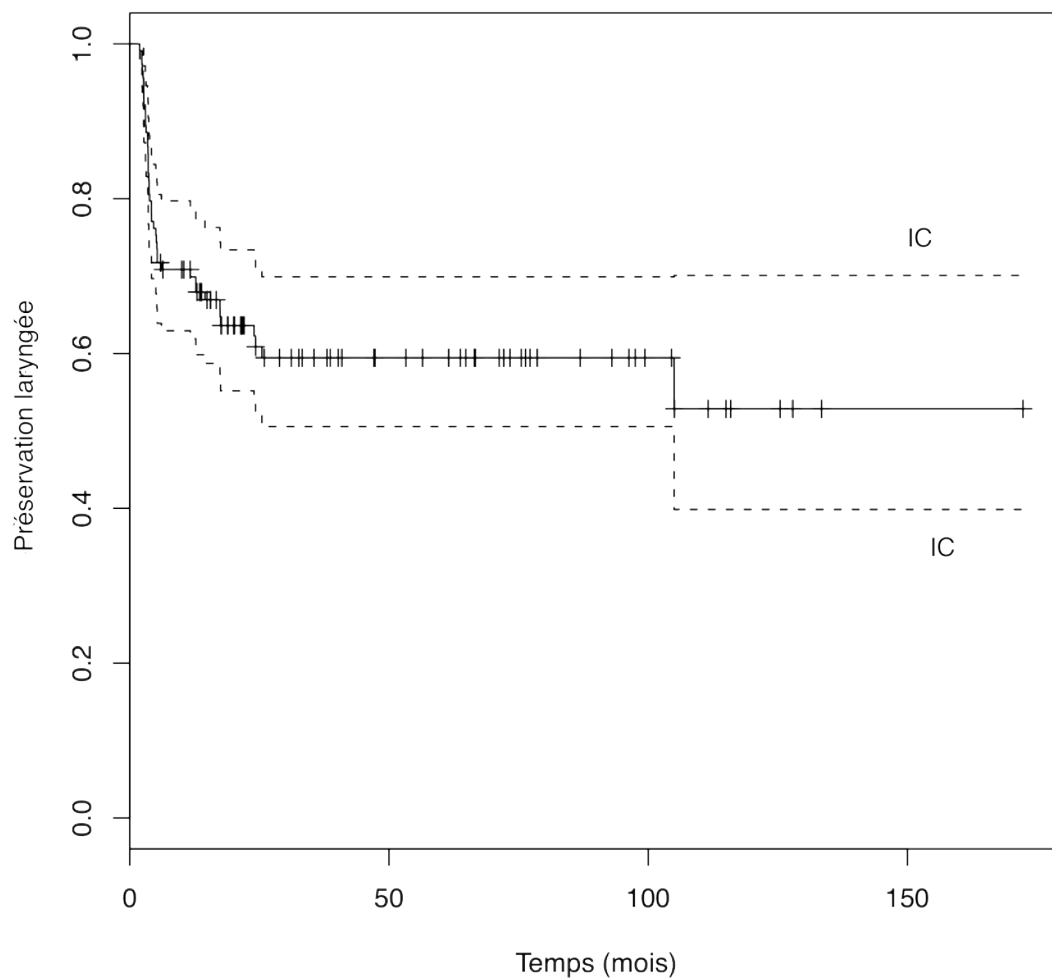
Aux dernières nouvelles, 5 patients (24%) étaient décédés dans le groupe TPF, 43 patients (57%) dans le groupe PF et 12 patients (60%) dans le groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées.

Les causes de décès dans le groupe TPF, le groupe PF et le groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées sont regroupées dans le tableau 15.

	Radio-chimiothérapie alternée		Cisplatine-5FU		TPF		p
Décès							0,01
Non	8	40 %	32	42,7 %	16	76,2 %	
Oui	12	60 %	43	57,3 %	5	23,8 %	
Causes du décès	N=12		N=43		N=5		0,8753
Autre étiologie	2	16,67 %	10	23,26 %	0	0 %	
Autre localisation	1	8,33 %	6	13,96 %	0	0 %	
Complication iatrogène	1	8,33 %	3	6,98 %	1	20 %	
Evolution tumorale	7	58,33 %	16	37,21 %	4	80 %	
Inconnue	1	8,33 %	8	18,6 %	0	0 %	

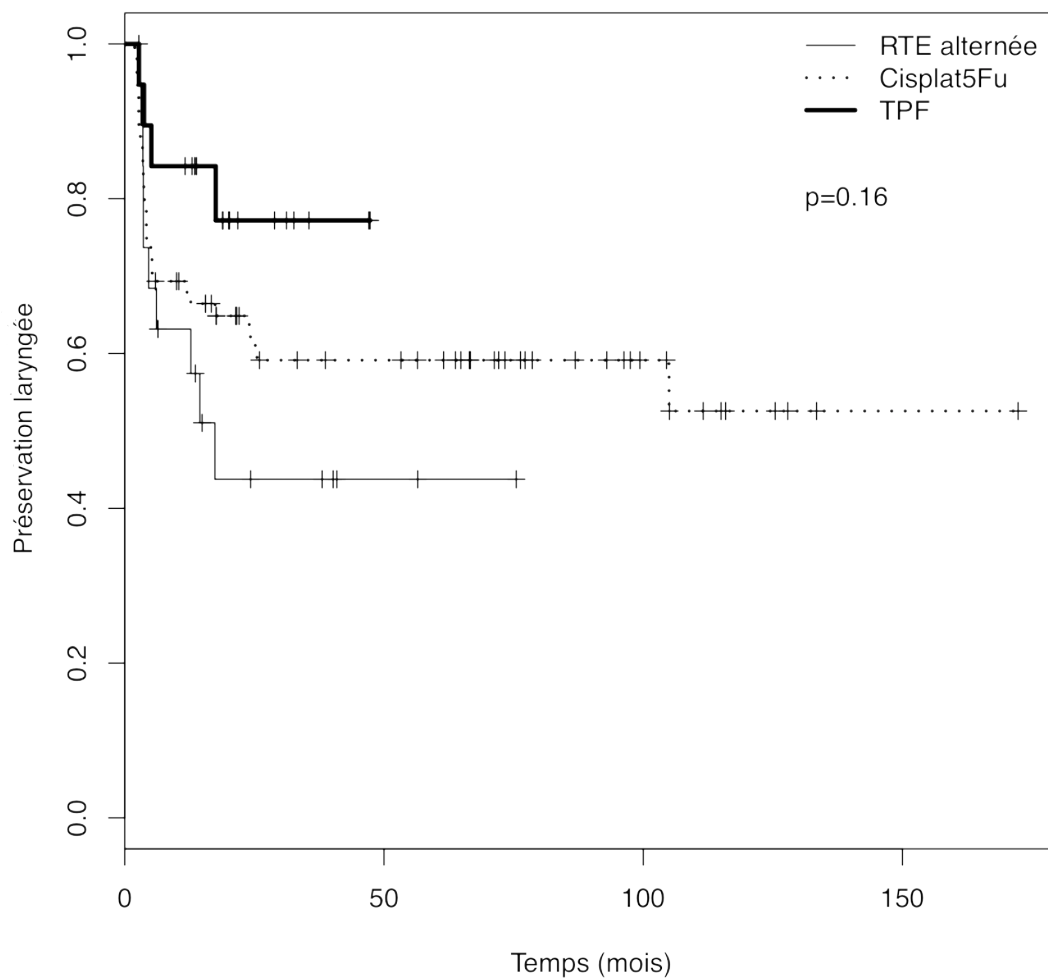
Tableau 15 : Causes de décès

9/ Taux de préservation laryngée



Graphique 10 : Taux de préservation laryngée de la population globale

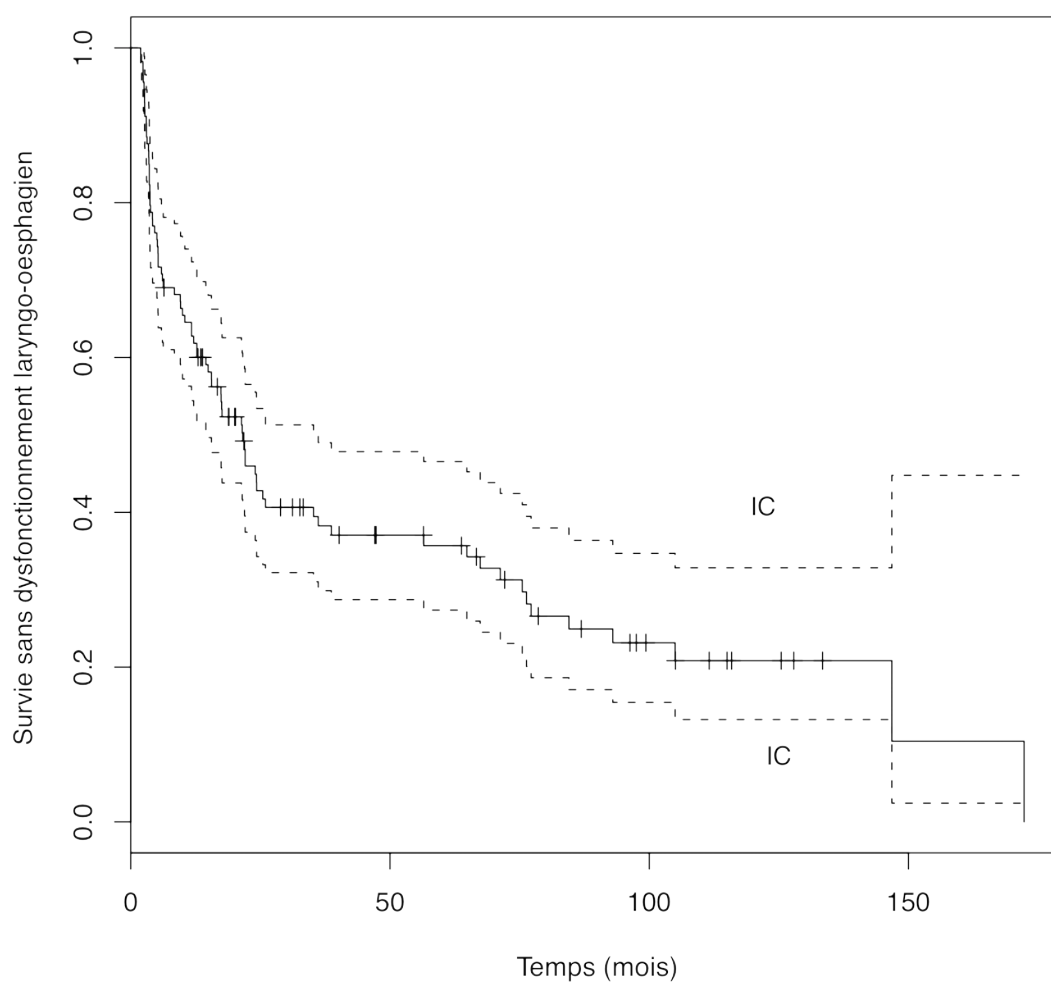
Le taux de préservation laryngée de toute la population était de 62,2% à 2 ans et de 59% à 3 ans.



Graphique 11 : Taux de préservation laryngée dans chaque groupe

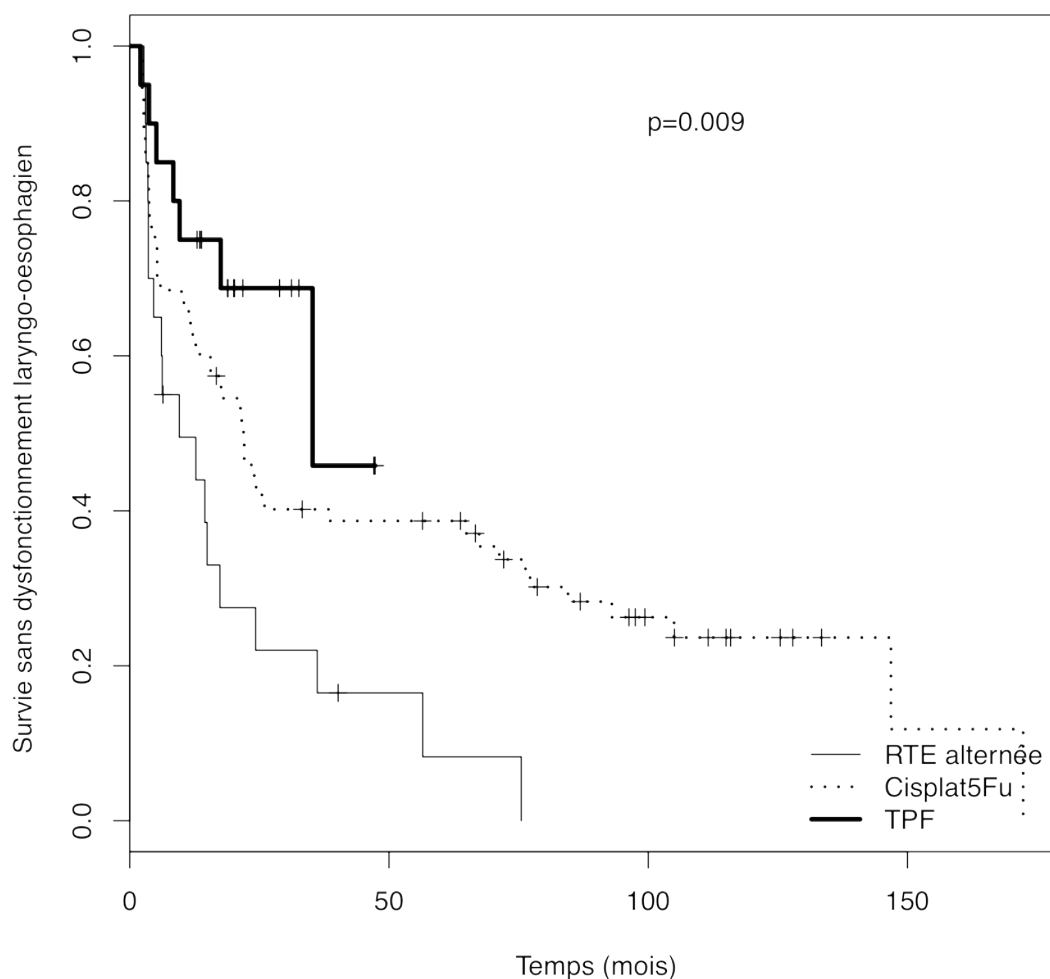
Dans le groupe TPF, le taux de préservation laryngée à 2 ans et à 3 ans était de 77,1%. Dans le groupe PF, le taux était de 63% à 2 ans et 59,1% à 3 ans. Dans le groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées, le taux était de 43,7% à 2 ans et 3 ans. La différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,16$) même si les résultats semblaient meilleurs dans le groupe TPF.

10/ Survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien



Graphique 12: Survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien de la population globale

Le taux de survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien dans toute la population était de 44,9% à 2 ans et de 35,6% à 5 ans.

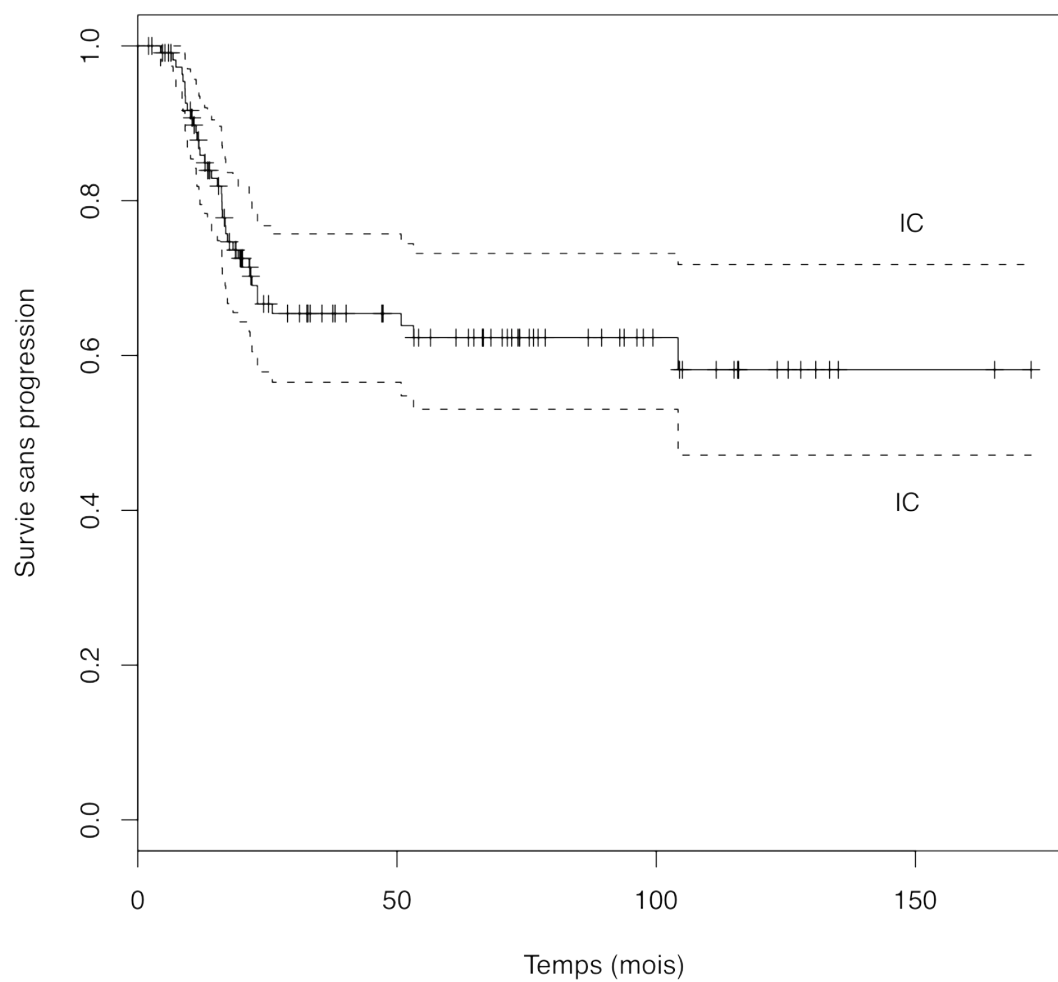


Graphique 13: Survie sans dysfonctionnement laryngo-oesophagien dans chaque groupe

Le taux de survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien était meilleur dans le groupe TPF avec un taux à 2 ans de 68,7% à 2 ans et 45,8% à 3 ans contre 44,5% à 2 ans et 40% à 3 ans dans le groupe PF, et 27% à 2 ans et 22% à 3 ans dans le groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées. Il existe une différence significative entre les 3 groupes ($p=0,009$).

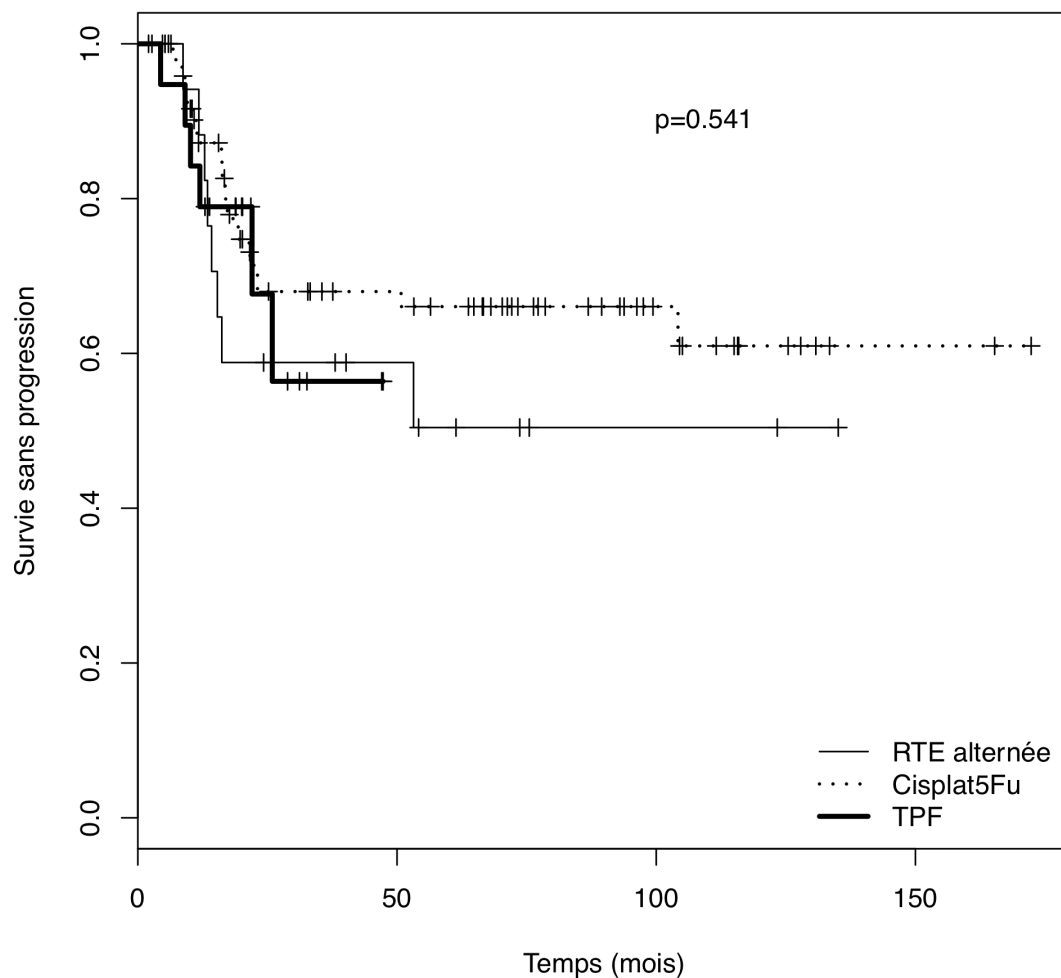
A 5 ans le taux était de 38,7% dans le groupe PF et de 8% dans le groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées.

11/ Survie sans progression



Graphique 14: Survie sans progression de la population globale

Le taux de survie sans progression dans toute la population était de 65,4% à 3 ans.



Graphique 15: Survie sans progression dans chaque groupe

Il n'était pas observé de différence significative entre les 3 groupes ($p=0,541$).

A- Types d'échec

Poursuite évolutive ou récurrence loco-régionale

Aux dernières nouvelles, respectivement 9,5% des patients dans le bras TPF, 18,6% des patients dans le bras PF et 35% des patients dans le bras radiothérapie et chimiothérapie alternées avaient présenté une poursuite évolutive ou une récurrence locorégionale.

Evolution métastatique

28,5% des patients dans le bras TPF, 10,7% des patients dans le bras PF et 20% des patients dans le bras radiothérapie et chimiothérapie alternées avaient développé des métastases à distance.

12/ Chirurgie de rattrapage

Onze patients ont bénéficié d'une (pharyngo-)laryngectomie de rattrapage après une poursuite évolutive ou une récurrence locale : 5 patients sont ensuite décédés d'une réévolution tumorale, 4 patients étaient vivants aux dernières nouvelles dont 3 en rémission complète, 1 patient a été trop récemment opéré pour pouvoir juger de la réponse, et 1 patiente a été perdue de vue juste après la chirurgie.

13/ Facteurs prédictifs de mauvaise réponse à la chimiothérapie

Dans notre série, en analyse bivariée, il y a 3 facteurs qui sont associés significativement à une mauvaise réponse à la chimiothérapie :

- Le sexe masculin ($p=0,02$)
- Le stade T4a de la classification TNM ($p=0,05$)
- L'atteinte du cartilage thyroïde ($p=0,05$). Ce facteur est directement lié au précédent car une lyse du cartilage thyroïde classe directement une tumeur dans le stade T4a de la classification TNM.

Par contre le grade OMS, un BMI (body mass index) inférieur à 18,5, un âge supérieur ou inférieur à 70 ans, la localisation larynx ou hypopharynx, le degré de différenciation du carcinome épidermoïde, la mobilité laryngée initiale (larynx fixé, hypomobile ou mobilité normale), l'atteinte de la région rétro-crico-aryténoïdienne, l'atteinte

glottique ou sous-glottique, ou l'envahissement de l'oropharynx ne sont pas dans notre série associés significativement à une mauvaise réponse à la chimiothérapie.

En analyse multivariée, seule l'atteinte du cartilage thyroïde est significative.

DISCUSSION

Notre étude porte sur un nombre important de patients (116) et sur une longue période (1995 – 2009).

Les différentes stratégies de traitement concernant la préservation laryngée ont évolué au cours du temps à Nancy grâce aux différents protocoles proposés au Centre Alexis Vautrin, mais surtout en fonction de la littérature scientifique.

La chimiothérapie d'induction par PF provient de son évaluation dans l'essai des Vétérans et dans l'essai de l'EORTC 24841. Ces deux essais ont comparé la laryngectomie totale au schéma d'induction par PF suivi de radiothérapie et ont conclu à la faisabilité du traitement conservateur sans compromettre le contrôle de la maladie et la survie. Pendant de nombreuses années, la chimiothérapie d'induction par cisplatine et 5FU a donc été le standard. Puis l'essai GORTEC 2000-01 a montré la supériorité du protocole TPF par rapport au protocole PF en terme de préservation laryngée.

Il est important de préciser que l'essai de phase III de l'intergroupe américain du RTOG (RTOG 91-11) avait montré la supériorité de l'association concomitante de la chimiothérapie et de la radiothérapie externe en terme de préservation laryngée à deux ans par rapport à la chimiothérapie d'induction par PF ou de radiothérapie exclusive pour les cancers localement avancés du larynx mais avec des toxicités aiguës beaucoup plus sévères. Les protocoles de radiothérapie et de chimiothérapie concomitantes sont également à l'origine de toxicités tardives sévères^{70, 71}.

A Nancy, nous avons toujours choisi la stratégie par chimiothérapie d'induction qui présente l'avantage de permettre un changement rapide de stratégie chez les mauvais répondeurs, et de réaliser finalement la chirurgie radicale initialement prévue. La chirurgie est alors réalisée dans de bonnes conditions et elle est beaucoup moins délicate qu'après un traitement local par radiothérapie. De plus si l'on considère que les patients chimiosensibles sont radiosensibles, on sélectionne par la chimiothérapie les bons candidats leur permettant de garder leur larynx en place dans la majorité des cas.

1/ Résultats de notre série et comparaison aux grands essais de la littérature

Nous avons donc voulu étudier l'ensemble des résultats de patients traités à Nancy depuis 1995 et nous avons voulu distinguer, afin de les comparer entre elles, mais aussi afin de comparer leurs résultats par rapport à la littérature, les trois stratégies employées au Centre Alexis Vautrin.

Malheureusement, nos trois séries sont d'effectifs inégaux avec une majorité de patients dans le groupe PF et des effectifs assez réduits dans les groupes TPF et radio-chimiothérapie alternée.

De plus, nous avons moins de recul concernant les résultats des patients traités dans le groupe TPF.

A- Chimiothérapie

Le taux de réponse complète ou partielle supérieure à 50% à la chimiothérapie est meilleur dans le groupe TPF (80%) que dans le groupe PF (62,7%) ou le groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées (65%) mais sans différence significative ($p=0,38$). On explique ce meilleur taux de réponse par l'ajout d'une drogue de chimiothérapie, le docétaxel mais aussi par le fait que le bilan d'évaluation était effectué après 3 cures dans le groupe TPF *versus* 2 cures dans le groupe PF et le groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées.

Les résultats concernant les réponses à la chimiothérapie d'induction sont superposables à ceux de la littérature avec 80% de bonnes réponses après chimiothérapie par TPF dans l'essai GORTEC 2000-01²⁹, mais aussi dans l'essai de phase II TREMPLIN⁷².

En ce qui concerne l'observance à la chimiothérapie, elle est meilleure dans le groupe TPF que dans le groupe PF : Cela est dû en partie à l'utilisation devenue systématique de facteurs de croissance granulocytaire permettant de limiter la durée des

neutropénies et de récupérer un taux de PNN satisfaisant au J22 du cycle. Il faut également souligner que les patients du groupe TPF ne bénéficiaient que de 3 cycles contre 4 cycles chez les bons répondeurs du groupe PF.

Le taux de neutropénie fébrile dans le groupe TPF était de 28,6%, et plus d'un patient sur quatre a donc nécessité une réhospitalisation en urgence ; de surcroît, deux patients ont présenté un choc septique nécessitant un transfert en réanimation et un de ces patients est décédé. Cela montre l'importance de bien sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de ce protocole de chimiothérapie pouvant être très toxique.

B- Radiothérapie

La radiothérapie a été mise en route rapidement (médiane de 28 jours) après le J1 du dernier cycle de chimiothérapie. Ce délai est bien inférieur à celui rapporté dans l'essai GORTEC 2000-01 qui était de 50 jours.

Les patients issus du groupe TPF ont présenté des toxicités aiguës beaucoup plus sévères que dans les 2 autres groupes, notamment au niveau de la toxicité cutanée, salivaire, laryngée et surtout pharyngée. Cela est en grande partie lié à l'association d'une chimiothérapie ou d'un anticorps monoclonal concomitamment à la radiothérapie dans 47,5% des cas (*versus* 3,8% dans le groupe PF). La radiothérapie, dans le groupe TPF, présente donc des toxicités aiguës sévères marquées par 87,5% de toxicités pharyngées nécessitant soit d'anticiper la pose d'une gastrostomie percutanée avant le traitement soit d'avoir recours à une sonde naso gastrique pendant le traitement.

C- Survie globale

Les survies globales dans nos trois groupes ne sont pas significativement différentes. La survie globale dans chaque groupe et dans l'ensemble de la population est superposable aux différents essais de la littérature :

- Dans notre groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées (n=20), elle est de 58,2% à 3 ans, elle était de 64,8% dans l'essai EORTC 24954
- Dans notre groupe PF (n=75), elle est de 67,9% à 2 ans et de 59,2% à 3 ans; elle était de 68% à 2 ans dans l'essai Vétérans et de 71% à 2 ans et de 60% à 3 ans dans l'essai GORTEC 2000-01.
- Dans le groupe TPF (n=21), elle est de 80% à 2 ans et 60% à 3 ans; elle était de 73% à 2 ans et 60% à 3 ans dans le GORTEC 2000-01.

D- Taux de préservation laryngée

Nous n'avons pas observé de différence significative dans nos trois groupes en terme de préservation laryngée et ce probablement à cause du faible effectif des groupes TPF et radio-chimiothérapie alternées, ce qui altère la puissance de comparaison, ainsi que du faible recul des patients traités dans le groupe TPF.

Malgré tout le groupe TPF semble donner de meilleurs résultats avec 77,1% à 2 ans et à 3 ans. A titre de comparaison, le taux de préservation laryngée dans l'étude GORTEC 2000-01 est de 70,3% à 3 ans²⁹.

Dans le groupe PF, les résultats sont superposables avec, dans notre étude, un taux de préservation laryngée de 59,1 % à 3 ans contre 57,5% dans l'étude GORTEC 2000-01.

Il faut noter que les patients de l'essai GORTEC 2000-01 ont reçu trois cycles de chimiothérapie par Cisplatine-5FU, alors que les patients de notre étude bon répondeurs du groupe PF ont reçu quatre cycles de chimiothérapie par Cisplatine-5FU.

Le taux de préservation laryngée semble par contre moins bon dans notre groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées avec un taux de 43,7% à 2 ans et à 3 ans.

Nous ne pouvons pas le comparer aux résultats de l'essai 24954 qui avait étudié le taux de survie avec un larynx fonctionnel. Par contre, parmi les 6 patients opérés du fait d'une réponse insuffisante au bilan d'évaluation et ayant un résidu tumoral minime sur la pièce opératoire, 4 de ces patients sont issus du groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées. Cela souligne la difficulté à évaluer correctement la réponse chez des patients en cours de radiothérapie (ayant déjà bénéficié de 2 périodes de radiothérapie délivrant chacune 20 Gy). En effet la radiothérapie entraîne notamment une mucite et un remaniement des tissus ce qui rend plus difficile l'évaluation de la réponse tumorale.

E- La survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien

Par ailleurs, il est important de prendre en compte la toxicité tardive du traitement et l'aspect fonctionnel du larynx préservé.

En effet, la préservation anatomique du larynx n'est pas synonyme de préservation de la fonction laryngée, c'est-à-dire de la phonation et de la déglutition. Ainsi, certains patients ayant pu conserver anatomiquement leur larynx, nécessitent après le traitement la mise en place d'une trachéotomie ou d'une sonde d'alimentation entérale permanente.

Cet aspect fonctionnel n'est pas bien décrit par les critères de jugement habituellement utilisés que sont le taux de survie globale et le taux de préservation laryngée.

Un consensus d'experts a défini la survie sans dysfonctionnement laryngo œsophagien^{73, 74}, qui est un critère unique évaluant l'impact du traitement à la fois sur la survie, sur le contrôle de la maladie et sur la fonction laryngo-œsophagienne qui sont les trois objectifs du traitement.

Une des limites de ce critère d'évaluation est qu'elle ne permet pas de rendre compte des décès survenus sans lien évident avec la maladie, qui représentent selon les études jusque 24% des décès (RTOG 91-11).

Ces décès contribuent à faire diminuer de manière significative la courbe de survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien qui a tendance à se rapprocher de la courbe de survie globale.

Dans notre étude, la survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien dans le groupe TPF est de 68,7% à 2 ans contre 52% dans l'étude rétrospective du GORTEC 2000-01⁷⁵.

Dans le groupe PF, elle est de 44,5% à deux ans et de 38,7% à 5 ans contre 37% et 21% dans l'étude rétrospective du GORTEC 2000-01.

En prenant en compte toute la population, la survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien à 5 ans dans notre série est de 35,6% contre 28% dans l'étude rétrospective du GORTEC 2000-01.

2/ Les perspectives concernant la préservation laryngée

Après les résultats obtenus dans l'essai GORTEC 2000-01, le schéma d'induction par TPF peut être considéré comme le meilleur dans un objectif de préservation laryngée. Les résultats de notre étude vont dans le même sens : l'effectif réduit et le moindre recul dans notre groupe TPF ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative du taux de préservation laryngée, mais celui ci semble meilleur dans le groupe TPF. La survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien est meilleure dans le groupe TPF avec une différence significative entre nos 3 groupes ($p=0,009$).

La question qui reste en suspens est celle de la meilleure stratégie après chimiothérapie première. Actuellement, seule la radiothérapie exclusive peut être retenue ; or son impact thérapeutique est majoré lorsqu'elle est combinée à un sel de platine ou au cetuximab. L'essai de phase 2 TREMLIN a été conduit dans ce sens (et comparait le cetuximab et le cisplatine en association à la radiothérapie au décours de la chimiothérapie d'induction par TPF chez les patients bons répondeurs dans le but d'augmenter le taux de préservation laryngée par rapport au schéma TPF suivi d'une irradiation exclusive). Les premiers résultats^{5, 72} retrouvaient une meilleure faisabilité

et observance globales du bras cetuximab, avec un taux de préservation laryngée au moins identique. Les toxicités aiguës et notamment l'insuffisance rénale semblaient trop importantes dans le bras cisplatine. Cependant des résultats actualisés récents ne montrent pas de bénéfice net en faveur de l'un ou l'autre bras, avec un seul cas d'insuffisance rénale persistante. Le design d'un nouvel essai de préservation laryngée est encore en discussion : Il a été proposé un essai comparant 2 bras : une radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante avec cisplatine J1-22-43 selon le traitement standard américain, *versus* une chimiothérapie d'induction par TPF suivie de radiothérapie-cétuximab (correspondant au meilleur bras des premiers résultats de l'essai TREMLIN).

CONCLUSION

Notre étude a mis en évidence un succès de la stratégie de préservation laryngée de l'ordre de 35,6% à 5 ans, succès défini par la survie sans dysfonction laryngo-œsophagienne.

A 2 ans, la SDLO est meilleure dans le groupe TPF (68,7%) par rapport au groupe PF (44,5%) et au groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées (27,5%) avec une différence significative entre les 3 groupes ($p=0,009$).

Le taux de préservation laryngée de la population globale est de 59% à 3 ans. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes même si le groupe TPF semble donner de meilleurs résultats.

Les résultats de notre étude sont superposables à ceux rapportés dans la littérature notamment en ce qui concerne la survie globale et le taux de préservation laryngée. La SDLO a été définie comme le critère le plus pertinent pour étudier les résultats de protocole de préservation laryngée : ce critère n'avait été rapporté qu'une seule fois dans l'essai de phase III GORTEC 2000-01. Nos résultats dans les groupes TPF et PF sont légèrement meilleurs que ceux décrits dans cet essai, mais il faut rappeler le caractère rétrospectif de notre étude, son effectif limité et un suivi médian de seulement 20 mois dans le groupe TPF.

Aujourd'hui, le schéma d'induction par TPF suivi chez les bons répondeurs d'une radiothérapie exclusive peut être considéré comme le meilleur dans un objectif de préservation laryngée ; La stratégie de préservation laryngée optimale reste encore à déterminer, ainsi que la place de nouvelles thérapeutiques ciblées, comme les anticorps monoclonaux ciblant l'EGFR.

BIBLIOGRAPHIE

1. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med*. Jun 13 1991;324(24):1685-1690.
2. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst*. Jul 3 1996;88(13):890-899.
3. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol*. May 1998;34(3):224-228.
4. Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar M, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst*. Feb 4 2009;101(3):142-152.
5. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMPIN study. *J Clin Oncol*. 2009;suppl, abstr 6010.
6. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. *Institut de veille sanitaire*.
7. Peng J, Menegoz F, Lesec'h JM, et al. [Larynx cancer in France: descriptive epidemiology and incidence estimation]. *Bull Cancer*. Apr 2004;91(4):363-368.
8. Gillison ML. Human papillomavirus and prognosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma: implications for clinical research in head and neck cancers. *J Clin Oncol*. Dec 20 2006;24(36):5623-5625.
9. Cancer du Larynx : incidence et mortalité en Europe en 2008. *Observatoire Européen du Cancer*.
10. Nectoux J, Parkin DM. [Geographic distribution of cancer of the larynx and hypopharynx by anatomic subsite]. *Bull Cancer*. 1990;77(2):137-146.
11. Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. Sep 1995;31B(5):301-309.
12. Hoffmann D, Patrianakos C, Brunnemann KD, Gori GB. Chromatographic determination of vinyl chloride in tobacco smoke. *Anal Chem*. Jan 1976;48(1):47-50.
13. Hoffmann D, Brunnemann KD, Adams JD, Hecht SS. Formation and analysis of N-nitrosamines in tobacco products and their endogenous formation in consumers. *IARC Sci Publ*. 1984(57):743-762.
14. Kahn HA. The Dorn study of smoking and mortality among U.S. veterans: report on eight and one-half years of observation. *Natl Cancer Inst Monogr*. Jan 1966;19:1-125.
15. Maier H, Sennewald E, Heller GF, Weidauer H. Chronic alcohol consumption--the key risk factor for pharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Feb 1994;110(2):168-173.
16. Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol*. Dec 2005;125(12):1337-1344.
17. Torrente MC, Rodrigo JP, Haigentz M, Jr., et al. Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. *Head Neck*. Apr 2011;33(4):581-586.
18. Calais D, Ceruse P, Chevalier D, Guigay J, Lefebvre JL. Le Larynx. 2009.
19. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Jun 1991;117(6):601-605.
20. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Apr 1999;125(4):388-396.
21. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours - 7th Edition*: WILEY-BLACKWELL; 2009.
22. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE. *AJCC cancer staging handbook. 5 ed*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
23. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. Jun 2010;17(6):1471-1474.

24. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* Dec 1 2005;23(34):8646-8654.
25. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* Sep 11 2008;359(11):1116-1127.
26. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol.* Jun 1 2007;25(16):2171-2177.
27. Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med.* Sep 11 2008;359(11):1143-1154.
28. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol.* Apr 10 2009;27(11):1864-1871.
29. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* Apr 1 2009;101(7):498-506.
30. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* Oct 25 2007;357(17):1695-1704.
31. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* Oct 25 2007;357(17):1705-1715.
32. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* Dec 1 2005;23(34):8636-8645.
33. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet.* Mar 18 2000;355(9208):949-955.
34. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* Nov 27 2003;349(22):2091-2098.
35. Forastiere AA, Maor M, Weber S. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx-Induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;ASCO Annual Meeting Proceedings(Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement)):abstract 5517.
36. Bouthis J, Guigay J, Temam S, Pignon JP. Chemo-radiotherapy in head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2008 Sep;17 Suppl 10:x39-41.
37. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* Jan 2010;11(1):21-28.
38. Posner MR, Wirth LJ. Cetuximab and radiotherapy for head and neck cancer. *N Engl J Med.* Feb 9 2006;354(6):634-636.
39. Hitt R, Amador ML, Quintela-Fandino M, et al. Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* Jan 1 2006;106(1):106-111.
40. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* Aug 1992;10(8):1245-1251.
41. SFPH S. Recommandations pour un programme d'assurance de qualité en radiothérapie externe, Société Française des Physiciens d'Hôpitaux et Société Française de Radiothérapie. *Bull Cancer/Radiother.* 1992;79:53-76.
42. Lapeyre M. Technique d'irradiation des cancers de la tête et du cou.

43. Chavaudra J, Bridier A. Definition des volumes en radiotherapie externe: rapports ICRU 50 et 62. *Cancer Radiother.* Oct 2001;5(5):472-478.
44. Bey P, Gerard JP. Determination pratique des volumes et des doses en radiotherapie conformationnelle. *Cancer Radiother.* Sep-Oct 1998;2(5):615-618.
45. ICRU. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy, ICRU Report 50. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements. 1993.
46. ICRU. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy, ICRU Report 62. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements. 1999.
47. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Mar 30 1995;31(5):1341-1346.
48. Lefebvre JL, Calais G. [Larynx preservation, state of the art]. *Cancer Radiother.* Feb 2005;9(1):37-41.
49. Vandenbrouck C, Eschwege F, De la Rochefordiere A, et al. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: retrospective study of 351 cases treated at the Institut Gustave-Roussy. *Head Neck Surg.* Sep-Oct 1987;10(1):4-13.
50. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* Jan 1 2003;21(1):92-98.
51. Pignon JP, Auperin A, Borget I, Hill C. Role of meta-analyses and of large randomized trials in the study of cancer treatments. *Lung Cancer.* Jul 2009;65(1):9-12.
52. Pignon JP, le Maitre A, Bourhis J. Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(2 Suppl):S112-114.
53. Forastiere AA, Maor M, Weber R. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx---induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy [abstract 5517]. *J Clin Oncol.* 2006;24(suppl 18):355.
54. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Natl Cancer Inst.* Feb 16 1994;86(4):265-272.
55. Merlano M, Vitale V, Rosso R, et al. Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med.* Oct 15 1992;327(16):1115-1121.
56. Colevas AD, Busse PM, Norris CM, et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin for squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II trial. *J Clin Oncol.* Apr 1998;16(4):1331-1339.
57. Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* Nov 1999;17(11):3503-3511.
58. Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, et al. Phase I/II trial of outpatient docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin (opTPFL) as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Am J Clin Oncol.* Apr 2002;25(2):153-159.
59. Haddad R, Colevas AD, Tishler R, et al. Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil-based induction chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: the Dana Farber Cancer Institute experience. *Cancer.* Jan 15 2003;97(2):412-418.
60. Posner MR, Glisson B, Frenette G, et al. Multicenter phase I-II trial of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol.* Feb 15 2001;19(4):1096-1104.
61. Pignon JP, Syz N, Posner M, et al. Adjusting for patient selection suggests the addition of docetaxel to 5-fluorouracil-cisplatin induction therapy may offer survival benefit in squamous cell cancer of the head and neck. *Anticancer Drugs.* Apr 2004;15(4):331-340.
62. Schrijvers D, Van Herpen C, Kerger J, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer: a phase I-II feasibility study. *Ann Oncol.* Apr 2004;15(4):638-645.
63. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. <http://ctep.cancer.gov>. 2006.
64. Shuster JJ. Median follow-up in clinical trials. *J Clin Oncol.* Jan 1991;9(1):191-192.

65. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Soc* 1958;53:457–481.
66. Mantel N. Evaluation of survival date and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50:163–170.
67. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman & Hall; 1991.
68. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: Wiley; 1989.
69. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression (2nd edn)*. New York: Wiley; 2000.
70. Henk JM. Controlled trials of synchronous chemotherapy with radiotherapy in head and neck cancer: overview of radiation morbidity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1997;9(5):308-312.
71. Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol*. Jul 20 2008;26(21):3582-3589.
72. Pointreau Y, Lefebvre JL, Rolland F, et al. Preliminary results of the randomized phase II TREMPIN study: TPF Induction chemotherapy followed by radiotherapy plus cisplatin or cetuximab. *Europ J Cancer Suppl*. Sept 2009 2009;7(2):472.
73. Lefebvre JL, Ang KK. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations--a consensus panel summary. *Head Neck*. Apr 2009;31(4):429-441.
74. Lefebvre JL, Ang KK. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations-a consensus panel summary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Apr 1 2009;73(5):1293-1303.
75. Debelleix. *Evaluation à long terme de la voix et de la déglutition dans le cadre de l'essai de phase III randomisé de préservation laryngée GORTEC 2000-01*. Tours: Medecine, Académie d'Orléans-Tours; 2009.

ANNEXES

Annexe 1: Échelle de toxicité de la chimiothérapie (CTCAE v3.0) ⁶³

TOXICITE	1	2	3	4	5
Hématologie Globules blancs (1000/mm³)	3.0 – N	2.0 – 2.9	1.0 – 1.9	< 1.0	Décès
Plaquettes (1000/mm³)	75.0 – N	50.0 – 74.9	25.0 – 49.9	< 25.0	Décès
Hémoglobine (g/dL)	10.0 – N	8.0 – 9.9	6.5 – 7.9	< 6.5	Décès
Neutrophiles (1000/mm³)	1.5 – N	1.0 – 1.4	0.5 – 0.9	< 0.5	Décès
Neutropénie fébrile	-	-	Présent	Vie menacée	Décès
Infection	Légère	Modérée	Sévère	Vie menacée	Décès
Nausées	Baisse de l'appétit mais alimentation normale	Diminution des prises orales sans perte de poids significative	Alimentation orale insuffisante. Alimentation par sonde ou hydratation IV nécessaire ≥ 24h	Vie menacée	Décès
Vomissements	1/24h	2-5/24h	≥ 6/24h Hydratation IV ≥ 24h nécessaire	Vie menacée	Décès
Diarrhées	Augmentation <4 du nombre de selles par jour	Augmentation entre 4-6 selles/j Pas d'interférence avec la vie quotidienne	Augmentation entre 7-9 selles/j Hydratation IV ≥ 24h	Vie menacée (choc hémodynamique)	Décès
Stomatite/Mucite (toxicité chimio)	Erythème des muqueuses	Ulcérations non confluentes ou pseudomembranes	Ulcérations confluentes ou pseudomembranes Saignements minimes	Nécrose des tissus Saignement spontané significatif Vie menacée	Décès
Rein, vessie, créatinine	< 1.5 x N	1.5 - 3.0 x N	3.1 – 6.0 x N	> 6.0 x N	Décès
Neurologie Sensibilité	Paresthésies légères, perte des reflexes tendineux mais sans interference sur les fonctions	Perte modérée ou légère de la sensibilité objective, paresthésies modérées. Pas de gêne pour les activités quotidiennes	Perte sévère de la sensibilité objective ou paresthésies gênant l'activité	incapacité	Décès
Poids Gain/Perte	5.0 – 9.9 %	10.0 – 19.9 %	≥ 20.0 %	-	-

Annexe 2 : Toxicité aiguë, échelle du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), d'après Cox et al. ⁴⁷

GRADES	0	1	2	3	4
PEAU	RAS	Erythème léger Dermo-épidermite sèche	Erythème intense Dermo-épidermite sèche	Dermo-épidermite exsudative	Nécrose Ulcération
MUQUEUSE	RAS	Enanthème Pas de traitement nécessaire	Fausses membranes non confluentes Alimentation orale possible	Fausses membranes confluentes Alimentation orale impossible	Nécrose Hémorragie Ulcération
GLANDES SALIVAIRES	RAS	Salive épaisse Sécheresse débutante	Salive très épaisse Sécheresse modérée	Sécheresse intense	Nécrose
PHARYNX	RAS	Dysphagie modérée Antalgiques mineurs	Dysphagie intense Alimentation liquide Antalgiques majeurs	Perte de poids > 15% Alimentation par sonde ou parentérale	Obstruction Perforation Ulcération
LARYNX	RAS	Dysphonie modérée Erythème	Dysphonie intense Œdème arthénoïde Fausses membranes	Aphonie Œdème arthénoïde intense ou fausses membranes confluentes	Dyspnée Hémorragie Trachéostomie

Annexe 3 : Toxicité tardive, échelle du RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group et European Organization for Research and Research and Treatment of cancer), d'après Cox et al.⁴⁷

GRADES	0	1	2	3	4
PEAU	RAS	Atrophie légère Hyperpigmentation Perte cheveux partielle	Atrophie en plaques Télangiectasies modérées Perte cheveux totale	Atrophie marquée Télangiectasies majeures	Ulcération
TISSUS SOUS CUTANES	RAS	Fibrose légère	Fibrose modérée Contracture < 10%	Fibrose sévère et perte des tissus sous cutanés Contracture > 10%	Nécrose
MUQUEUSES	RAS	Atrophie et sécheresse légères	Atrophie modérée Télangiectasies	Atrophie marquée et sécheresse complète	Ulcération
GLANDES SALIVAIRES	RAS	Sécheresse légère Bonne réponse à la stimulation	Sécheresse modérée Faible réponse à la stimulation	Sécheresse complète Pas de réponse à la stimulation	Fibrose
LARYNX	RAS	Dysphonie Œdème aryénoïdien léger	Dysphonie et/ou Œdème arythénoïde modéré Chondrite	Dysphonie et/ou Œdème arythénoïde intense Chondrite sévère	Nécrose

Annexe 4 : Recueil de données

PATIENT

Etat civil	Nom Prénom Date de naissance
Clinique	Indice OMS Poids début du traitement Poids fin du traitement Taille Tabac (nbr PA) Alcool HPV Dyspnée Douleur Dysphagie Syndrome tumoral Dysphonie Trachéotomie
Données carcinologiques	Débord région glottique Envahissement oro-pharynx Classification T – N Plus grand diamètre Diamètre perpendiculaire D° de différenciation du carcinome épidermoïde Aspect macroscopique dominant Autre localisation concomitante
Critères radiologiques	Débord région glottique Envahissement oro-pharynx Atteinte cartilage thyroïde Atteinte rétro-cricoidienne Pet TDM
Chronologie	Date du diagnostic Date début de traitement Date de fin traitement initial Date fin de traitement

LOCALISATION

Localisation	Larynx Hypopharynx Larynx et Hypopharynx
Larynx	Margelle antérieure Margelle latérale Face laryngée de l'épiglotte Bande ventriculaire Ventricule Corde vocale Commissure antérieure Sous glotte Impossible à définir
Hypopharynx	Sinus piriforme Région rétrocricoarythénoïdienne Mur pharyngolaryngé Paroi postérieure Impossible à définir

CHIMIOThERAPIE D'INDUCTION		
Nbre de cycles	De 1 à 4	
GROUPE I : chimiothérapie puis radiothérapie externe		
Pour chaque cycle	Type de chimiothérapie	TPF 5FU
	Réduction de dose	
	Report de la chimiothérapie	
GROUPE II : radio-chimiothérapie alternée		
Chronologie	Date début de traitement	
	Date fin de traitement	
Effets indésirables de la chimiothérapie		
Anémie	De 0 à 5	
Leucopénie	De 0 à 5	
Neutropénie	De 0 à 5	
Thrombopénie	De 0 à 5	
Neurotoxicité	De 0 à 5	
Insuffisance rénale	De 0 à 5	
Nausées	De 0 à 5	
Vomissements	De 0 à 5	
Mucite	De 0 à 5	
Diarrhées	De 0 à 5	
Infection	De 0 à 5	
Perte de poids	De 0 à 3	
Décès	Oui/Non	
Réponse à la chimiothérapie		
Mobilité laryngée	Normale – Diminuée – Corde fixé mais arythénoïde mobile – Corde et arythénoïde fixés – NP	
Clinique et endoscopique	Réponse complète – Reponse > 50% - Reponse < 50% - Progression – NP	
Imagerie	Réponse complète – Reponse > 50% - Reponse < 50% - Progression – NP	
Ganglions (clinique)	Réponse complète – Reponse > 50% - Reponse < 50% - Progression – NP	
Ganglion (TDM)	Réponse complète – Reponse > 50% - Reponse < 50% - Progression – NP	
Evaluation globale	Réponse complète – Reponse > 50% - Reponse < 50% - Progression locale – Progression méta– NP	
Décision pour traitement locorégional	Tentative de préservation laryngée Chimiothérapie palliative (pharyngo)laryngectomie totale	

RADIOTHERAPIE		
Modalités	Radiothérapie	Oui – Non
	Type Radiothérapie	RTE avec conservation laryngée – RTE post-op
	RTE et chimio alternée	Oui – Non
	Type de RTE	2D – 3D – IMRT - Autre
	Date début RTE	
	Date fin RTE	
	Délai entre chimio – RTE	
	Délai entre chirurgie – RTE	
	Etalement de la RTE (jours)	
	Type Chimio/RTE	Cetuximab – Carboplatine 5FU – Cisplatine – Aucun produit – Pot op
Dose délivrée	Dose T ou lit opératoire	
	Dose N+	
	Dose NO	
	Nbr de fractions	
	Nbr de champs	
	Interruption	Oui – Non
	Patient ayant refusé chirurgie et a donc eu RTE	Oui - Non
Effet indésirable de la RTE	Muqueuse aiguë	0 à 4
	Peau aiguë	0 à 4
	Pharynx aigu	0 à 4
	Larynx aigu	0 à 4
	Glandes salivaires aiguës	0 à 4
	Muqueuse tardive	0 à 4
	Peau tardive	0 à 4
	Glandes salivaires tardives	0 à 4
	Tissus sous cutanés tardives	0 à 4
	Larynx tardive	0 à 4
Effets indésirables	Anémie	0 à 5
Radio-chimiothérapie	Leucopénie	0 à 5
	Neutropénie	0 à 5

	Thrombopénie	0 à 5
	Nausées	0 à 5
	Mucite	0 à 5
	Diarrhées	0 à 5
	Perte de poids	0 à 3
	Neutropénie fébrile	0 à 5
	Infection	0 à 5
	Asthénie	0 à 5
	Neurotoxicité	0 à 5
	Insufisance rénale	0 à 5
	Eruption cutanée	Oui – Non
	Décès	Oui - Non

CHIRURGIE TUMORALE

Chirurgie tumorale	Oui – Non
Justification	Réponse insuffisante à la chimio d'induction – Reliquat après radiothérapie – Récidive - Autre
Type de chirurgie	Laryngectomie totale – Pharyngolaryngectomie totale – Autre
Lambeau	Oui – Non
Chirurgie ganglionnaire	Oui – Non
Justification	Réponse insuffisante à la chimio d'induction – Reliquat après radiothérapie – Récidive – De principe associé à la chirurgie –Autre
Type de chirurgie gglo	Adenectomie – Curage – Autre
Date de chirurgie	

ANATOMOPATHOLOGIE

Tumeur	Pas de tumeur résiduelle – Résidu tumoral minime – Tumeur floride	
Ganglions	Nbr de gglo analysés	
	Nbr de gglo envahis	
	Nbr gglo avec rupture capsulaire	
Qualité de l'excès	Microscopique R0 – microscopique R1 – macroscopique R2	
Facteurs pronostiques	Emboles vasculaires ou lymphatiques	Oui – Non – NP
	Engainements périnerveux	Oui – Non - NP
	pT	
Classification	pN	

EVOLUTION 3 MOIS

Mobilité laryngée	Normale – Diminuée – Corde fixée mais arythénoïde mobile – Corde et arythénoïde fixées – Patient laryngectomisé – NP	
Clinique et endoscopique	Réponse complète – Réponse > 50% - Réponse < 50% - Progression – NP	
Imagerie	Réponse complète – Réponse > 50% - Réponse < 50% - Progression – NP	
Régression ganglionnaire	Clinique	Réponse complète – Réponse > 50% - Réponse < 50% - Progression – NP
	Imagerie	Réponse complète – Réponse > 50% - Réponse < 50% - Progression – NP
Evaluation globale T + N	Evaluation globale	Réponse complète – Réponse > 50% - Réponse < 50% - Progression – NP
	Décès	Oui – Non
Résultats fonctionnels	Porteur de son larynx à 3 mois	Oui fonctionnel – Oui non fonctionnel – Non
	Métastases	Oui – Non
	Séquence globale	
	Date fin du traitement initial	

SURVEILLANCE

Date des dernières nouvelles		
Décès	Oui – Non	
	Date de décès	
	Cause du décès	Evolution tumorale – Inconnue – complication iatrogène autre localisation : Poumon – œsophage – ORL - autre

Vivant	Rémission complète – Progression locale – Progression métastatique – Autre cancer	
Récidive	Première récidive Date Type Traitement	Oui – Non Locorégionale – métastatique – les deux Palliatif – Chimiothérapie – Radiothérapie – Chirurgie
	Date évolution T Date évolution N Date métastase	

FONCTIONNALITE LARYNX

Voix	Naturelle sans trachéotomie – Avec trachéotomie – Person – Prothèse phonétique – Voie œsophagienne
Alimentation	Naturelle normale – Naturelle hachée – Naturelle semi liquide – Par sonde
Respiration	Naturelle sans trachéotomie – Trachéotomie – Trachéostomie
Laryngectomie	Oui - Non
Date laryngectomie	
Date Trachéotomie	
Date GEP	

COMMENTAIRE

Commentaire libre

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : Notre étude avait pour but d'évaluer la politique de préservation laryngée pratiquée à Nancy depuis 1995.

Patients et méthodes : notre étude porte sur l'analyse rétrospective de 116 patients. Nous avons voulu comparer 3 stratégies de traitement : deux stratégies séquentielles par chimiothérapie d'induction type cisplatine-5FU (PF) ou docétaxel-cisplatine-5FU (TPF) suivie d'une radiothérapie (associée ou non à une chimiothérapie ou à du cetuximab de façon concomitante) chez les bons répondeurs et une troisième stratégie de radiothérapie et de chimiothérapie (PF) alternées. Les patients mauvais répondeurs lors du bilan d'évaluation devaient alors bénéficier d'une (pharyngo-)laryngectomie totale suivie d'une radiothérapie postopératoire.

L'objectif primaire était le taux de survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien (SDLO) et parmi les objectifs secondaires nous avons étudié le taux de préservation laryngée et la survie globale.

Résultats : Le groupe TPF a compris 21 patients, le groupe PF 75 patients et le groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées 20 patients. La SDLO concernant toute la population a été de 35,6% à 5 ans. Elle a été meilleure dans le groupe TPF avec 68,7% de SDLO à 2 ans versus 44,5% dans le groupe PF et 27,5% dans le groupe radiothérapie et chimiothérapie alternées avec une différence significative entre les 3 groupes ($p=0,009$). Le taux de préservation laryngée a été de 59% à 3 ans pour toute notre population et semble meilleur dans le groupe TPF, mais sans différence statistiquement significative. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 3 groupes concernant la survie globale.

Conclusion : Les résultats de notre étude sont superposables à ceux de la littérature. Le schéma d'induction par TPF suivi chez les bons répondeurs d'une radiothérapie exclusive peut être considéré comme le meilleur dans un objectif de préservation laryngée.

TITRE EN ANGLAIS

Larynx preservation strategy in locally advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. A retrospective study with 116 patients treated in Nancy between 1995 et 2009

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2011

MOTS CLEFS : Larynx – Hypopharynx – carcinomes épidermoïdes – préservation laryngée – chimiothérapie d'induction – radiothérapie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R.

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1
Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
