#### Introduction

La prise en charge des carcinomes épidermoïdes avancés du larynx et de l'hypopharynx restait jusqu'au début des années 1990 dominée par la chirurgie radicale, mutilante pour le patient et son entourage.

Les thérapeutiques non chirurgicales que ce soit tout d'abord la radiothérapie seule puis en association avec la chimiothérapie en induction ou dans le cadre d'une radiochimiothérapie (concomitante ou alternée) ont permit d'épargner la voix de bon nombres de patient sans, à priori, en altérer la survie qui reste toutefois le principal mot d'ordre en cancérologie ORL.

Ce concept de préservation a été basé sur les résultats d'essais randomisés contrôlés tout d'abord, en comparant la chirurgie aux thérapeutiques non chirurgicales puis en comparant ces traitements de préservation entre eux. Ces travaux ont été réalisés au sein d'équipes européennes (GETTEC, GORTEC, EORTC..) et JL Lefebvre y a apporté, en France une grande contribution.

Néanmoins on ne peut négliger les effets néfastes de telles thérapeutiques sur le pharyngolarynx des patients en particulier sur la déglutition.

La radiochimiothérapie concomitante est fortement prédominante aux Etats-Unis mais même si elle paraît être la plus efficace dans les études il faut souligner le fait qu'en Europe une chirurgie partielle est parfois proposée en lieu et place d'une préservation laryngée aux Etats-Unis ce qui inclus donc des patients moins sévèrement atteints lors de leurs études. De plus la radiochimiothérapie semble être le traitement le plus délétère.

Le but de notre travail est de présenter une série rétrospective de 246 patients pris en charge au CHU de Caen et au centre François Baclesse entre 1998 et 2008 par protocole de préservation d'organe associant dans la majorité des cas une chimiothérapie d'induction associant du cisplatine et du 5 fluorouracile (puis plus tardivement association avec du taxotère) puis réévaluation clinique et tomodensitométrique et selon les résultats soit en cas de bonne réponse à la chimiothérapie une radiothérapie soit en cas de mauvaise réponse une chirurgie radicale et de tenter de trouver des facteurs statistiquement significatifs aux différences de survie fonctionnelle tout d'abord puis secondairement sur la survie brute.

# MATÉRIEL ET MÉTHODE

#### 1. Matériel et méthode :

#### 1.1. Méthode

# 1.1.1. Choix des patients :

L'ensemble des patients sélectionnés a été pris en charge soit au CHU de Caen dans le service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale soit au sein du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer (CLCC) François Baclesse (CFB) à Caen.

Les patients souffrant d'une néoplasie ORL touchant soit le larynx soit la margelle laryngée soit l'hypopharynx dont la date de première consultation était comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 31 décembre 2008 étaient éligibles pour l'étude.

Lors de la première réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupant des chirurgiens ORL, des oncologues, des radiologues et des radiothérapeutes, une indication de traitement par protocole de préservation d'organe a été posée avec l'alternative d'une laryngectomie totale (LT) ou pharyngo-laryngectomie totale (PLT) donnée aux patients.

Ces patients n'avaient jamais été pris en charge pour un cancer touchant les organes sus-cités.

Sur les 495 patients traités au CHU de Caen et documentés dans la base de données du service, seuls 59 répondaient aux critères d'inclusion.

Sur les 721 patients traités au CFB et documentés au sein de l'enquête permanente cancer, seuls 187 répondaient aux critères d'inclusion.

Finalement l'étude exposée dans ce travail porte sur 246 patients. La dernière mise à jour du recueil de données a été faite le 1<sup>er</sup> Janvier 2011 pour les patients encore vivants à cette date.

#### 1.1.2. Saisie des données

Nous avons choisi de recueillir les caractéristiques démographiques, cliniques, paracliniques et histologiques suivantes :

- date de naissance
- Caractéristiques générales du patient : sexe, comorbidités, taille, poids, IMC (indice de masse corporelle : calculé en rapportant le

poids à la taille en mètre élevé au carré : la norme se situe entre 18,5 et 24,9 kg/m² en dessous on est considéré comme maigre au dessus en surpoids voire obèse), score OMS au diagnostic (Annexe 1), date de prise en charge

- Caractéristiques de la tumeur : symptomatologie initiale, localisation, TNM (Annexe 2), observation endoscopique, histologie, mobilité initiale du larynx,
- Prise en charge thérapeutique : délais de prise en charge, traitement institué, pourcentage du traitement réalisé, la qualité de la réponse, la tolérance, place de la radiothérapie, place de la chirurgie

#### - Suivi:

- o résultats initiaux, à court et moyen terme (3, 24, 36 et 60 mois) de la préservation laryngée
- o résultats carcinologiques : contrôle loco-régional ou à distance, et prise en charge de la récidive.
- Résultats fonctionnels: c'est à dire l'absence ou non de sonde d'alimentation (nasogastrique ou de gastrostomie) ou de trachéotomie à 3, 24, 36 et 60 mois.
- Date et cause du décès, date des dernières nouvelles, statut carcinologique et fonctionnel à cette date.

L'ensemble des données a été saisi sur Excel©.

# 1.1.3. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont pu être réalisées grâce à la collaboration de Madame Natacha Heutte, MCU à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques, UCBN et biostatisticienne dans le service de recherche clinique au CFB.

Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients sont décrites à partir de l'ensemble des patients participants à l'étude. Les analyses exploratoires des données fournissent, pour les variables qualitatives, les pourcentages et pour les variables quantitatives, la moyenne, l'écart-type, la médiane et les minima, maxima.

Les liens éventuels entre les caractéristiques initiales des patients et la préservation laryngée initiale (moins de trois mois après la fin du traitement) ont été évalués avec un test du  $\chi^2$  ou test de Fisher selon approprié.

# Les caractéristiques initiales :

- sexe;
- âge ( $\leq 70$  ou > 70 ans);
- antécédent de cancer : des voies aérodigestives supérieures hors larynx, soit autre, soit absent ;
- antécédents laryngés : laryngite chronique, de papillomatose ou aucun ;
- recherche des facteurs de risques cardio-vasculaires: le diabète,
   l'hypercholestérolémie, une artérite oblitérante des membres inférieurs, une insuffisance coronarienne, une goutte, une malformation cardiaque, des troubles du rythme et la présence ou non d'un pacemaker;
- recherche des antécédents pulmonaires: broncho-pneumopathie obstructive, une notion de tuberculose, d'abcès ou de pneumonectomie;
- relevé des antécédents hépato-gastro-entérologiques : reflux gastrooesophagien, d'un ulcère, d'une cirrhose simple ou compliquée, de pancréatite aigue ou chronique et d 'hépatite;
- antécédents autres : rénaux ou auditifs ;
- on a aussi pris en compte l'absence ou la présence d'antécédents de manière binaire (oui ou non) ;
- la consommation tabagique et alcoolique à la fois en qualitatif (oui ou non) mais aussi en quantitatif (nombre de paquet-année, nombre de dose d'alcool/j) ainsi que la durée d'un éventuel sevrage ;
- antécédents familiaux de cancer : absent, pulmonaire, ORL ou autre ;
- le stade OMS sur l'état général (Annexe 1);
- taille, poids et IMC;
- amaigrissement absent, supérieur ou inférieur à 5kg;
- la localisation générale : larynx, hypopharynx ou margelle ;
- sous-localisation: sinus piriforme face externe, sinus piriforme angle antérieur, sinus piriforme face interne, sinus piriforme étage membraneux, sinus piriforme étage cartilagineux, paroi pharyngée latérale, paroi pharyngée postérieure, zone rétro-cricoïdienne,

bouche de l'œsophage, zone des trois replis, vallécule, base de langue, margelle antérieure, margelle latérale, face laryngée épiglotte, bande ventriculaire, glotte, sous-glotte;

- franchissement ou non de la ligne médiane ;
- le symptôme dominant : douleur, dyspnée, adénopathie, dysphagie, dysphonie, hémoptysie ou aucun ;
- prise en charge en urgence : trachéotomie, désobstruction, hémostase, rien ;
- durée d'évolution en mois ;
- la mobilité laryngée à l'endoscopie initiale ;
- l'aspect macroscopique: ulcéré, bourgeonnant, mixte ou non précisé;
- l'infiltration macroscopique : oui, non, inconnue ;
- la présence ou non d'un cancer synchrone : poumon, œsophage, ORL ou autre ;
- l'envahissement ou non de la loge hyo-thyro-épiglottique (loge HTE) au TDM ainsi que du cartilage et de l'espace paraglottique ; présence au TDM d'adénopathies qu'elles soient nécrosées ou non ;
- la classification TNM;
- la différentiation histologique : bien, moyennement, indifférenciée ou inconnue ;
- les dates de première consultation, de diagnostic et de début de traitement;
- l'inclusion dans un essai ou non: EORTC 24954 (annexe 4), Tremplin (annexe 5);
- la cause de non-inclusion : inconnue, selon l'état général, l'extension tumorale, refus de la chirurgie ;
- protocole thérapeutique envisagé : chimiothérapie puis radiothérapie, radiochimiothérapie concomitante ou alternée, radiothérapie seule ;
- traitement réalisé en entier ou non ;

- si la chimiothérapie a été réalisée en entier et si non, si elle a été changée ou réalisée avec une dose réduite et le nombre de cures alors réalisées ;
- les complications de la chimiothérapie et leur gravité selon l'OMS (annexe 6) : rénale, hématologique, hépatique, gastro-entérologique, cardiologique, neurologique, alopécie, métabolique, surdité ;
- évaluation de la réponse de la chimiothérapie sur T et sur N selon le protocole Al-Sarraf;
- la réalisation d'une radiothérapie ou non, complète ou non, les complications rencontrées (locale, générale ou décès);
- l'arrêt de la radiothérapie supérieur ou inférieur à une semaine ;
- nombre de séances de radiothérapie avant arrêt ;
- traitement proposé si arrêt du traitement initial : palliatif, chirurgie, chimiothérapie, radiochimiothérapie, radiothérapie.

Une analyse univariée pour évaluer l'impact de ces variables sur la survie a été réalisée avec la méthode de Kaplan-Meier et le test du log rank. Les variables ayant un p<0,10 ont été introduites dans un modèle multivarié (modèle de Cox), procédure pas à pas (stepwise).

L'ensemble des tests présentés sont bilatéraux. Un degré de signification <0,05 est considéré comme statistiquement significatif.

Le logiciel SAS (release 9.2) a été utilisé pour réaliser la présente étude.

L'analyse des données de survie a concerné :

#### 1.1.3.1. Survie brute:

Elle est définie par la survie globale de l'ensemble des patients retenus pour l'analyse et considère comme seul événement statistique le décès. La durée de survie a été définie par le délai entre la date de début de traitement et la date de décès ou la date de dernière nouvelle selon approprié.

#### 1.1.3.2. Survie sans récidive :

La survie de la cohorte de patients est analysée en prenant en compte les événements décès mais aussi la survenue d'une récidive locale, régionale ou à distance (métastase). La durée de survie sans récidive a été définie par le délai entre la date de début de traitement et la date de récidive, à défaut la date de décès, à défaut la date de dernière nouvelle.

# 1.1.3.3. Survie avec larynx fonctionnel:

On considère dans le calcul de la survie avec larynx fonctionnel les patients vivants, n'ayant pas subi de laryngectomie totale et dont le larynx traité reste fonctionnel c'est à dire une absence de sonde d'alimentation ou de canule de trachéotomie à 3, 24, 36 et 60 mois. La durée de survie avec un larynx fonctionnel a été définie par le délai entre la date de début de traitement et la présence d'une sonde d'alimentation à 3, 24, 36 ou 60 mois, à défaut la date de laryngectomie, à défaut la date de récidive, à défaut la date de décès, à défaut la date des dernière nouvelles.

# 1.2. Caractéristiques de la population

# 1.2.1. Age et sexe

Sur les 246 patients inclus, 232 (soit 94,31%) sont des hommes.

L'âge moyen au diagnostic était de 59,75 ans ( $\sigma$  = 9,73), et l'âge médian de 59,21 ans (min 36 ans ; max 81 ans).

# 1.2.2. Comorbidités

# 1.2.2.1. Antécédents

Les antécédents (tableau 1) des patients ont été pris en compte lors de l'examen des dossiers. Lorsque plusieurs antécédents touchaient le même organe, la pathologie la plus grave a été retenue.

#### Ainsi:

- Vingt et un patients présentaient un antécédent de cancer dont 5 atteignant les VADS hors larynx ou hypopharynx : en effet dans notre travail nous avons souhaité sélectionner des patients pris en charge pour la première fois pour un carcinome épidermoïdes du larynx ou de l'hypopharynx. Les récidives de tumeurs de petites taillent n'ont donc pas été incluses ;
- Onze patients étaient porteurs d'une laryngite chronique ;
- de Cinquante quatre patients souffraient pathologies cardiovasculaires dont 6 de diabète, 13 d'artérite oblitérante des membres inférieurs. 21 de cardiopathie ischémique, d'hypercholestérolémie, 1 de goutte, 2 portaient un pacemaker, 1 patient présentait une malformation cardiaque congénitale et 2 un trouble du rythme;
- Trente huit patients étaient porteurs d'une pathologie pulmonaire : 28 d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive, 6 patients avaient été traités pour tuberculose, 1 patient avait présenté un abcès pulmonaire, 2 patients avaient bénéficié d'une pneumonectomie et 1 patient avait été pris en charge pour un cancer pulmonaire ;
- Vingt huit patients avaient été suivis en hépato gastro-entérologie.

  Deux d'entre eux pour reflux gastro-oesophagien, ulcère pour 9

  patients, cirrhose simple pour 7 et cirrhose compliquée pour 2. Deux

  patients ont souffert de pancréatite aigue et 1 de pancréatite

  chronique. Quatre cas d'hépatite virale ont été recensés, et un

  patient a été suivi pour un cancer de l'œsophage;
- De plus on a retrouvé 8 patients avec des antécédents de surdité plus ou moins profonde, 1 patient avec insuffisance rénale et 2 patients porteurs du virus HIV;
- Seul un patient présentait un antécédent de papillomatose laryngée.

Antécédents			Nombre de patients
Néoplasie :			21 (8,50%)
-	-	VADS	5 (2,00%)
-	-	Autre	16 (6,50%)
Laryngite			11 (4,50%)
Pathologie cardio-vasculai	re :		54 (22,00%)
-	-	Diabète	6 (2,40%)
	-	AOMI	13 (5,30%)
-	-	Cardiopathie ischémique	21 (8,50%)
-	-	Hypercholestérolémie	8 (3,30%)
	-	Goutte	1 (0,04%)
-	-	Pacemaker	2 (0,08%)
-	-	Malformation	1 (0,04%)
-	-	Trouble du rythme	2 (0,08%)
Maladie pulmonaire :			38 (15,40%)
	-	BPCO	28 (11,40%)
	-	Tuberculose	6 (2,40%)
	-	Abcès	1 (0,04%)
	-	Pneumonectomie	2 (0,08%)
	-	Cancer	1 (0,04%)
Hépato gastro-entérologie	:		28 (11,40%)
	-	RGO	2 (0,08%)
	-	Ulcère	9 (3,70%)
	-	Cirrhose simple	7 (2,80%)
	-	Cirrhose compliquée	2 (0,08%)
	-	Pancréatite aigue	2 (0,08%)
	-	Pancréatite chronique	1 (0,04%)
	-	Hépatite	4 (1,60%)
-	-	Cancer	1 (0,04%)
Divers :			12 (4,90%)
	-	Auditif	8 (3,30%)
-	-	Rénal	1 (0,04%)
-	-	HIV	2 (0,08%)
		Papillomatose	1 (0,04%)

**Tableau 1 Répartition des antécédents** 

Dans notre population 124 patients (50,40%) ne présentent aucun des antécédents médicaux recherchés.

# 1.2.2.2. Etat général

L'état général est un facteur primordial à prendre en compte lors de la prise en charge chez les patients puisqu'il va influencer le choix thérapeutique lors des RCP.

Dans notre étude nous avons relevé le score OMS, la perte de poids lors de la consultation initiale et l'indice de masse corporel (IMC).

#### 1.2.2.2.1. Score OMS

Sur les 246 patients, 189 (76,83%) patients présentaient un score OMS (fig. 1) égal à zéro, 48 (19,51%) patients un score égal à 1 et 9 (3,66%) patients présentaient une franche altération de l'état général avec un score OMS à 2. Néanmoins, de nombreux patients ont été étiquetés OMS stade 0 alors qu'en théorie celui-ci est réservé pour des patients asymptomatiques ce qui n'est pas le cas dans notre étude. Ces chiffres resteront donc à interpréter avec prudence même s'il reflète l'impression clinique du médecin lors de l'examen initial.

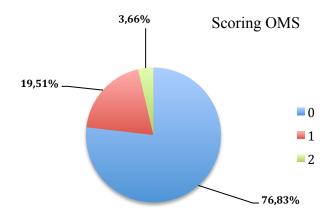


Figure 1 Répartition du score OMS dans la population

# 1.2.2.2.2. Perte de poids initiale

Lors de la consultation initiale, la recherche de perte de poids (Tableau 2) depuis le début des signes cliniques était un élément important, lié à la fois à la symptomatologie mais aussi à la pathologie néoplasique qui entrainait un important catabolisme.

Amaigrissement	Nombre de patients	Pourcentage
Non	144	58,54%
< 5 kg	26	10,57%
$\geq$ 5 kg	40	16,26%
Oui mais non précisé	8	3,25%
Inconnu	28	11,38%

Tableau 2 Perte de poids

#### 1.2.2.2.3. IMC

L'IMC permet de se donner une idée générale sur la corpulence du patient. Dans notre travail les patients présentaient un IMC moyen de 24,21 ( $\sigma$  = 4,18).

La médiane se situait à 24,07 avec un minimum à 14,01 et un maximum à 38,09.

Les normes de l'IMC sont situées entre 18,5 kg/m² et 24,9 kg/m² en deçà les sujets sont considérés comme mince voire maigre, au dessus comme en surpoids ou obèse (à partir de 30 kg/m²).

Il n'existe pas de différence statistiquement significative (test ANOVA : analyse de la variance) entre les IMC des trois groupes de localisation (larynx, hypopharynx et margelle laryngée) (Tableau 3).

Localisation	IMC moyen	p
Hypopharynx	$23,70 \text{ kg/m}^2$	
	, 0	0,2784
Margelle	$24,36~\mathrm{kg/m}^2$	
		ļi —

Tableau 3 Comparaison des IMC

#### 1.2.2.2 Antécédents familiaux

Au sein des 246 patients qui représentaient notre cohorte, seuls 5 patients ont eu des antécédents familiaux de cancer dont 2 avaient un frère ou une sœur atteint d'une néoplasie ORL et 1 non-ORL. De plus, 3 patients avaient des parents atteints d'un cancer ORL et 2 parents de patients étaient atteints d'un cancer non-ORL.

# 1.2.3. Intoxication alcolo-tabagique

L'intoxication alcolo-tabagique était très fréquemment retrouvée dans notre étude. Celle-ci reste dans nos régions un facteur de risque essentiel (1).

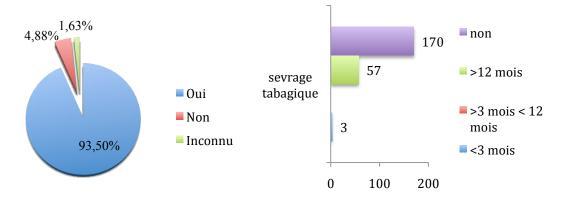


Figure 2 Tabagisme

Figure 3 Durée du sevrage tabagique

L'intoxication tabagique touchait 93,50 % de notre population (figure 2) et seule 26,08 % était sevrée (24,78 % depuis plus de 12 mois) lors de la première consultation (figure 3). L'étude des dossiers permettait d'identifier un sevrage très précoce au moment du diagnostic ou un tabagisme sevré depuis de nombreuses années.

En moyenne, les patients considérés présentaient une intoxication de 43 PA (+/\_18,59) allant de 7 à 120 PA (figure 4).

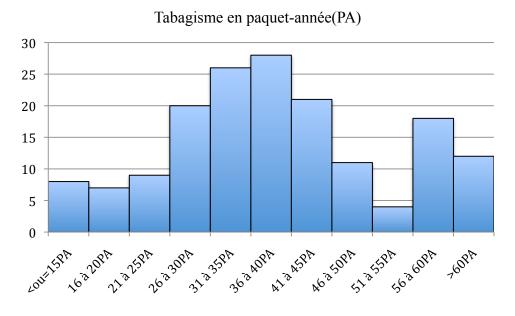


Figure 4 : Répartition de la consommation de tabac

L'intoxication alcoolique, touchait elle aussi un grand nombre de patients (82,11 %) (Figure5). Son évaluation était plus complexe car parfois inavouée ou minimisée par le

malade. Le calcul de la consommation s'est faite en calculant le nombre de dose d'alcool consommée par jour, chaque dose correspond à 10 g d'alcool pur (figure 7).

Le sevrage semblait réussi chez 17,34 % des patients inclus dans notre étude (figure 6).

Lors de l'étude de ce paramètre on a considéré les seuils de consommation d'alcool conformément aux recommandations de l'OMS (Annexe 2) considérant une consommation dites « non à risque » si elle est inférieure à 2 doses d'alcool quotidiennes pour une femme et 3 pour un homme.

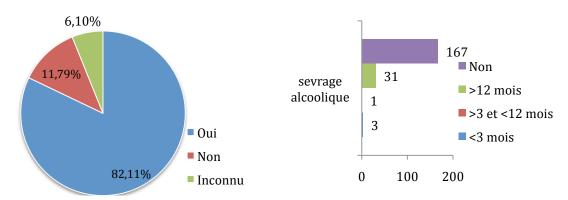


Figure 5 Répartition de l'alcoolisme

Figure 6 Durée du sevrage alcoolique

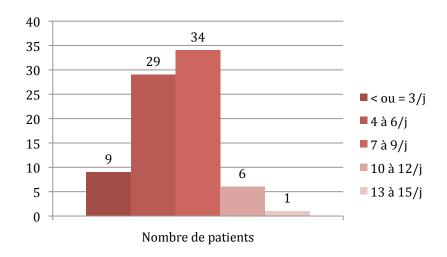


Figure 7 Consommation d'alcool en dose/j

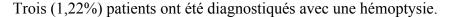
La consommation associée d'alcool et de tabac était retrouvée chez 78,86% des patients.

# 1.3. Présentation clinique

# 1.3.1. Signes cliniques

Les principaux signes cliniques de nos patients étaient une douleur locale ou projetée (otalgie) chez 36 (14,63%) patients ; une adénopathie (ADP) primitive a permis de découvrir la tumeur chez 27 (10,98%) patients. Quatre patients (1,83%) affichaient une absence de signes cliniques.

Seize (6,50%) patients étaient dyspnéiques, 61 (24,80%) dysphoniques, et 99 (40,24 %) dysphagiques ou rapportaient une gène pharyngée.



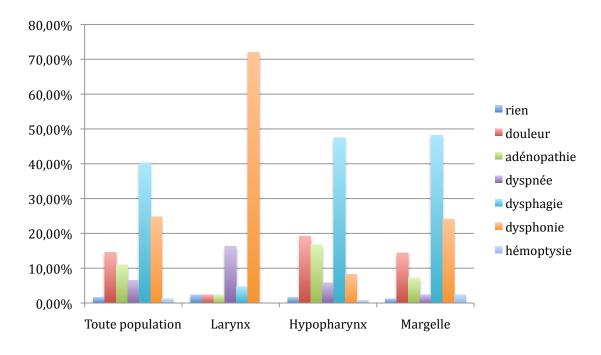


Figure 8 Répartition des signes cliniques selon la localisation de la tumeur primitive

Ce graphique permet d'observer que les patients atteints d'une néoplasie laryngée présentaient plus volontiers une dysphonie alors que les patients porteurs d'une lésion de l'hypopharynx étaient majoritairement dysphagiques. Les patients atteints d'un cancer de la margelle laryngée qui affichaient les deux symptômes se retrouvent avec une prédominance de la dysphagie.

# 1.3.2. Localisations anatomiques

L'ensemble des 246 patients se répartissait en trois grands sous-groupes représentant les trois grandes sous-localisations du pharyngo-larynx : le larynx, l'hypopharynx et la margelle laryngée (figure 9).

Puis dans chacun de ces grands chapitres chaque élément anatomique a été décrit afin de permettre de sélectionner la zone précise de départ de la néoplasie (figure 10).

# Localisations principales 17,48% Larynx Hypopharynx Margelle

Figure 9 Répartition des localisations principales

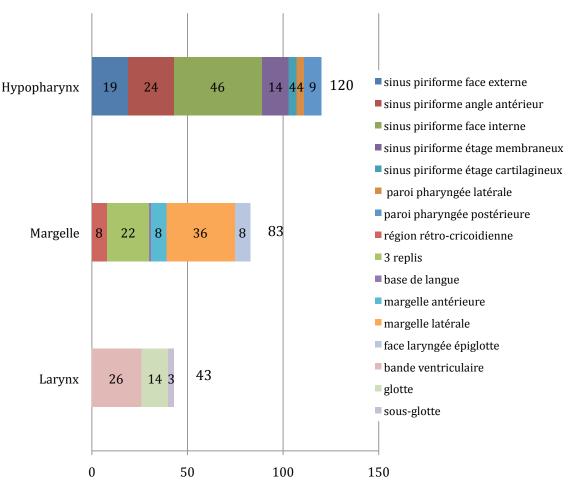


Figure 10 Répartition des sous-localisations anatomiques

# 1.3.3. Durée d'évolution

Cette notion était relativement difficile à évaluer car elle reposait exclusivement sur l'interrogatoire et les patients minimisaient la durée d'évolution ou l'intensité des symptômes (figure 11).

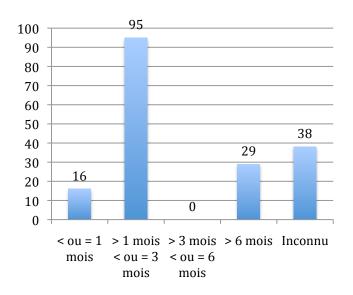


Figure 11 Délais d'évolution avant la première consultation

# 1.3.4. Prise en charge en urgence

Les prises en charge en urgence restaient rares dans notre série puisque seuls 12 patients (4,89%) étaient concernés (tableau 4). Il s'agissait essentiellement d'une urgence respiratoire comme le montre ce tableau récapitulatif.

Urgence initiale	Nombre de patients
Aucune	234
Trachéotomie de sauvetage	10
Désobstruction	1
Hémorragie	1
Total	246

Tableau 4 Prise en charge en urgence

# 1.3.5. Cancer synchrone

Les cancers ORL sont épidémiologiquement liés à d'autres cancers puisqu'ils partagent les mêmes facteurs de risques (intoxication alcoolo-tabagique). Quinze de nos patients (6,1%) suivis présentaient un second cancer lors du diagnostic initial (tableau 5).

Cancer synchrone	Nombre de patients	
Aucun	231	
Esophage	4	
Poumon	2	
VADS	8	
Autre (cancer du sein)	1	
Total	246	

**Tableau 5 Cancers synchrones** 

# 1.3.6. Bilan clinique et paraclinique

Chaque patient pris en charge au CHU de Caen ou au CFB entre 1998 et 2008 a bénéficié d'un examen clinique comportant une nasofibroscopie permettant d'évaluer la mobilité laryngée, d'une panendoscopie des voies aéro-digestives et d'un scanner cervical (sauf un patient).

L'ensemble de ces examens a permis de classer les patients au sein d'une stadification TNM utilisée lors de nos réunions de concertation pluridisciplinaire.

# 1.3.6.1. Clinique

Le bilan clinique, permettait d'évaluer la mobilité laryngée (Fig 12), l'aspect et l'infiltration macroscopique (Fig 13 et tableau 6).

La mobilité était un facteur important puisqu'elle permettait de dissocier les tumeurs classées T2 avec préservation de la mobilité laryngée et les tumeurs T3 avec immobilité laryngée.

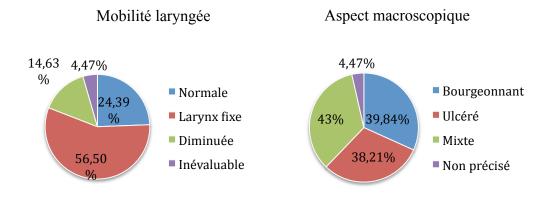


Figure 12 Mobilité laryngée à la première consultation

Figure 13 Aspect macroscopique

Infiltration macroscopique	Nombre de patients
Oui	106 (43,09%)
Non	131 (53,25%)
Inconnue	9 (3,66%)
Total	246

Tableau 6 infiltration macroscopique

# 1.3.6.2. Panendoscopie

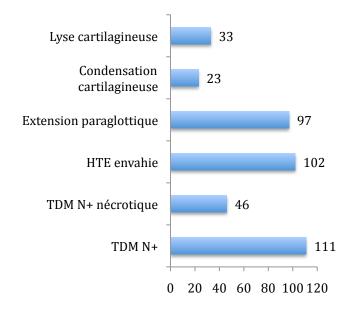
L'examen panendoscopique des voies aéro-digestives supérieures était l'un des éléments clefs du diagnostic puisque c'était souvent lors de sa réalisation que l'on pratiquait les biopsies. Cet examen permettait de définir l'origine exacte du néoplasme et son extension ou non à la ligne médiane. Dans notre série le dépassement de la ligne médiane concernait 90 patients (36,59%).

#### 1.3.6.3. TDM cervical

Le scanner cervical avec injection de produit de contraste est l'examen d'imagerie de référence qui permet à la fois de juger d'une extension locale mais aussi régionale en découvrant des adénopathies infra-cliniques. Cent onze (45,12%) patients étaient porteurs d'une ou plusieurs adénopathies simples. Quarante six (18,70%) patients avaient une ou des adénopathies nécrotiques.

L'imagerie des néoplasies du larynx et de l'hypopharynx recherchait certains critères clefs (Fig 14 et 15) :

- l'extension à la loge hyo-thyro-épiglottique (HTE), zone de faiblesse du larynx, extrêmement lymphophile, était retrouvée chez 73 patients ;
- l'atteinte cartilagineuse (cartilage thyroïde) qui permet de distinguer les tumeurs classées T3 des tumeurs classées T4 lorsque le cartilage thyroïde est franchi ce qui a été mis en évidence chez 33 (13,41%) patients (23 présentaient une condensation sans lyse);
- l'extension paraglottique était reconnue pour 97 (39,43%) patients.



	Nombre	%
Extension		
cartilagineuse		
Condensation	23	9,35%
Lyse	33	13,41%
<b>Extension HTE</b>	102	41,46%
Extension para-	97	39,43%
glottique		
Adénopathie		
Oui	111	45,42%
Oui nécrotique	46	18,7%

Figure 14 Extension loco-régionale au TDM

Figure 15 Répartition de l'extension loco-régionale au TDM

# 1.3.6.4. Anatomo-pathologie

L'ensemble des patients étudiés était porteur d'un carcinome épidermoïde allant du carcinome bien différencié dans 34,15% des cas à l'indifférencié dans moins de 5% des cas.

Dans presque 20 % des cas, la différenciation était inconnue (la biopsie avait été réalisée à l'extérieur du centre de prise en charge et non refaites au cours de l'endoscopie).

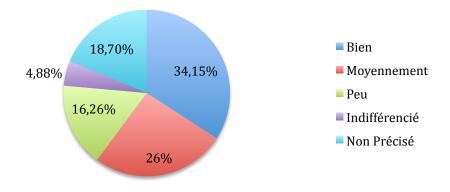


Figure 16 Différenciation tumorale

# 1.3.6.5. Stadification TNM selon l'UICC

La répartition se retrouve dans les tableaux 7 et 8. La classification a été établie selon les termes de l'UICC (2) (Annexe 3).

	Nombre de patient	Pourcentage
T		
2	33	13,41%
3	178	72,36%
4	35	14,23%
N		
0	93	37,8%
1	68	27,64%
2	75	30,49%
3	10	4,07%

Tableau 7 Répartition T et N

La classification était obtenue en réalisant la synthèse des données cliniques, endoscopiques et scannographiques et servait de réflexion lors des réunions de concertation pluridisciplinaire de cancérologie.

T/N	N0	N1	N2	N3	Total
<b>T2</b>	8 (3,25%)	7 (2,85%)	15 (6,10%)	3 (1,22%)	33(13,41%)
<b>T3</b>	78 (31,70%)	56 (22,76%)	39 (15,85%)	5 (2,03%)	178 (72,36%)
<b>T4</b>	7 (2,86%)	5 (2,03%)	21 (8,54%)	2 (0,81%)	35 (14,23%)
Total	93 (37,81%)	68 (27,64%)	75(30,49%)	10 (4,06%)	246 (100%)

Tableau 8 Association de la stadification tumorale et ganglionnaire

Les protocoles de préservation d'organe (PPO) étaient principalement proposés pour les tumeurs classées T3 soit 72,36% des patients recrutés. Les autres indications de préservation laryngée impliquaient 33 (13,41%) T2 qui correspondaient à des tumeurs ne relevant pas d'une chirurgie partielle du fait de leur localisation ou de leur extension et 35 (14,23%) patients classés T4. Malheureusement aucune indication n'a permis de savoir s'ils étaient classés T4a ou T4b.

# 1.4. Traitements

L'ensemble des décisions de traitement ont été prise lors de RCP de cancérologie soit au CHU de Caen soit au CFB.

Les patients ont été traités au CHU de Caen, au CFB mais aussi au centre Maurice Tubiana (Caen) pour la radiothérapie de certains patients ou dans le service de radiothérapie (antenne du CFB) du CH Pasteur à Cherbourg.

Les indications de traitement (Fig 17) ont été guidées par le thésaurus bas-normand de cancérologie ORL (3):

- pour les tumeurs classées T2 soit une chirurgie partielle soit une radiothérapie ;
- pour les tumeurs classées T3 on s'oriente si possible vers un protocole de préservation d'organe par chimiothérapie d'induction puis selon la qualité de la réponse vers une radiothérapie ou une chirurgie;
- pour les tumeurs T4 le traitement est normalement chirurgical d'emblée, cependant pour des T4 avec des lyses limitées sans transfixion complète du cartilage thyroïde une indication de PPO peut être proposée.

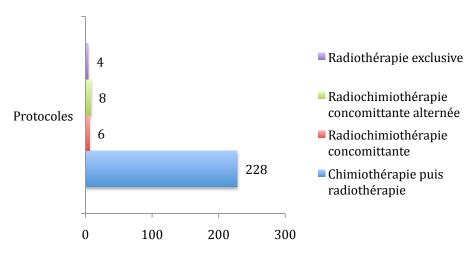


Figure 17 Répartition des traitements

Le délais moyen de prise en charge des patients était de 25 jours ( $\sigma$  = 19). Le délais médian était de 20 jours avec un minimum de -8 jours (patient pris en charge sur le plan diagnostique par un curage cervical qui correspondait aussi à la première partie de son

traitement puis par un protocole avec chimiothérapie d'induction) et un maximum de 122 jours (errance d'un patient qui refusa initialement le traitement).

# 1.4.1. Essais thérapeutiques

Entre 1998 et 2008, 29 (11,79%) patients ont bénéficié d'une prise en charge dans un essai thérapeutique (Fig 18).

Les deux essais étaient celui de l'EORTC 24954 (Annexe 4) (chimiothérapie d'induction versus radiochimiothérapie alternée) et l'essai Tremplin (Annexe 5) (chimiothérapie d'induction suivie par radiochimiothérapie concomitante, pour les bons répondeurs soit avec du cisplatine, soit avec du Cetuximab).

Parmi les 217 patients (88,21%) qui n'ont pas été inclus dans un essai thérapeutique (Fig 19), quarante (16,26%) patients ont décliné la proposition. Les causes d'exclusions sont dominées par l'extension tumorale (40%) et les antécédents du patient (11%) : 8 antécédents de cancer, 3 broncho-pneumopathies obstructives sévères, (dont une associée à une cirrhose), une cardiopathie ischémique. Pour trois patients (7,5%) l'inclusion dans un protocole d'essai thérapeutique a été discutée en RCP mais la décision finale de non-inclusion n'a pas été documentée dans le dossier patient.

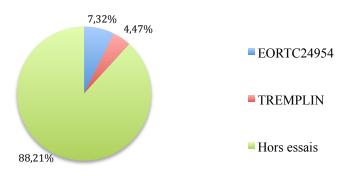


Figure 18 Essais thérapeutique

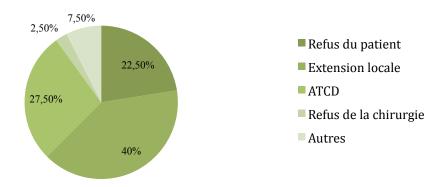


Figure 19 Cause d'exclusion

### 1.4.2. Radiothérapie exclusive

Seuls 4 patients (1,6%) ont été traités par radiothérapie exclusive alors qu'ils justifiaient d'une laryngectomie totale : deux patients classés T2 dont un N2 et un N0 conformément au référentiel de cancérologie.

Les deux autres patients dont les stades étaient respectivement T3N2M0 et T3N1M0 présentaient des antécédents lourds (l'un présentait une BPCO associée à une cardiopathie ischémique et l'autre une cardiopathie ischémique sévère). L'un d'entre eux est d'ailleurs décédé au cours du traitement.

# 1.4.3. Chimiothérapie puis radiothérapie

# 1.4.3.1. Protocoles (Tableau 9)

Le protocole de préservation d'organe avec chimiothérapie d'induction a été proposé chez 228 patients (92,68%). Le protocole Al-Sarraf (4) était majoritairement choisi dans 199 cas (81,9%). Il prévoyait :

- J1: 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine;
- J1 à J5 : 1g/m<sup>2</sup> de 5 fluoro-uracile ;
- · répétition de ces cures tous les 21 jours pendant 3 cures ;
- puis réévaluation.

Le carboplatine a été utilisé en association lorsque les antécédents du patient ne permettaient pas la prescription du cisplatine (atteinte rénale, surdité) ou devant sa fragilité.

A partir de 2006 les PPO se sont enrichis de Taxotere. Vingt sept (10,98%) patients ont bénéficié de cette prise en charge (au sein ou non de l'étude Tremplin).

Les autres chimiothérapies étaient anecdotiques et étaient des adaptations du protocole « standard » selon les patients.

Type de chimiothérapie	Nombre de patients
5FU-cisplatine	199 (80,9%)
5FU-carboplatine	8 (3,25%)
Cisplatine	2 (0,81%)
Carboplatine	2 (0,81%)
TPF	27 (10,98%)
5FU-paraplatine	2 (0,81%)
Cisplatine-taxotère	1 (0,41%)
Cisplatine-navelbine	1 (0,41%)
Total	242 (98,36%)

Tableau 9 Protocoles de chimiothérapie

# 1.4.3.2. Évaluation en fin de chimiothérapie

Le PPO prévoyait une évaluation de la réponse à la chimiothérapie au bout de trois cycles. Cette dernière se faisait à la fois de manière clinique (nouveau bilan endoscopique) et paraclinique par la réalisation d'un nouveau scanner cervical injecté.

On a considéré comme bonne réponse les patients avec une fonte tumorale sur T allant de « complète » à « > 50 % larynx mobile » et sur N toutes les diminutions supérieures à 50% (Tableau 10).

Les patients dits « bon répondeurs » poursuivaient le protocole par une radiothérapie les autres étaient orientés vers une prise en charge chirurgicale radicale.

<b>Evaluation sur T</b>	Pourcentage	Evaluation sur N	Pourcentage
Pas de réponse	4,07 %	Pas de réponse	4,52 %
< 50 %	6,33 %	< 50 %	11,31 %
> 50 % larynx fixe	10,41 %	> 50 %	13,12 %
> 50 % larynx mobile	16,29 %	> 80 %	9,95 %
> 80 %	30,77 %	Complète	56,56 %
Complète	29 ,41 %	Evolution	4,52 %
Evolution	2,71 %		

Tableau 10 Réponse en fin de chimiothérapie initiale

# 1.4.4. Radiochimiothérapie séquentielle ou concomitante

Les 14 patients traités par ce protocole l'ont été pour au sein des protocoles d'essais thérapeutiques EORTC 24954 ou Tremplin.

#### 1.4.5. Observance et tolérance

Seuls 172 (69,92%) malades ont toléré leur traitement complet qu'il soit composé d'une radiothérapie exclusive, d'un PPO complet (chimiothérapie d'induction puis radiothérapie) ou d'une radiochimiothérapie concomitante ou alternée. Soixante quatorze (30,08%) patients n'ont pas supporté le traitement complet. Parmi ces derniers, 43 (17,48%) n'ont pas pu avoir le nombre de cures de chimiothérapie initialement prévu par la RCP (c'est à dire trois cures pour un protocole complet). Les autres ont interrompu leur prise en charge lors de la radiothérapie pour des intolérances locales (mucite) ou générales (altération majeure de l'état général).

Concernant les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie première ou associé à une radiothérapie, nous avons relevé les effets indésirables (Fig. 20) et les avons côtés en gravité selon l'OMS (Annexe 6). Seul a été pris en compte l'effet indésirable dont le stade de gravité a été le plus important.

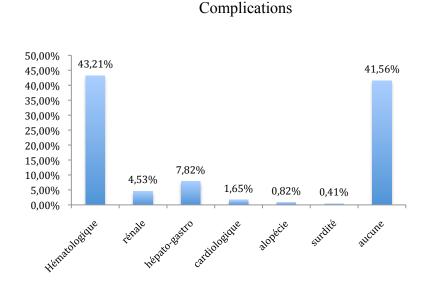


Figure 20 Complications de la chimiothérapie

La tolérance de la radiothérapie à elle aussi été évaluée. Sur l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie dans leur traitement 176 (71,54%) l'ont bien tolérée. Vingt deux (12,02%) patients ont dû stopper temporairement ou définitivement leur traitement dont 17 (9,29%) pendant plus d'une semaine : essentiellement pour des problèmes de tolérance locale.

On note 10 décès liés aux différents traitements initiaux dont 1 au cours de la radiothérapie. Un au cours de radiothérapie après 22 séances qui présentait comme antécédent une artérite oblitérante des membres inférieurs et une hépatite. Parmi les 9 autres, 3 avaient un état général altéré avec un stade OMS à 1, un patient ne présentait aucun antécédent particulier et les cinq autres avaient des antécédents cardiaques ou pulmonaires lourds (dont une pneumonectomie).

# 1.4.6. La chirurgie

La chirurgie dans le cadre de la préservation d'organe apparaît principalement en cas d'échec du traitement médical qu'il soit immédiat ou lors de récidive.

Néanmoins 4 patients ont bénéficié d'un curage cervical avant tout traitement. L'indication a été portée devant 4 cas de tumeurs classées T2 avec un N>0 et qui après ce geste ont eu une radiochimiothérapie concomitante.

Les autres chirurgies ganglionnaires seules (7 patients) étaient réservées en échec du traitement initial en présence d'un reliquat ganglionnaire (2 cas) ou en récidive (5 cas). Tous les reliquats ont été pris en charge dans un délai inférieur à trois mois. Dans un cas de récidive l'intervention a eu lieu dans un délai inférieur à trois mois et pour les autres, supérieur à 3 mois.

Concernant la prise en charge chirurgicale sur T, un patient classé T3N0M0 alors qu'il était initialement prévu pour une laryngectomie totale a bénéficié d'une laryngectomie partielle. L'indication initiale était une laryngectomie totale il a donc été volontairement gardé dans l'étude.

Le reste des indications est retrouvé dans le tableau 11. Ce tableau prend en compte les 81 malades qui ont bénéficiés d'une chirurgie.

Chirurgie sur N	Pourcentage (Nb)	Chirurgie sur T	Pourcentage (Nb)
Non	3,7% (3)	Non	16,67% (13)
Avant CT	4,94% (4)	Echec<3mois	2,56% (2)
Reliquat	13,58% (11)	Récidive	26,92% (21)
Récidive	27,16% (22)	Echec initial	47,44% (37)
Echec initial	45,68% (37)	Fonctionnelle	2,56% (2)
Autre indication	3,7% (3)	Autre localisation	3,85% (3)
Autre localisation	1,23% (1)		

**Tableau 11 Indications chirurgicales** 

# **RÉSULTATS**

#### 2. Résultats

#### 2.1. Préservation immédiate

La préservation laryngée immédiate, c'est à dire moins de trois mois après la fin du traitement initial, en considérant toute la population a été de 69,92% soit 172 patients en vie à la fin du traitement, qui ont eu toute leur séquence thérapeutique et qui ont préservé leur larynx.

Ces patients ont ensuite pu évoluer secondairement ou bénéficier d'un geste thérapeutique complémentaire (curage cervical par exemple).

Parmi les 74 patients non préservés à trois mois certains n'ont pas bénéficié de toute leur séquence mais ont survécu, 10 sont décédés par les complications du traitement, 3 de causes intercurrentes, 37 ont été laryngectomisés au cours du traitement initial devant un échec de la chimiothérapie et 7 dans un délai inférieur à 3 mois après la fin du traitement.

L'ensemble des calculs par test du  $\chi^2$  cherchent donc à extraire les variables pertinentes expliquant la préservations chez ces 172 malades par rapport aux 74 non préservés.

# 2.1.1. Préservation immédiate en fonction des caractéristiques générales des patients.

# 2.1.1.1. Selon le sexe.

Sexe	Préservation immédiate	Test du χ² p
Homme	71,12% (165)	0,0942
Femme	50,00% (7)	

Tableau 12 Préservation et sexe

On ne met pas en évidence de lien entre le sexe et la préservation laryngée immédiate (Tableau 12).

# 2.1.1.2. Selon l'intoxication alcoolo-tabagique

Variables	Préservation	Test du χ <sup>2</sup>
	immédiate	p
Intoxication tabagique		0,6557
Oui	70,43% (162)	
Non	58,33 % (7)	
Inconnu	75,00% (3)	
Sevrage tabagique		0,3104
Non	68,24% (116)	
Oui<3 mois	100,00% (3)	
Oui>12 mois	75,44% (43)	
Intoxication alcoolique		0,8123
Oui	70,79% (143)	
Non	65,52 % (19)	
Inconnu	66,67% (10)	
Sevrage		0,3052
Non	68,26% (114)	
Oui < 3 mois	100,00% (3)	
Oui $\geq$ 3 mois mais $\leq$ 12 mois	100,00% (1)	
Oui > 12 mois	80,65% (25)	

Tableau 13 Préservation et intoxication alcoolo-tabagique

Quelle que soit la variable prise en compte il n'existe pas de différence entre les groupes préservation/non préservation si on considère l'intoxication alcoolo-tabagique (Tableau 13).

# 2.1.1.3. Selon l'état général du patient

# 2.1.1.3.1. Stade OMS lors de la consultation initiale

Stade OMS	Préservation	Test du χ²
		p
0	73,54% (139)	0,0493
1	60,42% (29)	
2	44,44% (4)	

**Tableau 14 Préservation et staging OMS** 

Il existe un lien statistique à la limite de la significativité entre la préservation laryngée et l'état général du patient lors de la première consultation (p = 0,0493) (Tableau 14).

# 2.1.1.3.2. Selon l'IMC

IMC	Préservation	Test du χ² p
$< 18,5 \text{kg/m}^2$	41,67% (5)	0,0740
$\geq 18,5 \text{ ou} < 25 \text{kg/m}^2$ $\geq 25 \text{kg/m}^2$	71,43% (75)	
$\geq 25 \text{kg/m}^2$	73,68% (56)	

Tableau 15 Préservation et IMC

L'IMC n'apparaît pas avoir un lien statistiquement significatif avec la préservation laryngée immédiate (Tableau 15).

# 2.1.2. Selon les caractéristiques de la tumeur

# 2.1.2.1. Clinique

Variables	Préservation	Test du χ²
		р
Ligne médiane		0,7568
Franchie	71,11% (64)	
Non franchie	69,23% (108)	
Endoscopie		0,0081
Mobile	83,33% (50)	
Larynx fixe	61,87% (86)	
Mobilité diminuée	72,22% (26)	
Inévaluable	90,91% (10)	
Aspect macroscopique		0,7380
Bourgeonnant	71,43% (70)	
Mixte	74,42% (32)	
Ulcéré	65,96% (62)	
Non précisé	72,73% (8)	
Infiltration macroscopique		0,9173
Non	70,99% (93)	
Oui	68,87% (73)	
Inconnu	66,67% (6)	

Tableau 16 Préservation et caractéristiques cliniques tumorales

Seule la mobilité laryngée est un critère statistiquement lié à la préservation laryngée immédiate (p = 0,0081) (Tableau 16).

# 2.1.2.2. Paraclinique

Variables	Préservation	Test du χ <sup>2</sup>
		p
TDM: Envahissement cartilagineux		0,8480
Non	29,24% (50)	
Condensation	30,43% (7)	
Lyse	36,36% (12)	
Inconnu	26,32% (5)	
TDM: Envahissement loge HTE		0,0332
Non	67,12% (49)	
Oui	63,73% (65)	
Inconnu	81,69% (58)	
TDM : Envahissement paraglottique		0,0212
Non	70,77% (46)	
Oui	60,82% (59)	
Inconnu	79,76% (67)	
TDM: Envahissement ganglionnaire		0,9288
Non	72,50% (58)	,
Oui	69,37% (77)	
Nécrose	67,39% (31)	
Inconnu	66,67% (6)	
T	•	0,0746
2	84,85% (28)	,
3	69,10% (123)	
4	60,00% (21)	
N		0,9785
0	70,97% (66)	,
1	70,59% (48)	
2	68,00% (51)	
3	70,00% (7)	
Différenciation	, , , , ,	0,2559
Bien	66,67% (56)	-,
Moyen	76,56% (49)	
Peu	65,00% (26)	
Non précisé	76,09% (35)	
Indifférencié	50,00% (6)	
Tableau 17 Préservation et h		

Tableau 17 Préservation et bilan paraclinique

Seuls l'envahissement de la loge hyo-thyro-épiglottique et de l'espace paraglottique au scanner sont retrouvés comme ayant un lien statistiquement significatif avec la préservation immédiate (respectivement p=0.0332 et p=0.0212) (Tableau 17).

# 2.1.3. Selon le traitement

Variables	Préservation	Test du χ² p
Essais		0,4181
Non	68,66% (149)	,
EORTC 24954	83,33% (15)	
Tremplin	72,73% (8)	
Protocole	•	0,2562
CT puis RT	90,70% (156)	,
RCT concomitante	3,49% (6)	
RCT alternée	4,07% (7)	
RT exclusive	1,74% (3)	
Type chimiothérapie	, ()	0,7640
5FU-cisplatine	68,84%	0,7010
5FU carboplatine	75,00%	
Cisplatine	100,00%	
Carboplatine	100,00%	
TPF	70,37%	
5FU-Paraplatine	100,00%	
Cisplatine-taxotère	0,00%	
Cisplatine-navelbine	100,00%	
Traitement entier	100,0070	<0.0001
	0.000/ (0)	<0,0001
Non	0,00% (0)	
Oui	100,00% (172)	0.0004
Chimiothérapie	0.000/ (0)	<0,0001
Incomplète	0,00% (0)	
Complète	82,02% (146)	
Réduction de dose	100,00% (15)	
Changement de drogue	80,00% (8)	
Pas de chimiothérapie	75,00% (3)	
<b>Evaluation fin CT sur T</b>		<0,0001
Pas de réponse	0,00% (0)	
<50%	35,71% (5)	
>50% larynx fixe	43,48% (10)	
>50% larynx mobile	83,33% (30)	
>80%	77,94% (53)	
Complète	95,38% (62)	
Evolution	16,67% (1)	
<b>Evaluation fin CT sur N</b>		<0,0001
Pas de réponse	0,00% (0)	,
<50%	44,00% (11)	
>50%	89,66% (26)	
>80%	95,45% (21)	
Complète	80,00% (100)	
Evolution	30,00% (3)	
Radiothérapie (RT)	, , ,	<0,0001
Incomplète	44,44% (4)	0,0001
Complète	90,91% (160)	
Post-chirurgie	20,69% (6)	
Pas de RT	6,25% (2)	
	0,23% (2)	

Tableau 18 Préservation et traitement

Concernant le traitement on retrouve un lien statistiquement significatif entre la préservation à moins de trois mois et la réalisation d'un traitement complet (p<0,0001), la réalisation de 3 cures de chimiothérapie (p<0,0001), la réponse en fin de chimiothérapie lors des PPO classiques (p<0,0001) que la réponse soit sur T ou N) et la réalisation de radiothérapie (p<0,0001) (Tableau 18).

#### 2.2. Etude de la survie

Parmi les 246 patients 178 (72,35 %) sont décédés, 11 ont été perdus de vue (4,4 %) et 57 sont encore vivants (23,25 %) à la date des dernières nouvelles.

Les causes de décès (tableau 19) sont majoritairement liées aux causes néoplasiques (récidives, métastases ou second cancer). Dix patients sont décédés de complications des traitements.

Cause de décès	Nombre de patients	Proportion
AEG	14	7,86%
Complication chirurgicale	2	1,12%
Complication CT	11	6,18%
Complication RT	1	0,56%
Evolution locale	37	20,79%
ADP	3	1,69%
Métastase	42	23,59%
Seconde localisation	13	7,31%
Autre ou inconnue	55	30,9%
Total	178	100%

Tableau 19 Répartition des décès

La proportion de malades décédés avec un larynx fonctionnel au décès, c'est à dire un patient sans sonde d'alimentation ou de sans trachéotomie était de 48,57%. Ainsi presque un patient sur deux a pu bénéficier d'un larynx fonctionnel tout au long de sa prise en charge.

# 2.2.1. Survie brute incluant toute la population

La médiane de survie pour l'ensemble de la population était de 6,5 ans avec un minimum à 1,4 ans et un maximum à 12,6 ans.

# 2.2.1.1. Selon les critères généraux (Tableau 20)

Variables	Description	Nombre de patients	Log Rank
			p
Age	≥70 ans	44	0,4777
	<70 ans	202	
IMC	<18,5kg/m <sup>2</sup>	12	0,0004
	$\geq$ 18,5 mais< 25kg/m <sup>2</sup>	105	
	$\geq 25 \text{kg/m}^2$	76	
Comorbidités	Oui	41	0,5880
	Non	35	
Consommation OH	< 30g/j	166	0,0104
	$\geq 30g/j$	80	
OMS à la 1 <sup>ère</sup> consultation	0	189	0,0064
	1	48	
	2	9	

Tableau 20 Survie brute toute population en fonction des critères généraux.

L'IMC (p = 0,0004) (Figure 21), la consommation d'alcool (p = 0,0104) (Figure 22) et le stade OMS (p = 0,0064) (Figure 23) sont des variables qui sont statistiquement liées à la survie brute de la population globale.

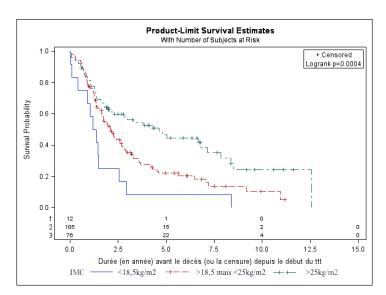


Figure 21 Survie brute toute population selon l'IMC

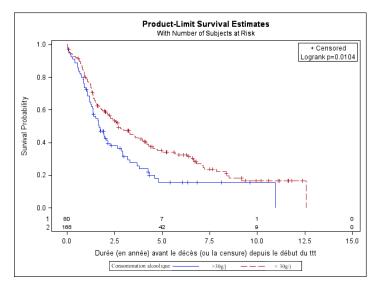


Figure 22 Survie brute toute population selon la consommation alcoolique

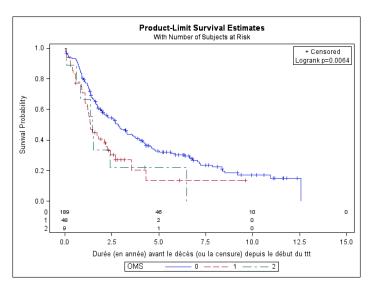


Figure 23 Survie brute toute population selon le stade OMS initial

#### 2.2.1.2. Selon les critères de la tumeur.

Variables	Description	Nombre de patients	Log Rank p
Mobilité laryngée	Larynx fixe ou inévaluable	150	0,0001
, ,	Mobilité normale ou diminuée	96	
T	2	33	0,0038
	3	178	
	4	35	
T	2	33	0,0263
	3	178	
N	0	93	0,0662
	>0	153	

Tableau 21 Survie brute de toute la population en fonction des critères de la tumeur

La mobilité laryngée (Fig. 25) (p = 0,0001) et la stadification T (Fig. 24) (p=0,0038 en comparant les tumeurs T2, T3, T4 ou p= 0,0038 en comparant seulement les tumeurs T2 et T3) sont statistiquement liés à la survie brute de l'ensemble de la population (Tableau 21).

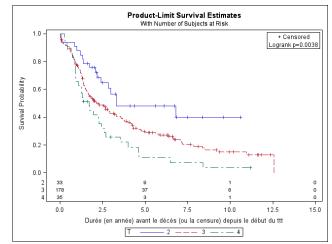


Figure 24 Survie brute tout population en fonction du stade tumoral

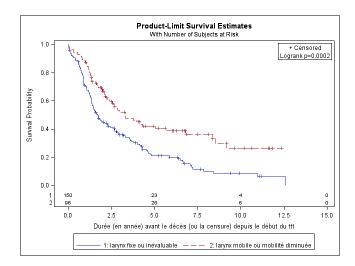


Figure 25 Survie brute de toute la population et mobilité laryngée

### 2.2.1.3. Selon le traitement.

L'analyse des variables suivantes permet de déterminer un lien statistiquement significatif ou non avec la survie globale de la population :

Variables	Description	Nombre de patients	Log rank
			p
Urgence à t <sub>0</sub>	Trachéotomie	10	0,0075
	Non	236	
Chimiothérapie complète	Oui	178	0,3578
	Non	64	
Evaluation fin de chimio sur T	Bonne	133	<0,0001
	Mauvaise	88	
Evaluation fin de chimio sur N	Bonne	147	<0,0001
	Mauvaise	74	
Nb de ganglion atteint en cas de curage	0	52	0,0956
	>0	25	
Nb de rupture capsulaire en cas de curage	0	42	0,0186
	>0	35	

Tableau 22 Survie brute de toute la population en fonction des caractéristiques du traitement.

La prise en charge par trachéotomie en urgence (p = 0,0075) (Fig. 29), la réponse après trois cycles de chimiothérapie sur T (p<0,0001) (Fig. 27) ou N (p<0,0001) (Fig. 26) et la présence de ganglions en rupture capsulaire lorsque le patient a bénéficié d'un curage (p = 0,0186) (Fig. 28) sont des variables statistiquement liées à la survie brute de l'ensemble de la population (Tableau 22).

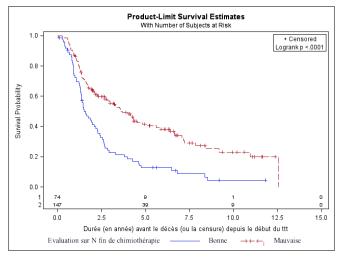


Figure 26 Survie brute toute population en fonction de la réponse sur N à la chimiothérapie

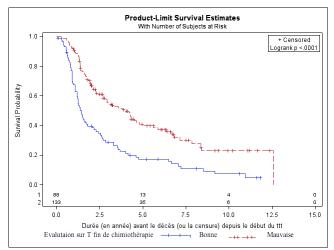


Figure 27 Survie brute toute population en fonction de la réponse sur T à la chimiothérapie

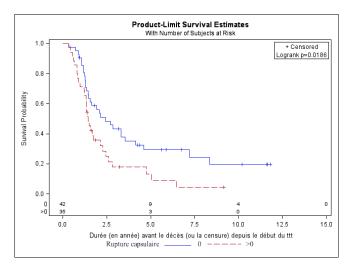


Figure 28 Survie brute toute population en fonction des ruptures capsulaires

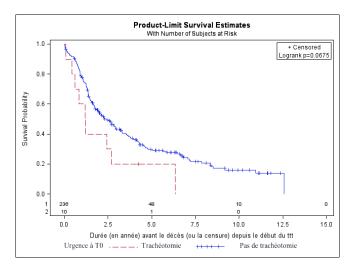


Figure 29 Survie brute toute population en fonction d'une prise en charge urgente

#### 2.2.1.4. Analyse multivariée par le modèle de Cox

Seules ont été retenues dans ce modèle les variables déjà pertinentes (p<0,10) lors de l'analyse univariée (test du log-rank).

On étudie pour ce test 163 patients.

	Modèle		initial			Modèle	final
Variables	Définition	HR	IC	p	HR	IC	p
IMC	<18,5	2,131	[1,111;4,09]	0,0229	1,697	[0,915; 3,149]	0,0935
	[18,5; 25]	1	-	-	-	-	-
	>25	0,713	[0,476; 1,068]	0,1008	0,066	[0,45;0,97]	0,0345
Age>70 ans	Oui	1	-	-	-	-	-
	Non	0,871	[0,509; 1,292]	0,3780			
OH-dose	<3/j	1	-	-	-	-	-
	$\geq 3/j$	1,416	[0,982; 2,041]	0,0622			
OMS	0	1	-	-	-	-	-
	1	1,8	[1,147; 2,824]	0,0105	1,859	[1,214; 2,847]	0,0044
	2	0,981	[0,382; 2,523]	0,9686	1,107	[0,478; 2,567]	0,8124
Urgence	Trachéo	1	-	-	-	-	-
	Non	0,650	[0,208; 2,024]	0,4569			
Endoscopie	Larynx fixe	1,166	[0,756; 1,798]	0,4866			
	Larynx mobile	1	-	-	-	-	-
Aspect macro	Ulcéré	1	-	-	-	-	=
	Mixte	0,879	[0,692; 1,734]	0,5539			
	Bourgeonnant	1,096	[0,574; 1,346]	0,6964			
T	2	1	-	_	_	_	-
	3	2,39	[1,163; 4,91]	0,0177	2,393	[1,3;4,405]	0,0051
	4	2,571	[1,018; 6,494]	0,0458	2,612	[1,269;5,377]	0,0092
N	0	1	-	_			
	>0	1,5	[1,008; 2,231]	0,0454	1,558	[1,063; 2,282]	0,0229
TDM HTE	Oui	1	-	-			
	Non	0,874	[0,501; 1,291]	0,0367			
	Inconnue	0,977	[0,562; 1,699]	0,9339			
TDM paraglottique	Oui	1	- · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	-			
	Non	1,331	[0,821; 2,156]	0,2457			
	Inconnu	0,684	[0,425; 1,101]	0,1181			

Tableau 23 Survie brute de toute la population : modèle de Cox

L'analyse permet de trouver un lien statistique entre la survie brute et les variables suivantes (Tableau 23) :

- Un IMC>25kg/cm<sup>2</sup> qui a un rôle protecteur (HR<1) avec p = 0,0345
- Un OMS à 1 qui a un facteur péjoratif (HR>1) avec p = 0.0044
- Un stade T>2 comme facteur défavorable que ce soit T3 (HR>1 et p = 0,0051) ou T4 (HR>1 et p = 0,0092)

- Un stade N supérieur à N0 est lui aussi un facteur altérant la survie avec un HR>1 et p = 0,0229.

#### 2.2.2. Survie brute des patients porteurs d'une tumeur du larynx

La médiane de survie chez ces patients est de 2,68 ans avec un minimum à 1,28 an et un maximum à 5,87 ans.

### 2.2.2.1. Selon les critères généraux de la population

Variables	Description	Nombre de patients	Log rank
			p
Age	≥70 ans	39	0,3180
	<70 ans	4	
IMC	<18,5kg/m <sup>2</sup>	2	0,1783
	$\geq$ 18,5 mais< 25kg/m <sup>2</sup>	13	
	$\geq 25 \text{kg/m}^2$	17	
Consommation OH	< 30g/j	32	0,0391
	$\geq 30g/j$	11	
OMS à la 1 <sup>ère</sup> consultation	0	33	0,0094
	1	8	•
	2	2	

Tableau 24 Survie brute des tumeurs du larynx en fonction des caractéristiques générales

L'analyse par test du log-rank permet de mettre en évidence un lien statistique (Tableau 24) entre la survie brute et :

- La consommation d'alcool avec p= 0,0391 (Fig. 30)
- Le stade OMS à la première consultation avec p = 0.0094 (Fig. 31)

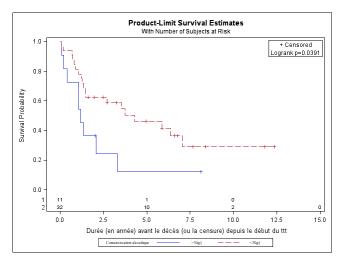


Figure 30 Survie brute larynx en fonction de la consommation alcoolique

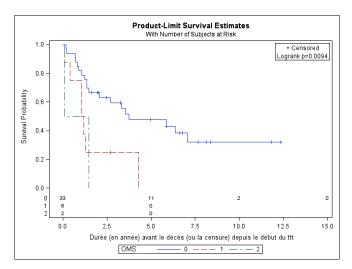


Figure 31 Survie brute larynx en fonction du stade OMS initial

#### 2.2.2.2. Selon les critères de la tumeur

Variables	Description	Nombre de patients	p
Mobilité laryngé	Larynx fixe ou inévaluable	25	0,001
	Mobilité normale ou diminuée	18	
T	2	5	0,1435
	3	35	
	4	3	
T	2	5	0,1595
	3	35	
N	0	31	0,9793
	>0	12	

Tableau 25 Survie des tumeurs du larynx en fonctions des caractéristiques de la tumeur

La mobilité ou non du larynx est la seule variables statistiquement liée à la survie brute (p = 0,001). (Tableau 25)

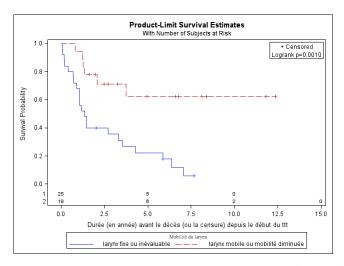


Figure 32 Survie brute larynx en fonction de la mobilité laryngée

#### 2.2.2.3. Selon le traitement

Variables	Description	Nombre de patients	Log rank
Urgence à t <sub>0</sub>	Trachéotomie	10	0,0075
	Non	236	,
Chimiothérapie complète	Oui	178	0,3578
	Non	64	
Evaluation fin de chimio sur T	Bonne	133	<0,0001
	Mauvaise	88	
Evaluation fin de chimio sur N	Bonne	147	<0,0001
	Mauvaise	74	
Nb de ganglion atteint en cas de curage	0	52	0,0956
	>0	25	
Nb de rupture capsulaire en cas de curage	0	42	0,0186
_	>0	35	

Tableau 26 Survie brute des tumeurs du larynx en fonction du traitement

La réponse au traitement que ce soit sur T ou sur N (Fig. 33) est une variable statistiquement liée à la survie brute des patients atteints d'un cancer du larynx avec respectivement p=0.0046 et p=0.0112 (Tableau 26).

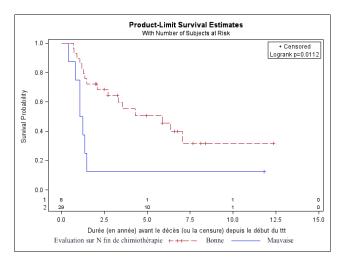


Figure 33 Survie brute larynx en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur N

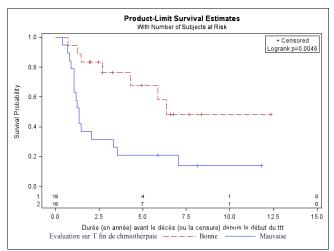


Figure 34 Survie brute larynx en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur T

#### 2.2.3. Survie brute des patients porteurs d'une tumeur de l'hypopharynx

# 2.2.3.1. Selon les critères généraux de la population

Variables	Description	Nombre de patients	Log Rank
			p
Age	≥70 ans	22	0,9675
	<70 ans	98	
IMC	<18,5kg/m <sup>2</sup>	8	0,1113
	$\geq$ 18,5 mais< 25kg/m <sup>2</sup>	53	
	$\geq 25 \text{kg/m}^2$	28	
Consommation OH	< 30g/j	87	0,0477
	$\geq 30 g/j$	33	
OMS à la 1 <sup>ère</sup> consultation	0	92	0,1146
	1	22	
	2	6	

Tableau 27 Survie brute des tumeurs de l'hypopharynx en fonction des critères généraux

Par le test du log-rank on met en évidence un lien statistique entre une altération de la survie et la consommation d'alcool avec p = 0.0477. (Tableau 27) (Fig. 35)

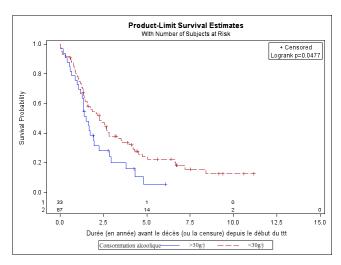


Figure 35 Survie brute hypopharynx en fonction de la consommation alcoolique

#### 2.2.3.2. Selon les critères de la tumeur

Variables	Description	Nombre de patients	p
Mobilité laryngé	Larynx fixe ou inévaluable	76	0,0137
	Mobilité normale ou diminuée	44	
T	2	15	0,0710
	3	87	
	4	17	
T	2	15	0,0249
	3	87	
N	0	36	0,1992
	>0	84	

Tableau 28 Survie brute des tumeurs de l'hypopharynx en fonction des critères de la tumeur

Parmi les variables testées on met en évidence un lien statistique entre la stadification T (en comparant en univariée T2 et T3) et la survie brute avec p = 0.0249 (Tableau 28).

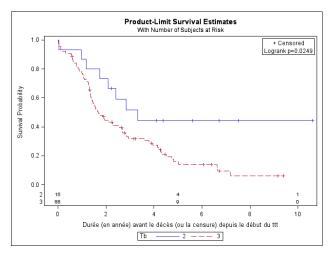


Figure 36 Survie brute hypopharynx en fonction de la stadification T

#### 2.2.3.3. Selon le traitement

Variables	Description	Nombre de patients	Log rank
			р
Urgence à t <sub>0</sub>	Trachéotomie	3	0,8092
	Non	117	
Chimiothérapie complète	Oui	86	0,3662
	Non	31	
Evaluation fin de chimio sur T	Bonne	66	<0,0001
	Mauvaise	41	
Evaluation fin de chimio sur N	Bonne	63	0,002
	Mauvaise	44	
Nb de ganglion atteint en cas de curage	0	12	0,1729
	>0	34	
Nb de rupture capsulaire en cas de curage	0	21	0,0860
_	>0	25	

Tableau 29 Survie des tumeurs de l'hypopharynx en fonction du traitement

La réponse au traitement sur T et sur N présente un lien statistiquement significatif avec la survie avec p < 0,0001 pour la réponse sur T (Fig. 38) et p = 0,0002 pour la réponse sur N (Fig. 37) (Tableau 29).

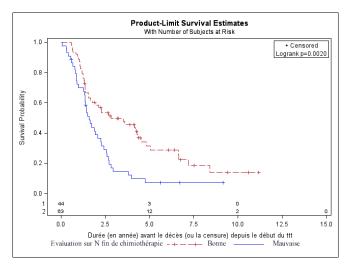


Figure 37 Survie brute hypopharynx en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur N

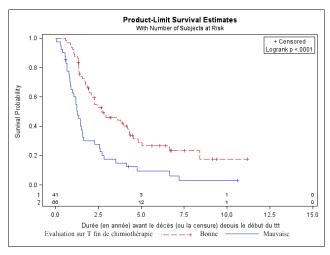


Figure 38 Survie brute hypopharynx en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur T

2.2.3.4. Analyse multivariée par le modèle de Cox

	Modèle initial					Modèle	final
Variables	Définition	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
IMC	<18,5	1	[0,393;2,539]	0,9992			
	[18,5; 25]	1	-	-			
	>25	0,697	[0,361; 1,348]	0,2837			
OMS	0	1	-	-			
	1	1,845	[0,892; 3,815]	0,0985			
	2	2,106	[0,568; 7,802]	0,2652			
Age>70 ans	Oui	1	-	-			
	Non	0,912	[0,441; 1,886]	0,8047			
Consommation	<3/j	1	-	-			
ОН							
	≥3/j	1,502	[0,794; 2,844]	0,2113	1,8	[1,092;	0,0212
						2,969]	
Urgence	Trachéo	1	-	-			
	Non	4,352	[0,372;50,887]	0,2411			
Endoscopie	Larynx fixe	1,054	[0,514;2,158]	0,8866			
	Larynx mobile	1	-	-			
Aspect macro	Ulcéré	1	-	-			
	Mixte	1,448	[0,705; 2,973]	0,3128			
	Bourgeonnant	1,158	[0,601; 2,232]	0,6603			
T	2	1	-	-			
	3	3,383	[1,1;9,802]	0,0332			
	4	3,235	[0,762; 13,724]	0,1114			
N	0	1	-	-			
	>0	2,201	[1,117; 4,337]	0,0227			
HTE envahie	Oui	1	-	-			
	Non	1,083	[0,51;2,299]	0,8365			
-	Inconnue	0,744	[0,309; 1,794]	0,5106			
Espace	Oui	1	-	-			
paraglottique							
envahi	Non	0.052	[0.400 - 2.225]	0.0122			
		0,953	[0,409; 2,225]	0,9122			
Tabaa	Inconnu	0,963	[0,434; 2,136]	0,9258			
Tabac	Oui Non	1 1,626	- [0,459 ; 5,755]	- 0,4511			
		•	-				
	Inconnu	1,396	[0,138; 14,066]	0,7773			

Tableau 30 Survie brute des tumeurs de l'hypopharynx : modèle de Cox

Après analyse des différentes données sur 89 patients concernés on ne retrouve que la consommation alcoolique supérieure aux seuils de l'OMS comme facteur altérant la survie (HR>1) avec p=0.0212 (Tableau 30).

#### 2.2.4. Survie brute des patients porteurs d'une tumeur de la margelle laryngée

La médiane de survie des patients atteints d'une tumeur de la margelle laryngée est de 3,29 ans avec un minimum à 1,98 an et un maximum à 4,62 ans.

2.2.4.1.	Selon les	critères	généraux	de la	a population
	~ • • • • • •		7-11-1-00-01-1		POPOLOGICA

Variables	Description	Nombre de patients	р
Age	≥70 ans	13	0,5812
	<70 ans	70	
IMC	$<18,5 \text{kg/m}^2$ $\ge18,5 \text{ mais}<25 \text{kg/m}^2$	2	0,0007
	$\geq$ 18,5 mais< 25kg/m <sup>2</sup>	39	
	$\geq 25 \text{kg/m}^2$	31	
Consommation OH	< 30g/j	47	0,1777
	$\geq 30g/j$	36	0,1777
OMS à la 1 <sup>ère</sup> consultation	0	64	0,5446
	1	18	0,5110
	2	1	

Tableau 31 Survie des tumeurs de la margelle laryngée en fonction des critères généraux

L'IMC est le seul facteur retrouvé avec un lien significatif avec la survie brute avec p= 0,0007 (Tableau 31) (Fig. 39).

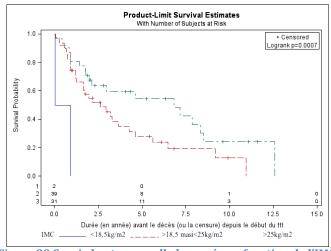


Figure 39 Survie brute margelle laryngée en fonction de l'IMC

#### 2.2.4.2. Selon la tumeur

Variables	Description	Nombre de patients	р
Mobilité laryngé	Larynx fixe ou inévaluable	49	0,0479
	Mobilité normale ou diminuée	34	,
T	2	13	0,0189
	3	55	0,010>
	4	15	
T	2	13	0,8579
	3	55	,
N	0	26	0,2636
	>0	57	-,=000

Tableau 32 survie des tumeurs de la margelle laryngée en fonction de la tumeur

On retrouve un lien statistiquement significatif entre la survie brute des patients atteints d'une tumeur de la margelle laryngée et les variables suivantes (Tableau 32) :

- l'endoscopie qui détermine la mobilité ou non du larynx avec p = 0,0479 (Fig. 40) ;
- la stadification T de la tumeur entre T2 et T3 avec p = 0,0189 (Fig. 41).

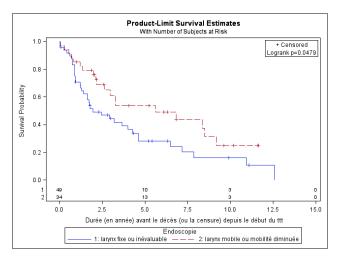


Figure 40 Survie brute margelle laryngée en fonction de la mobilité laryngée

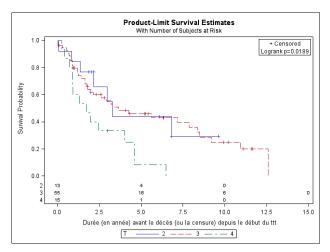


Figure 41 survie brute margelle laryngée en fonction de la stadification T

#### 2.2.4.3. Selon le traitement

Variables	Description	Nombre de patients	Log rank p
Urgence à t <sub>0</sub>	Trachéotomie	3	0,0314
	Non	80	
Chimiothérapie complète	Oui	61	0.4276
	Non	21	
Evaluation fin de chimio sur T	Bonne	49	0.0641
	Mauvaise	28	
Evaluation fin de chimio sur N	Bonne	55	0.0219
	Mauvaise	22	
Nb de ganglion atteint en cas de curage	0	5	0.3342
	>0	13	
Nb de rupture capsulaire en cas de curage	0	11	0.1209
	>0	7	

Tableau 33 Survie brute des tumeurs de la margelle laryngée en fonction du traitement.

Concernant le traitement on retrouve un lien significatif entre la survie et la prise en charge en urgence (p = 0,0314) (Fig. 42) ainsi que la bonne réponse sur N en fin de chimiothérapie avec p = 0,0219 (Fig. 43).

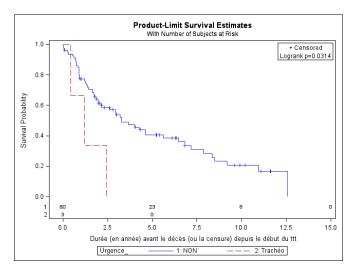


Figure 42 Survie brute margelle laryngée et prise en charge en urgence

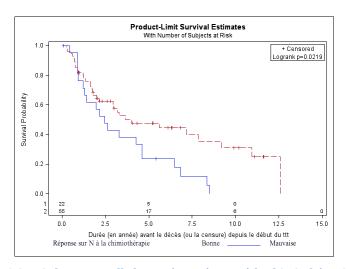


Figure 43 Survie brute marelle laryngée et réponse à la chimiothérapie sur N

### 2.2.5. Survie larynx fonctionnel.

Ont été étudiées au sein de la population les variables significativement liées à la survie avec un larynx en place (sans laryngectomie) et sans sonde d'alimentation ou de trachéotomie.

### 2.2.5.1. Sur toute la population

La médiane de survie sans récidive de la population globale est de 1,53 an avec un minimum à 1,36 an et un maximum à 1,82 an.

Les variables descriptives étudiées sont les suivantes :

Variables	Description	Nombre de patients	p
Age	≥70 ans	44	0,8965
	<70 ans	202	
IMC	<18.5kg/m <sup>2</sup>	12	0,0036
	$\geq$ 18,5 mais< 25kg/m <sup>2</sup>	105	
	$\geq 25 \text{kg/m}^2$	76	
Comorbidités	Oui	42	0,9037
	Non	41	
Consommation OH	< 30g/j	166	0,1999
	$\geq 30 \mathrm{g/j}$	80	
OMS à la 1 <sup>ère</sup> consultation	0	189	0,0007
	1	48	
	2	9	
Mobilité laryngé	Larynx fixe ou inévaluable	150	0,0001
	Mobilité normale ou diminuée	96	
T	2	33	0,0014
	3	178	
	4	35	
T	2	33	0,0069
	3	178	
N	0	93	0,1030
	>0	153	
Urgence à t <sub>0</sub>	Trachéotomie	10	0,0023
-	Non	236	
Chimiothérapie complète	Oui	172	<0,0001
1 1	Non	74	,
Evaluation fin de chimio sur T	Bonne	133	<0,0001
	Mauvaise	88	-,
Evaluation fin de chimio sur N			<0,0001
2, aradion in de cimino sui iv	Bonne Mauvaise	147 74	·090001
	iviauvaise	/4	

Tableau 34 Survie larynx fonctionnel: toute la population

Il existe un lien statistiquement significatif entre la survie sans récidive et (tableau 34) :

- L'IMC lors de la consultation initiale avec p = 0.016 (Fig. 44)
- L'OMS lors de la première consultation avec p = 0,0005 (Fig. 45)

- Le bilan endoscopique initial permettant d'évaluer la mobilité laryngée avec p <0,0001 (Fig. 46)
- La stadification T avec p = 0.0009 (Fig. 47)
- La réalisation complète ou non de la chimiothérapie avec <0,0001 (Fig. 48)
- Et la réponse à la chimiothérapie en cas de PPO classique avec que ce soit une réponse sur T ou sur N p<0,0001 (Fig. 49).

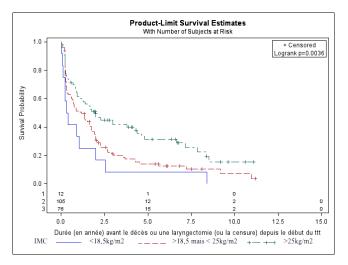


Figure 44 Survie fonctionnelle toute population en fonction de l'IMC

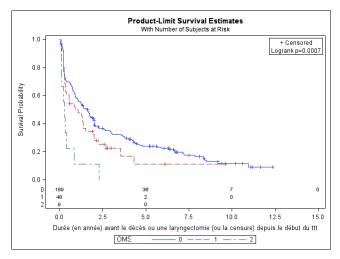


Figure 45 Survie fonctionnelle toute population en fonction du stade OMS initial

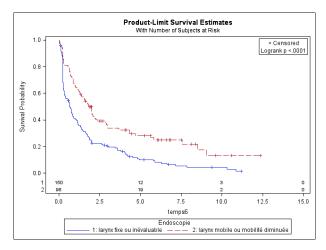


Figure 46 Survie fonctionnelle toute population selon la mobilité laryngée

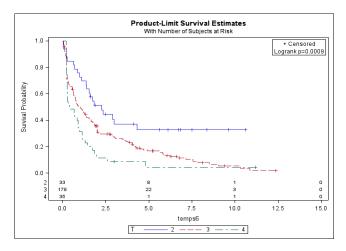


Figure 47 Survie fonctionnelle toute population selon la stadification T

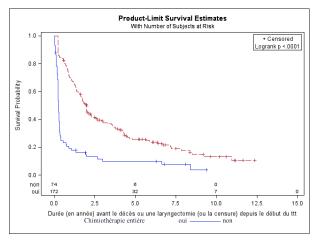


Figure 48 Survie fonctionnelle toute population en fonction de la chimiothérapie

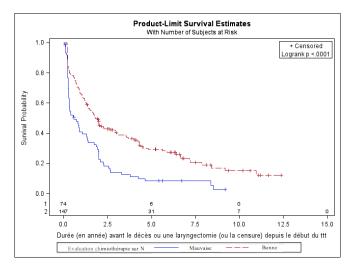


Figure 49 Survie fonctionnelle toute population en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur N

#### 2.2.5.2. Selon la localisation initiale

# 2.2.5.2.1. Larynx

La médiane de survie sans récidive chez les patients atteints d'une néoplasie laryngée est de 2,09 ans avec un minimum à 1,09 et un maximum à 4,22 ans.

Variables	Description	Nombre de patients	p
Age	>70 ans	9	0,6960
	<70 ans	34	
IMC	<18,5kg/m <sup>2</sup>	2	<0,0001
	$\geq$ 18,5 mais< 25kg/m <sup>2</sup>	13	
	$\geq 25 \text{kg/m}^2$	17	
Consommation OH	< 30g/j	32	0,2862
	> 30g/j	11	
OMS à la 1 <sup>ère</sup> consultation	0	33	<0,0001
	1	8	
	2	2	
Mobilité laryngé	Larynx fixe ou inévaluable	25	0,0004
	Mobilité normale ou diminuée	18	
T	2	5	0,0300
	3	35	
	4	3	
T	2	5	0,1506
	3	35	
N	0	31	0,7049
	>0	12	
Urgence à t <sub>0</sub>	Trachéotomie	4	0,3283
	Non	39	
Chimiothérapie complète	Oui	31	0,1296
	Non	12	
Evaluation fin de chimio sur T	Bonne	18	0,0002
	Mauvaise	19	,
Evaluation fin de chimio sur N	Bonne	29	<0,0001
	Mauvaise	8	0,000 <b>±</b>
	iviauvaise	o	

Tableau 35 Survie larynx fonctionnel : Tumeurs du larynx

Un lien statistique significatif a été mis en évidence entre la survie avec un larynx fonctionnel chez les patients atteints d'une tumeur du larynx et (tableau 35) :

- L'OMS initial avec p< 0,0001 (Fig. 50)
- L'IMC avec p<0,0001 (Fig. 51)
- L'endoscopie initiale qui permet de juger la mobilité laryngée avec p = 0,0004 (Fig. 52)

- Le staging tumoral avec p = 0.0300 (Fig. 53)
- La réponse à la chimiothérapie lors d'un PPO standard avec sur la réponse sur T, p = 0,0002 (Fig. 54) et sur N, p = 0,0001 (Fig. 55).

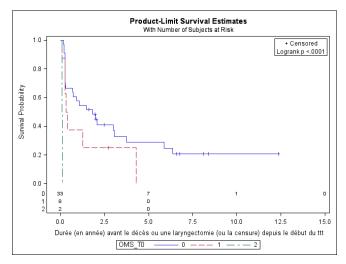


Figure 50 Survie fonctionnelle en fonction de l'OMS initial (larynx)

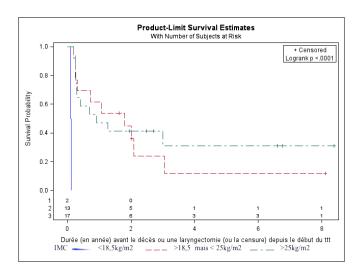


Figure 51 Survie fonctionnelle en fonction de l'IMC (larynx)

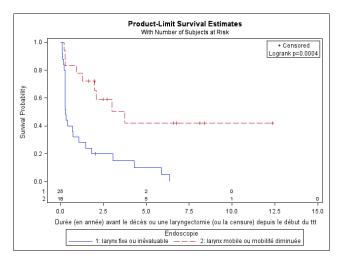


Figure 52 Survie fonctionnelle en fonction de la mobilité laryngée (larynx)

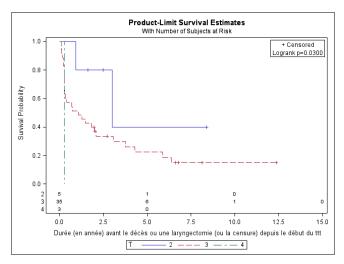


Figure 53 Survie fonctionnelle en fonction du staging tumoral (larynx)

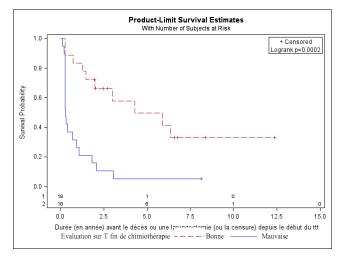


Figure 54 Survie fonctionnelle en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur T (larynx)

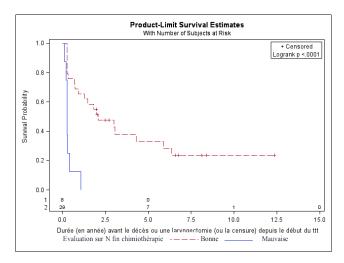


Figure 55 Survie fonctionnelle en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur N (larynx)

# 2.2.5.2.2. Hypopharynx

La médiane de survie avec larynx fonctionnel (patient vivant sans sonde d'alimentation ou de trachéotomie) est de 1,10 an avec un minimum à 0,78 an et un maximum à 1,52 an.

Variables	Description	Nombre de patients	p
Age	≥70 ans	22	0,7649
	<70 ans	98	
IMC	<18,5kg/m <sup>2</sup>	8	0,0940
	$\geq$ 18,5 mais< 25kg/m <sup>2</sup>	53	
	$\geq 25 \text{kg/m}^2$	28	
Consommation OH	< 30g/j	87	0,1693
	$\geq 30 g/j$	33	
OMS à la 1 <sup>ère</sup> consultation	0	92	0,0923
	1	22	
	2	6	
Mobilité laryngé	Larynx fixe ou inévaluable	76	0,0591
	Mobilité normale ou diminuée	44	
T	2	15	0,0419
	3	88	
	4	17	
T	2	15	0,0121
	3	88	
N	0	36	0,1684
	>0	84	
Urgence à t <sub>0</sub>	Trachéotomie	3	0,1290
	Non	117	
Chimiothérapie complète	Oui	86	0,2799
	Non	31	
Evaluation fin de chimio sur T	Bonne	66	<0,0001
	Mauvaise	41	
Evaluation fin de chimio sur N	Bonne	63	0,0040
	Mauvaise	44	

Tableau 36 Survie larynx fonctionnel : tumeurs de l'hypopharynx

Chez les patients porteurs d'une tumeur de l'hypopharynx on met en évidence un lien significatif entre la survie larynx fonctionnel (tableau 36) et :

- La stadification T en univariée en comparant T2 et T3 avec p = 0,0121 (Fig. 56)
- La réponse initiale au traitement qu'elle soit sur la tumeur (Fig. 57) avec p<0,0001 ou sur les adénopathies (Fig. 58) avec p = 0,0040.

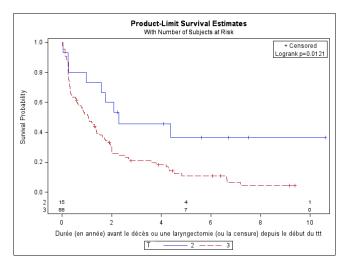


Figure 56 Survie fonctionnelle en fonction du staging tumoral (hypopharynx)

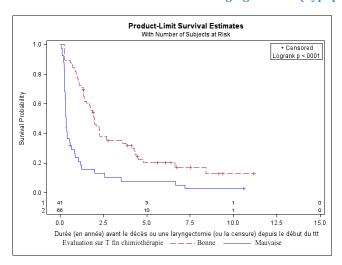


Figure 57 Survie fonctionnelle en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur T (hypopharynx)

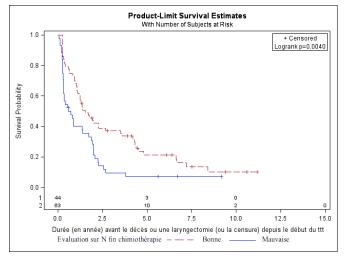


Figure 58 Survie fonctionnelle en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur N (hypopharynx)

2.2.5.2.3. Margelle

La médiane de survie sans récidive des patients porteurs d'un cancer localisé à la margelle laryngée est de 1,74 an, le minimum est de 0,89 an et le maximum est de 2,94 ans.

Variables	Description	Nombre de patients	p
Age	≥70 ans <70 ans	13 70	0,8905
IMC	$<18.5 \text{kg/m}^2$ $\ge 18.5 \text{ mais} < 25 \text{kg/m}^2$ $\ge 25 \text{kg/m}^2$	2 39 31	0,0458
Consommation OH	< 30g/j $\geq 30g/j$	47 36	0,6555
OMS à la 1 <sup>ère</sup> consultation	0 1 2	64 18 1	0,4051
Mobilité laryngé	Larynx fixe ou inévaluable Mobilité normale ou diminuée	49 34	0,0158
T	2 3 4	13 55 15	0,0257
T	2 3	13 55	0,5642
N	0 >0	2§ 57	0,1988
Urgence à t <sub>0</sub>	Trachéotomie Non	3 80	<0,0001
Chimiothérapie complète	Oui Non	61 21	0,3497
Evaluation fin de chimio sur T	Bonne Mauvaise	49 28	0,0416
Evaluation fin de chimio sur N	Bonne Mauvaise	55 22	0,0430

Tableau 37 Survie larynx fonctionnel : tumeurs de la margelle laryngée

Concernant les patients porteurs d'une néoplasie de la margelle laryngée trois facteurs sont retrouvés comme significativement liés à la survie avec larynx fonctionnel (tableau 37) il s'agit de :

- l'IMC à la première consultation avec p = 0.0458 (Fig. 59);

- la mobilité laryngée avec p = 0.0158 (Fig. 60);
- le staging T entre T2, T3 et T4 avec p = 0.0257 (Fig. 61);
- la prise en charge en urgence avec p<0,0001 (Fig. 62);
- et la réponse au traitement qu'elle soit sur T (Fig. 63) avec p = 0.0416 ou sur N (Fig. 64) avec p= 0,0430.

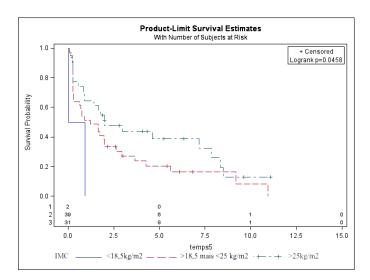


Figure 59 Survie fonctionnelle en fonction de l'IMC (margelle laryngée)

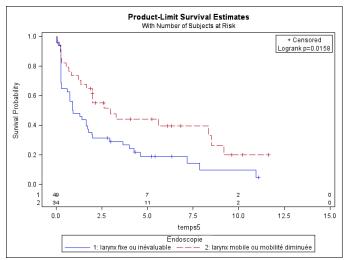


Figure 60 Survie fonctionnelle en fonction de la mobilité laryngée (margelle laryngée)

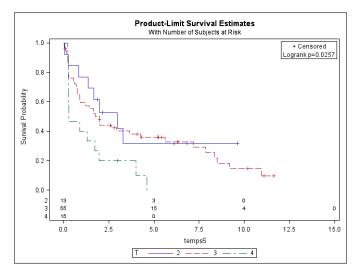


Figure 61 Survie fonctionnelle en fonction du staging tumoral (margelle laryngée)

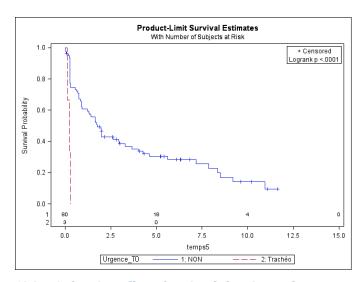


Figure 62 Survie fonctionnelle en fonction de la prise en charge en urgence

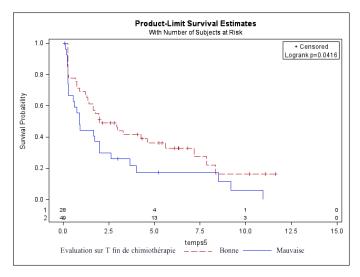


Figure 63 Survie fonctionnelle en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur T

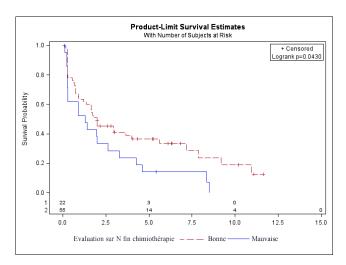


Figure 64 Survie fonctionnelle en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur N

# 2.2.6. Survie sans récidive (survie carcinologique)

### 2.2.6.1. Sur toute la population

La médiane de survie sans récidive en considérant l'ensemble de la population étudiée est de 1,53 an avec un minimum à 1,36 an et un maximum à 1,83 an.

Variables	Description	Nombre de patients	p
Age	≥70 ans	44	0,5461
	<70 ans	202	
IMC	<18.5kg/m <sup>2</sup>	12	0,0005
	$\geq$ 18,5 mais< 25kg/m <sup>2</sup>	105	
	$\geq 25 \text{kg/m}^2$	76	
Comorbidités	Oui	42	0,6388
	Non	41	
Consommation OH	< 30g/j	166	0,0025
	$\geq 30 \text{g/j}$	80	
OMS à la 1 ère consultation	0	189	0,0025
	1	48	
	2	9	
Mobilité laryngé	Larynx fixe ou inévaluable	150	0,0008
	Mobilité normale ou diminuée	96	
T	2	33	0,0090
	3	178	
	4	35	
T	2	33	0,0460
	3	178	
N	0	93	0,0371
	>0	153	
Urgence à t <sub>0</sub>	Trachéotomie	10	0,0075
	Non	236	
Chimiothérapie complète	Oui	172	0,3536
	Non	74	
Evaluation fin de chimio sur T	Bonne	133	<0,0001
	Mauvaise	88	,
Evaluation fin de chimio sur N	Bonne	147	<0,0001
	Mauvaise	74	-,

Tableau 38 Survie sans récidive : toute la population

L'IMC (Fig. 65) (p=0,0005), la consommation d'alcool (Fig. 66) (p=0,0025), le staging OMS (Fig. 67) (p=0,0025), la mobilité glottique à l'endoscopie (Fig. 68) (p=0,0008), la stadification T (Fig. 69) (p=0,046) et N (Fig. 70) (p=0,0371), la prise en charge en urgence (Fig. 71)(p=0,075) ainsi que la réponse à la chimiothérapie lors des PPO sur T (Fig. 72) et N

(Fig. 73)(p<0,0001) sont des variables statistiquement liées à la survie sans récidive (Tableau 38).

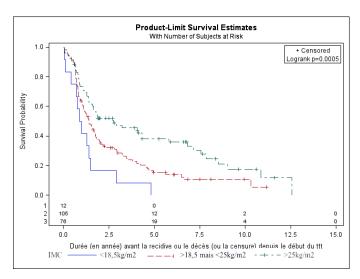


Figure 65 Survie sans récidive en fonction de l'IMC (toute population)

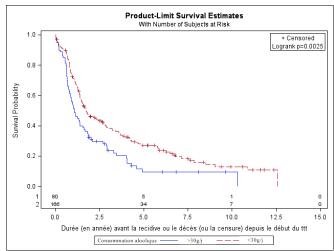


Figure 66 Survie sans récidive en fonction de la consommation alcoolique (toute population)

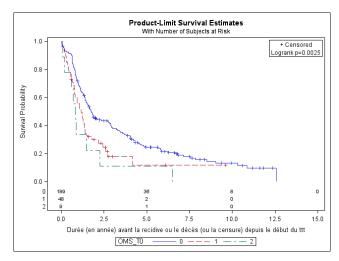


Figure 67 Survie sans récidive en fonction du score OMS (toute population)

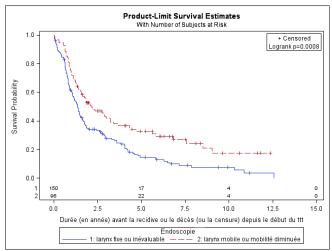


Figure 68 Survie sans récidive en fonction de la mobilité laryngée (toute population)

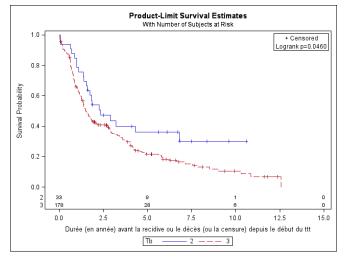


Figure 69 Survie sans récidive en fonction du staging tumoral (toute population)

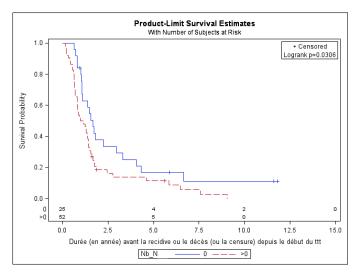


Figure 70 Survie sans récidive en fonction du staging ganglionnaire (toute population)

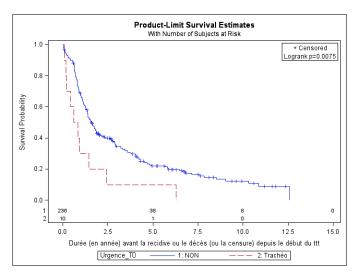


Figure 71 Survie sans récidive en fonction de la prise en charge en urgence (toute population)

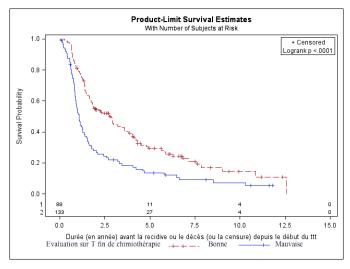


Figure 72 Survie sans récidive en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur T

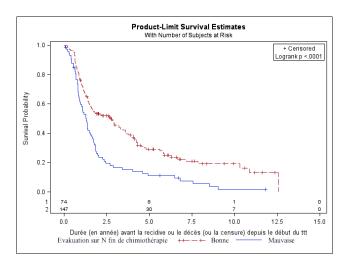


Figure 73 Survie sans récidive en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur N

### 2.2.6.2. Selon la localisation

# 2.2.6.2.1. Larynx

La médiane de survie sans récidive des patients souffrants d'une tumeur laryngée est de 2,09 ans avec un minimum à 1,09 an et un maximum de 4,22 ans.

Variables	Description	Nombre de patients	p	
Age	≥70 ans	9	0,1540	
	<70 ans	34		
IMC	<18,5kg/m <sup>2</sup>	2	0,1853	
	$\geq$ 18,5 mais< 25kg/m <sup>2</sup>	13		
	$\geq 25 \text{kg/m}^2$	17		
Consommation OH	< 30g/j	32	0,0597	
	$\geq 30 g/j$	11		
OMS à la 1 <sup>ère</sup> consultation	0	33	0,0124	
	1	8		
	2	2		
Mobilité laryngé	Larynx fixe ou inévaluable	25	0,0019	
	Mobilité normale ou diminuée	18		
T	2	5	0,2336	
	3	35		
	4	3		
T	2	5	0,3954	
	3	35		
N	0	31	0,8274	
	>0	12		
Urgence à t <sub>0</sub>	Trachéotomie	4	0,1285	
	Non	39		
Chimiothérapie complète	Oui	31	0,3264	
	Non	12		
Evaluation fin de chimio sur T	Bonne	18	0,0044	
	Mauvaise	19		
Evaluation fin de chimio sur N	Bonne	29	0,0219	
	Mauvaise	8		

Tableau 39 Survie sans récidive : tumeurs du larynx

Les variables significativement liées à la survie sans récidive sont (tableau 39) :

- le staging OMS initial avec p = 0.0124 (Fig. 74);
- la mobilité laryngée avec p = 0,0019 (Fig. 75);
- la réponse au traitement sur T (Fig. 76) et N (Fig. 77) avec respectivement p = 0,0044 et p = 0,0219.

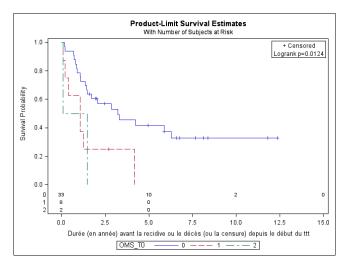


Figure 74 Survie sans récidive en fonction du score OMS (larynx)

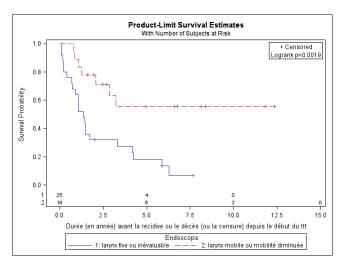


Figure 75 Survie sans récidive en fonction de la mobilité laryngée (larynx)

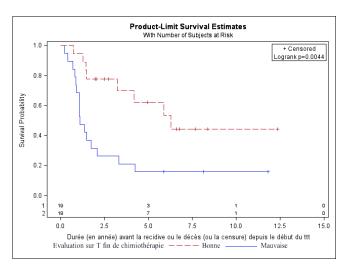


Figure 76 Survie sans récidive en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur T

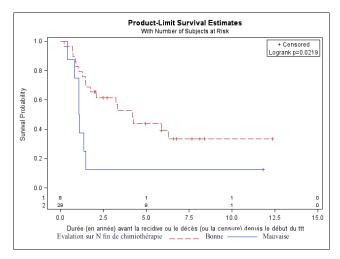


Figure 77 Survie sans récidive en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur N (larynx)

# 2.2.6.2.2. Hypopharynx

La médiane de survie sans récidive des patients atteints d'une tumeur de l'hypopharynx est de 1,35 an, le minimum à 1,03 et le maximum à 1,56 an.

Variables	Description	Nombre de patients	p
Age	≥70 ans	22	0,5990
DAG	<70 ans	98	0.1626
IMC	$<18.5 \text{kg/m}^2$	8	0,1636
	$\geq 18,5 \text{ mais} < 25 \text{kg/m}^2$	53	
	$\geq 25 \text{kg/m}^2$	28	0.0403
Consommation OH	< 30g/j	87	0,0193
A	$\geq 30 \mathrm{g/j}$	33	
OMS à la 1 <sup>ère</sup> consultation	0	92	0,0319
	1	22	
	2	6	
Mobilité laryngé	Larynx fixe ou inévaluable	76	0,2349
	Mobilité normale ou diminuée	44	
T	2	15	0,0507
	3	88	
	4	17	
T	2	15	0,0166
	3	88	
N	0	36	0,0755
	>0	84	
Urgence à t <sub>0</sub>	Trachéotomie	3	0,0040
C	Non	117	•
Chimiothérapie complète	Oui	86	0,2419
т.	Non	31	-,- :
Evaluation fin de chimio sur T			<0,0001
Evaluation in de cinino sui 1	Bonne	66	-0,0001
Evoluation for de dissis as N	Mauvaise	41	0.0015
Evaluation fin de chimio sur N	Bonne	63	0,0015
	Mauvaise	44	

Tableau 40 Survie sans récidive : tumeurs de l'hypopharynx

Les variables suivantes sont statistiquement liées à la survie sans récidive (tableau 40) :

- L'OMS initial avec p=0,0319 (Fig. 78)
- La consommation d'alcool avec p=0,0193 (Fig. 79)
- La stadification T en comparant T2 et T3 avec p=0,0166 (Fig. 80)
- La prise en charge en urgence par trachéotomie (p=0,0040) (Fig. 81)

- La réponse au traitement sur T (Fig. 82) (p<0,0001) et N (Fig. 83) (p=0,0015)

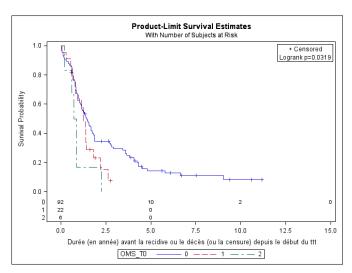


Figure 78 Survie sans récidive en fonction du score OMS (hypopharynx)

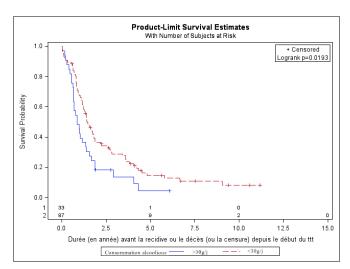


Figure 79 Survie sans récidive et consommation alcoolique (hypopharynx)

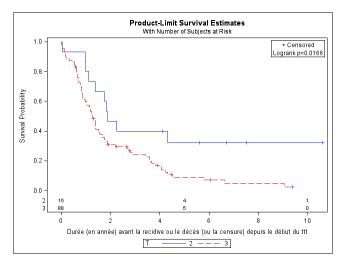


Figure 80 Survie sans récidive et staging tumoral (hypopharynx)

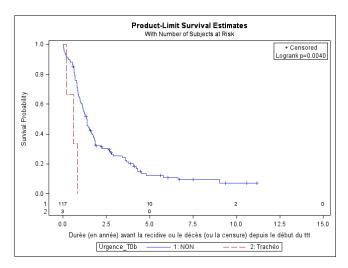


Figure 81 Survie sans récidive et prise en charge en urgence (hypopharynx)

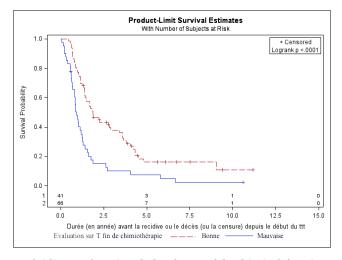


Figure 82 Survie sans récidive en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur T (hypopharynx)

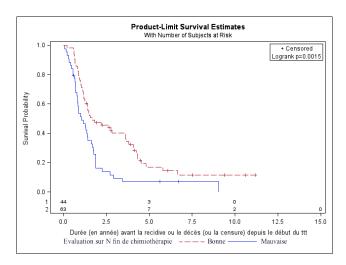


Figure 83 Survie sans récidive en fonction de la réponse à la chimiothérapie sur N (hypopharynx)

# 2.2.6.2.3. Margelle

La médiane de survie sans récidive des patients porteurs d'une tumeur de la margelle laryngée est de 2,02 ans avec un minimum à 1,37 et un maximum à 3,21 ans.

Variables	Description	Nombre de patients	p	
Age	≥70 ans	13	0,4430	
	<70 ans	70		
IMC	<18,5kg/m <sup>2</sup>	2	0,0011	
	$\geq$ 18,5 mais< 25kg/m <sup>2</sup>	39		
	$\geq 25 \text{kg/m}^2$	31		
Consommation OH	< 30g/j	47	0,0680	
	$\geq 30 \mathrm{g/j}$	36		
OMS à la 1 <sup>ère</sup> consultation	0	64	0,3800	
	1	18		
	2	1		
Mobilité laryngé	Larynx fixe ou inévaluable	49	0,1479	
	Mobilité normale ou diminuée	34		
T	2	13	0,0647	
	3	55		
T	4	15	0.0502	
T	2	13	0,9502	
	3	55	0.0451	
N	0	2§	0,2451	
	>0	57		
Urgence à t <sub>0</sub>	Trachéotomie	3	0,0945	
	Non	80		
Chimiothérapie complète	Oui	61	0,3103	
	Non	21		
Evaluation fin de chimio sur T	Bonne	49	0,2254	
	Mauvaise	28		
Evaluation fin de chimio sur N	Bonne	55	0,1382	
	Mauvaise	22		

Tableau 41 Survie sans récidive : tumeurs de la margelle laryngée

La seule variable statistiquement liée à la survie sans récidive chez les patients souffrant d'une tumeur de la margelle laryngée est l'IMC avec p = 0,0011 (Tableau 41) (Fig. 84).

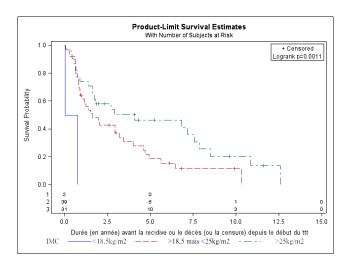


Figure 84 Survie sans récidive en fonction de l'IMC (margelle laryngée)

# 2.2.6.3. Modèle de Cox

# 2.2.6.3.1. Population totale

Le modèle a été construit avec 145 patients.

	Modèle	Initial				Modèle	final
Variables	Définition	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
IMC	<18,5	2,233	[0,905;5,505]	0,0811	1,646	[0,74; 3,662]	0,2220
	[18,5; 25]	1	-	-			
	>25	0,669	[0,427; 1,047]	0,0783	0,627	[0,413; 0,951]	0,0279
OMS	0	1	-	-			
	1	1,378	[0,821; 2,313]	0,2253			
	2	1,055	[0,301; 3,706]	0,9328			
Age>70 ans	Oui	1	-	-			
	Non	0,763	[0,441; 1,319]	0,3322			
Consommation OH	<3/j	1	-	-			
	>3/j	1,693	[1,127; 2,544]	0,0112	1,682	[1,145; 2,472]	0,0080
Urgence	Trachéo	1	-	-		_	
-	Non	0,152	[0,045; 0,516]	0,0025	0,133	[0,046; 0,381]	0,0002
Endoscopie	Larynx fixe	1,092	[0,676; 1,765]	0,7196		, ,	
_	Larynx mobile	1	-	-			
Aspect macro	Ulcéré	1	-	-			
	Mixte	0,961	[0,55; 1,681]	0,8902			
	Bourgeonnant	0,907	[0,574; 1,434]	0,6759			
T	2	1	-	-			
	3	2,149	[0,947; 4,875]	0,0673			
	4	2,532	[0,894; 7,176]	0,0804			
N	0	1	-	-			
	>0	1,769	[1,099 ; 2,847]	0,0188	1,778	[1,149; 2,751]	0,0097
HTE envahie	Oui	1	-	-			
	Non	0,849	[0,487; 1,478]	0,5622			
	Inconnue	1,036	[0,57; 1,884]	0,9069			
Espace paraglottique envahi	Oui	1	-	-			
	Non	1,645	[0,971; 2,785]	0,0641			
	Inconnu	0,782	[0,451; 1,354]	0,3792			

Tableau 42 Survie sans récidive : Modèle de Cox sur toute la population

# Il ressort comme critères importants (Tableau 42):

- Un IMC≥25kg/m² qui apparaît comme un facteur protecteur avec p = 0,0279.
- Une consommation d'alcool supérieure à 30g/j est un facteur altérant la survie sans récidive (p = 0.0080)
- L'absence de trachéotomie en urgence est un facteur protecteur avec p = 0,0002.

- La présence d'adénopathie lors de la classification TNM apparaît comme un facteur aggravant avec p = 0,0097.

2.2.6.3.2. Hypopharynx

Pour ce modèle on a travaillé sur 63 patients.

	Modèle	Initial				Modèle	final
Variables	Définition	HR	IC 95%	р	HR	IC 95%	р
IMC	<18,5	0,791	[0,208; 3,015]	0,7316			
	[18,5; 25]	1	-	-			
	>25	0,402	[0,175; 0,927]	0,0325			
OMS	0	1	-	-			
	1	2,04	[0,909; 4,582]	0,0841			
	2	0,979	[0,103; 9,266]	0,985			
Age>70 ans	Oui	1	-	-			
	Non	2,083	[0,767;5,66]	0,1502			
Consommation OH	<3/j	1	-	-			
	>3/j	1,533	[0,753; 3,122]	0,2391			
Urgence	Trachéo	1	-	-			
· ·	Non	0,025	[0,001; 0,704]	0,0303	0,039	[0,003;0,432]	0,0082
Endoscopie	Larynx fixe	0,831	[0,376; 1,841]	0,649			
•	Larynx mobile	1	-	-			
Aspect macro	Ulcéré	1	-	-			
•	Mixte	1,1	[0,407; 2,973]	0,8509			
	Bourgeonnant	1,247	[0,616; 2,526]	0,5395			
T	2	1	-	-			
	3	4,752	[1,251;	0,0221	4,245	[1,461;	0,0079
		•	18,053]	ŕ		12,339]	ŕ
	4	10,737	[2,128;	0,0041	7,065	[2,05; 24,351]	0,0020
		,	54,185]	,	,	[ , , , , , , ,	,
N	0	1	-	_			
	>0	5,474	[2,099;	0,0005	4,792	[2,07;11,096]	0,0003
		,	14,277]	,	,		,
HTE envahie	Oui	1	-	_			
	Non	1,268	[0,488; 3,29]	0,628			
	Inconnue	0,748	[0,279 ; 2,004]	0,564			
Espace	Oui	1	-	-			
paraglottique envahi							
	Non	0,78	[0,295; 2,064]	0,6169			
	Inconnu	0,727	[0,279; 1,892]	0,5131			

Tableau 43 Survie sans récidive modèle de Cox sur les tumeurs de l'hypopharynx

Il ressort comme critères importants (tableau 43):

- l'absence de prise en charge en urgence par un trachéotomie semble être un facteur protecteur avec p = 0,0082.

- la classification T3 comme facteur altérant la survie sans récidive avec p=0,0079. Ainsi que la stadification T4 (p=0,0020)
- un statut ganglionnaire supérieur à N0 paraît être lui aussi un facteur aggravant (p = 0,0003).

# **DISCUSSION**

### 3. Discussion

Le but de ce travail rétrospectif a été de dégager les facteurs pronostics concernant la survie avec un larynx en place et fonctionnel sur une série de patients Bas-Normands mais aussi les facteurs dont dépend la survie globale des patients.

### 3.1. Historique de la préservation d'organe

La première laryngectomie a été réalisée par Billroth en 1873. Dés le début des années 1900 on chercha une alternative à cette thérapeutique mutilante.

Néanmoins il faut attendre les années 1980, pour voir différents essais thérapeutiques essayer de mettre en évidence qu'un traitement par chimiothérapie d'induction à base de sel de platine permet une fonte tumorale importante (4) et que la bonne réponse à la chimiothérapie suppose une réponse carcinologique à la radiothérapie (5).

Ces deux notions sont une base essentielle au développement des protocoles de préservation d'organe. La première comparaison d'un protocole associant une chimiothérapie d'induction par deux cycles de chimiothérapie (5Fluoro-Uracile plus cis-platine) puis un traitement par radiothérapie en cas de réponse complète ou partielle à la chimiothérapie avec la chirurgie radicale par laryngectomie totale est réalisée par l'essai du Veterans Affair Cancer Laryngeal Study (6), en montrant un taux de survie similaire (68% à deux ans dans les deux groupes de patients) ce qui a permis d'inclure ce type de traitement dans l'arsenal thérapeutique des cancers du larynx localement avancés.

Concernant l'hypopharynx, des études européennes (7) ont confirmé ces résultats et en ont donc étendu les indications, même si d'autres auteurs soulignent l'importance des critères d'inclusion des patients (8) qui peuvent parfois altérer la survie des malades. En effet, la mobilité aryténoïdienne est retrouvée comme facteur péjoratif de la survie dans cette étude de Janot avec un plus grand nombre d'échecs que dans l'essai des vétérans.

Depuis, de nombreux essais ont vu le jour et les différentes équipes ont surtout cherché à améliorer à la fois la survie mais aussi la préservation laryngée. Ainsi il y a quelques années on a ajouté au 5 fluoro-uracile et au cisplatine du docetaxel (protocole TPF) qui dans l'étude TAX 324 (9) montre une meilleure survie larynx en place à 3 ans (52% contre 32% pour un protocole classique) ainsi qu'un moindre recours à la chirurgie (22% contre 42%); ces résultats sont aussi retrouvés chez Pointreau (10) avec une préservation à 3

ans de 70% contre 57,3% avec une tolérance clinique superposable. Néanmoins la survie globale n'est pas significativement différente entre les deux groupes.

### 3.2. Alternatives

L'alternative principale aux PPO reste la chirurgie radicale. Néanmoins lorsqu'on parle de préservation on peut aussi considérer les thérapeutiques permettant de garder une fonction laryngée satisfaisante :

### 3.2.1. La chirurgie partielle

La chirurgie partielle, connue depuis le début du XX<sup>ème</sup> siècle, qu'elle soit pour des lésions du larynx ou de l'hypopharynx reste réservée aux tumeurs localisées et l'indication de telles chirurgies doit permettre, certes un résultat fonctionnel satisfaisant, mais surtout un résultat carcinologique équivalent à celui d'une chirurgie radicale si elle représentait l'alternative thérapeutique.

En 1965, Laccourrèye (11) présentait déjà une série de cas avec des résultats de survie sans récidive à 3 ans de 57% pour les tumeurs de l'hypopharynx limitées (classées T2N0) ayant bénéficié d'une pharyngectomie partielle.

Plus récemment Laccourèye (12) dans une série de 60 patients atteints d'une tumeur classée T3 ou T4 du larynx a proposé chez des patients bon répondeurs à une chimiothérapie néo-adjuvante à base de platine une laryngectomie supracricoïdienne, l'auteur retrouvait une survie à 5 ans de 60% sans néanmoins pouvoir vraiment justifier du rôle du traitement néo-adjuvant.

Concernant la déglutition, dans une autre publication (13) de 135 patients porteurs d'un cancer de l'hypopharynx limité, traités par une hémipharyngolaryngectomie surpracricoidienne, de bons résultats fonctionnels sont notés dans 91,9% des cas à un an .

La chirurgie partielle reste donc une option thérapeutique mais dont les indications doivent être précises sur des tumeurs le plus souvent de petites tailles surtout en ce qui concerne les lésions de l'hypopharynx (14).

### 3.2.2. La chirurgie laser

L'utilisation du laser, et en particulier du laser CO2, chez des équipes rôdées à ces techniques, donne des résultats carcinologiques satisfaisant. Steiner (15) chez 129 patients porteurs d'une néoplasie de l'hypopharynx dont 17 T3 et 14 T4 obtient des résultats en survie globale à 47% à 5 ans (pour les stades III et IV) avec des résultats fonctionnels satisfaisants (2 patients dépendant d'une sonde de gastrostomie pour l'alimentation à 3 ans dont un trachéotomisé). Il faut toutefois noter que les patients avec un stade avancé bénéficient le plus souvent dans les suites de la procédure d'exérèse laser d'un curage cervical et d'une radiothérapie postopératoire.

Néanmoins bien que cette chirurgie soit endoscopique et non à ciel ouvert, des complications peuvent survenir jusqu'à 19% des cas (16) avec en premier lieu des hémorragies postopératoires et des pneumopathies. Ceci semble corrélé à l'extension de la tumeur (transglottique) et à sa localisation (hypopharynx ou sus-glottique).

En comparaison, chez les patients subissant une chirurgie de rattrapage pour des tumeurs stade III ou IV (larynx, hypopharynx, base de langue et amygdale) des complications post-opératoires surviennent dans 46% des cas, que le traitement précédent soit une radiothérapie ou une radiochimiothérapie (17).

La chirurgie endoscopique laser peut donc parfois être proposée mais seulement dans des indications particulières et essentiellement dans le cadre de tumeur limitée, l'extension des indications à des tumeurs plus avancées reste anecdotique.

### 3.2.3. Autre prise en charge

### 3.2.3.1. Radiothérapie externe seule

La radiothérapie externe, bien que parfois proposée, ne semble pas être une alternative convaincante pour traiter les tumeurs avancées du pharyngolarynx.

En effet, autant cette technique est performante avec un taux de contrôle à 90% pour un T1 du plan glottique, autant pour une lésion évoluée du larynx le taux de contrôle local varie entre 20 et 65% (18). Néanmoins certains auteurs défendent cette thérapeutique (19) d'autant plus que l'essai du RTOG 91-11 ne montre aucune différence sur la survie globale entre la radiothérapie et les autres traitements (20).

Mais aucune étude randomisée n'a comparé le traitement par chirurgie radicale et une radiothérapie exclusive.

### 3.2.3.2. Radiochimiothérapie (concomitante ou alternée)

La radiochimiothérapie est la principale alternative au protocole habituellement utilisée dans notre étude. En effet dans la méta-analyse MACH-NC de 2009 (21) regroupant 87 études, la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie présente un bénéfice significatif en la comparant au protocole de chimiothérapie d'induction à la fois sur la survie globale (27,8% contre 24,3% à 5 ans), sur la survie sans récidive et sur l'échec locorégional et cela que la radiothérapie soit délivrée de manière classique ou hyperfractionnée. Néanmoins ces résultats se font au prix d'une plus lourde toxicité.

L'étude du groupe RTOG 91-11 (20) compare dans trois bras de traitements trois groupes de malades souffrant d'une néoplasie du larynx stade III ou IV traités soit par une radiothérapie seule (RTE), soit par une radiochimiothérapie concomitante (RCC), soit par une chimiothérapie d'induction puis une radiothérapie (I+RT). Les résultats à 5 ans montrent une meilleure préservation laryngée, un meilleur contôle loco-régional pour le groupe RCC par rapport à I+RT mais des taux de survie équivalents pour les trois techniques, bien que plus de patients décèdent de leur néoplasie dans le groupe RTE.

Néanmoins on doit pondérer ces résultats par le fait que cette étude reflète principalement la prise en charge aux Etats-Unis. Ces derniers ne pratiquent quasiment pas la chirurgie partielle et par conséquence les PPO sont proposés à des tumeurs pour qui en Europe une attitude chirurgicale partielle serait proposé en alternative. Donc l'étude du RTOG 91-11 propose une proportion de tumeurs moins avancées que les études européennes ou que les patients de notre cohorte.

### 3.3. Facteurs pronostics

### 3.3.1 Epidémiologie et clinique des tumeurs

Les tumeurs du larynx et de l'hypopharynx représentaient environ 7500 patients en France en 1995 et étaient responsables de 3300 décès. Le Calvados est la région au monde la plus touchée par les tumeurs de l'hypopharynx avec une incidence de 16,5/100 000 habitants/an(22).

La population étudiée présente un sexe ratio de 94,31% en faveur des hommes et 78,86% des patients présentent une intoxication mixte alcoolo-tabagique. Ces données son concordantes avec les données épidémiologique connues (22), (1).

La majorité des tumeurs correspondaient à des T3 (72,36% des cas) qui correspondent totalement aux indications des PPO. Néanmoins on retrouve aussi 14,23% de T4; nous les avons inclus afin de donner des résultats les plus fidèles à la réalité possible sans induire de biais de sélection et correspondant aux indications dans notre région ce qui peut en partie expliquer nos mauvais résultats en survie. En effet, l'étude du RTOG 91-11 (23) avait exclu les T4 avec atteinte cartilagineuse.

Notre population est composée pour la plus grande partie par des tumeurs de l'hypopharynx (48,78%). Les tumeurs du larynx représentent 17,48% des cas et la margelle laryngée 33,74%. Le symptôme dominant clinique est assez spécifique de la localisation laryngée puisque si la dysphonie est la principale doléance dans 24,80% des cas elle représente 70% des plaintes chez les patients atteints d'une tumeur du larynx. Concernant l'hypopharynx le signe dominant est la dysphagie retrouvée dans presque un cas sur 2 et pour la margelle les symptômes sont moins spécifiques.

Notre population n'est en aucun cas un échantillon choisi mais plutôt un reflet de la réalité de la prise en charge des cancers des VADS en Basse-Normandie.

### 3.1.2 Facteurs connus

### 3.1.2.1 Toxiques (22):

Le facteur de risque le plus anciennement connu reste l'intoxication tabagique. La consommation alcoolique a surtout un rôle de co-oncogène et se retrouve essentiellement chez les patients porteurs d'une tumeur de l'hypopharynx.

D'autres toxiques sont aussi responsables des cancers des voies aérodigestives supérieures comme l'amiante, les vapeurs de diesel ou le caoutchouc dans les cancers laryngés.

### 3.1.2.2 Alimentaires (22):

La carence en fer favoriserait les tumeurs de la région rétro-crico-aryténoïdienne. Les carences vitaminiques (A et C) pourraient favoriser l'apparition de secondes localisations.

### 3.1.2.3 Viraux (24):

Les papilloma virus sous-type 16 et 18 sont déjà connus pour être responsables de certains cas de néoplasies de l'oropharynx et de la cavité buccale.

Ils pourraient aussi avoir un rôle dans l'oncogenèse des tumeurs de l'hypopharynx et du larynx.

### 3.4 Survie globale

La médiane de survie globale pour l'ensemble de la population a été de 6,5 ans avec un minimum à 1,4 ans et un maximum à 12,6 ans. Ces chiffres sont meilleurs que ceux des séries Lilloises (25) ou Rennaise (26) avec respectivement des médianes de survie à 3,9 ans et 19.3 mois.

Il nous a été impossible de calculer des survies à 3 et 5 ans devant l'hétérogénéité du suivi et le peu de patients survivants à 5 ans.

On notera que la survie à 5 ans des patients pris en charge par une chirurgie radicale est d'environ 40-45% que ce soit Soo (27) avec 43% ou Papadas (28) avec 45%.

Les facteurs influençant la survie sont l'IMC initial, la consommation alcoolique, le stade OMS à la première consultation, la mobilité laryngée, le stade tumorale T, la réponse au traitement d'induction et la présence de ganglion en rupture capsulaire si le patient bénéficie d'un curage ganglionnaire; l'analyse par le modèle de Cox souligne l'importance d'un IMC>25kg/m² et d'un stade OMS=0 comme facteur protecteur mais aussi à l'inverse d'un statut tumoral T3 ou T4 et la présence d'adénopathie comme facteur grevant la survie.

Pour Arzul (25) seule la réponse initiale au traitement était retrouvée comme facteur lié à la survie globale, Gamby mettait lui en évidence un lien entre la survie globale et le score ASA (American Society of Anaesthesiology), le type histologique (meilleure survie pour les tumeurs moyennement ou peu différenciées) mais avec des effectifs faibles; Spaulding (29) a lui, remarqué une meilleure réponse à la chimiothérapie d'induction chez les patients porteurs d'une tumeur moyennement différenciée.

Plus le stade T est élevée moins bonne est la survie. Ceci correspond à ce qui est déjà décrit pour les tumeurs ayant un plus haut grade AJCC (American Joint Committee of Cancer) (30)(31)(32).

Une altération de l'état général, reflété par le score OMS est un facteur important pour la survie, ceci peut largement s'expliquer par le fait que des organismes déjà fatigués supportent moins bien les lourds traitements nécessaires à leur prise en charge.

Concernant l'IMC des patients, des études montrent que l'obésité est souvent un facteur de risque d'apparition de néoplasie (côlon par exemple) (33) mais à l'inverse pour les atteintes des voies aérodigestives supérieures l'augmentation de l'IMC pourrait avoir un rôle protecteur (34) ou, un IMC faible pourrait être considéré come un facteur de risque de néoplasie ORL (35). Il est toutefois extrêmement difficile de mettre ceci en évidence. En effet des facteurs carentiels entre en ligne de compte lors de la cancérogénèse ORL et la symptomatologie même des néoplasies des VADS (en particulier l'hypopharynx) entraine un amaigrissement précoce liée à une dysphagie. Néanmoins du fait de l'agressivité des traitements, l'anorexie, les nausées ou les diarrhées engendrées par les chimiothérapies ou la dysphagie des radiothérapies rendent peut-être les patients en surpoids plus aptes à les tolérer.

Dans notre étude aucune différence significative de survie n'a pu être mise en évidence en comparant les différentes prises en charge thérapeutique. En effet, la majorité de nos patients ont été traités par une chimiothérapie d'induction (92,68%). Le traitement par radiothérapie seule concerne seulement 4 (1,63%) patients et la radiochimiothérapie concomitante ou alternée seulement 14 (5,69%). De plus aucune différence significative n'a pu être mise en évidence en comparant les patients traités par une association de cisplatine et 5 FU et ceux qui bénéficiaient d'un ajout de taxotère.

La chirurgie radicale représente le « gold standard » auquel se sont initialement confronté les études qui ont ensuite permis de développer les différents protocoles actuels. Ces études prospectives ont montré qu'il n'existait pas de différence sur la survie globale entre la chirurgie radicale complétée d'une radiothérapie et une prise en charge non chirurgicale (6)(7)(36). Néanmoins Richard (37) trouve des résultats de survie moins bons pour un traitement par chimiothérapie d'induction mais avec des conditions sévères de réponse (réponse totale ou réponse supérieure à 80%) et Janot (8) souligne quant à lui l'importance de la fixité aryténoïdienne comme principal critère altérant la survie des patients lorsqu'ils sont traités par PPO.

Les traitements non chirurgicaux ont été comparés dans la méta-analyse MACH-NC (21). Celle-ci montre que l'ajout d'une chimiothérapie à base de sel de platine améliore la survie de 4% et que l'on observe un gain de 3% chez les patients bénéficiant d'une radiochimiothérapie concomitante par rapport au traitement par chimiothérapie d'induction. Néanmoins ce dernier traitement permettait un meilleur contrôle local. La radiothérapie,

malgré de nouveaux protocoles d'irradiation, ne permet pas un gain en survie satisfaisant. Le rôle du Cetuximab en adjonction à la radiothérapie restait pour les auteurs, en 2009, à préciser pour la préservation d'organe. Les résultats préliminaires de l'étude TREMPLIN présentés à l'ASCO 2011 (38) qui compare une radiothérapie sensibilisée, soit par sel de platine, soit par Cetuximab après une chimiothérapie d'induction par protocole TPF, ne retrouvent pas de différence significative sur la survie mais plutôt de moindres effets secondaires chez les patients sous Cetuximab. L'essai du RTOG 91-11 (20) ne montrait pas de différence significative en survie globale à 5 ans que les patients aient été traités par chimiothérapie d'induction (59,2%), par radiochimiothérapie (54,6%), ou par radiothérapie seule (53,4%). Néanmoins ces derniers patients présentaient un taux de décès liés à leur cancer supérieur aux deux autres groupes. Dans notre étude, la radiothérapie seule a par ailleurs été plutôt proposée chez des patients fragiles, dont l'un d'entre eux est décédé au cours du traitement ou chez des sujets ayant des tumeurs de petites tailles mais avec une localisation rendant une chirurgie partielle impossible ne rentrant donc pas dans le cadre des tumeurs localement avancées.

Au total : la chimiothérapie d'induction associée à la radiothérapie et la chirurgie radicale semblent avoir une survie brute comparable. La radiochimiothérapie est légèrement supérieure thérapeutiques mais avec une toxicité plus importante. La radiothérapie externe seule, malgré les progrès réalisés, reste inférieure à ces traitements.

### 3.5 Survie larynx fonctionnel

Le but des protocoles de préservation d'organe est à la fois d'éviter une laryngectomie ou pharyngolaryngectomie totale et donc d'assurer un organe « en place ». Néanmoins ce dernier n'a réellement d'utilité que s'il est fonctionnel, c'est à dire, que le patient ne nécessite pas de sonde d'alimentation (nasogastrique ou de gastrostomie) ou de trachéotomie. Dans notre étude on retrouve un taux de préservation à trois mois après la fin du traitement de 69,92% dont 84% bénéficient d'un larynx fonctionnel donc un taux de préservation laryngée fonctionnel initial de 59%. A deux ans 39,5% des patients conservent leur larynx dont 91,5% fonctionnels et à 3 ans 27% seulement de patients sont vivants avec un larynx en place sur notre population initiale de 246 patients.

Ces résultats sont moins bons que ceux rencontrés dans la littérature, dans l'étude des vétérans (6) le taux de larynx en place à 2,8 ans était de 64%. Dans celle du GETTEC (37) 42% des patients ont préservé leur larynx à 8,3 ans (fin du suivi).

L'étude du RTOG 91-11 met en évidence un taux de préservation à 70% pour la RTE exclusive, 72% pour la radiochimiothérapie séquentielle et 88% pour la RCC. Dans ce dernier groupe, 23% des patients ne pouvaient s'alimenter que par liquides et 3% n'avalaient strictement rien.

Pour l'hypopharynx l'étude de l'EORTC (7) note un taux de larynx en place à 3 ans de 42%.

La différence de résultats avec, pour notre étude, des résultats médiocres vient peut être d'un plus grand nombre du tumeurs avec atteinte cartilagineuse (13,41% des cas), de patients en plus mauvais état général, d'une plus grande consommation alcoolique...

Néanmoins presque un patient sur deux décède avec un larynx fonctionnel alors que notre médiane de survie est comparable, on a donc ainsi permit à la moitié de nos patients de profiter d'une vie sans sonde d'alimentation ou de gastrostomie jusqu'au bout de leur prise en charge.

Dans notre travail nous avons aussi cherché à mettre en évidence certaines variables pronostiques de la survie fonctionnelle. Ainsi, l'état général, la mobilité laryngée, l'envahissement scannographique de la loge HTE ou de l'espace paraglottique, la réalisation complète du traitement et une bonne réponse à ce dernier apparaissent dans notre étude comme statistiquement liés à la préservation laryngée.

Janot (8) met en avant la mobilité aryténoïdienne comme variable liée à une meilleure préservation laryngée fonctionnelle : 51% si aryténoïde mobile, 18% si immobile. Comme nous l'avons spécifié plus haut nous n'avons pas pu distinguer mobilité aryténoïdienne ou cordale mais la fixité du larynx est bien retrouvée dans notre étude comme variable statistiquement liée à la préservation laryngée.

Staton (39) confirme cette hypothèse et retrouve en plus comme critères de mauvais résultats fonctionnels (sonde d'alimentation et trachéotomie 6 mois après la fin du traitement) l'envahissement cartilagineux, le stade T4 et les antécédents pulmonaires.

Certains auteurs (40) (41) décrivent aussi le délai de prise en charge comme facteur influençant la préservation laryngée, ceci étant probablement lié à l'agressivité de cette pathologie. Plus la tumeur progresse vite, moins bon est le pronostic fonctionnel.

Au total, une tumeur avec un envahissement local important semble être un des facteurs pronostics fonctionnels lorsqu'un patient est éligible à un protocole de préservation d'organe.

### 3.6 Survie sans récidive, contrôle locorégional

Dans notre étude nous avons voulu séparer les trois sous-localisations principales, le larynx, l'hypopharynx et la margelle laryngée. La médiane de survie sans récidive de l'ensemble de la population est de 1,53 an, pour le larynx elle est de 2,09 ans, pour l'hypopharynx 1,35 an et pour la margelle 2,02 ans. On remarque bien là toute la gravité de la pathologie néoplasique du carrefour pharyngo-laryngé. Contrairement au travail d'Arzul (25) qui, lui, obtient un taux de survie sans récidive à 69%, nous avons choisi d'inclure tous les patients qui initialement relevaient d'une laryngectomie totale mais pour qui une alternative non chirurgicale a été choisie, même si cela a été fait pour des raisons de fragilité du patient.

### 3.6.1 Facteurs pronostics

La survie sans récidive est dans notre étude statistiquement liée, lorsqu'on considère l'ensemble de la population à l'IMC du patient (en particulier s'il est>25kg/m² il apparaît comme facteur protecteur), pour le larynx et l'hypopharynx le stade OMS à la première consultation et pour l'hypopharynx seul, à la consommation d'alcool (qui est un facteur aggravant si elle est supérieure à 30g d'alcool/j).

La stadification TNM est elle aussi un facteur retrouvé lorsqu'on considère l'ensemble de la population (seul le stade T est significatif pour les tumeurs de l'hypopharynx). Le lien entre le stade TNM de l'UICC et la survie sans récidive a déjà été décrit (31)(42).

La différence de médiane de survie entre les trois sous-localisations ne permet pas de conclure quant à l'impact de cette localisation sur la survie sans récidive et nous n'avons trouvé aucun article corroborant cette hypothèse, même si les taux de survie globale sont souvent moins élevés pour les tumeurs de l'hypopharynx comparés au larynx (43).

La bonne réponse au traitement par chimiothérapie d'induction est statistiquement liée à la survie sans récidive que cette réponse soit sur T (p<0,0001) ou sur N (p<0,0001). Cette variable est déjà connue depuis longtemps comme étant tout d'abord un bon facteur de réponse à la radiothérapie (5) mais aussi de bon contrôle carcinologique (44). On peut raisonnablement envisager qu'un patient bon répondeur à son traitement présentera probablement un meilleur contrôle carcinologique.

Le contrôle loco-régional était compris entre 60 et 67% dans l'essai du RTOG 91-11 (20) et dans la série d'Arzul (25), de 37% dans la série de Gamby (26) chez des patients traités par une chimiothérapie d'induction. Dans notre étude le taux de contrôle à la date des

dernières nouvelles est d'environ 23%. Ceci peut être expliqué par une proportion élevée de malade stade T4 (14,4%) pris en charge par un PPO et grèvant fortement le taux de survie sans récidive. Pour ceux pris en charge par une radiochimiothérapie concomitante il a été respectivement pour ces trois études de 60%, 81% et 30%. Urba(45) présente dans un protocole associant un cycle de chimiothérapie puis une radiochimiothérapie un contrôle de 85%. Le contrôle loco-régional paraît donc meilleur en cas de radiochimiothérapie concomitante.

En comparant les traitements médicaux à une prise en charge associant une chirurgie radicale et une radiothérapie post-opératoire, on se rend compte que nos résultats en ce qui concerne le contrôle loco-régional sont inférieurs. La chirurgie paraît donc rester le « gold standard » en terme de survie sans récidive.

### 3.6.2 Réponse tumorale à la chimiothérapie d'induction

Les patients « bon répondeurs » représentent 76,47% lorsqu'on considère la réponse sur T et 79,63% pour la réponse ganglionnaire. Ces chiffres sont cohérents avec ce qu'on peut retrouver dans la littérature (25)(26)(37)(45). Concernant les « mauvais répondeurs », 9 (3,66%) ont tout de même bénéficié d'une séquence thérapeutique complète, 5 ont présenté une récidive, 2 sont décédés d'une cause autre avant récidive, 2 sont toujours en vie dont un patient avec plus de 9 ans de recul. Ce taux est relativement bas si on le compare à d'autres séries (25)(26)(37)(45). Ces 9 patients ont tous été dans un refus de la laryngectomie totale, ne respectant donc pas le « contrat » qui leur est le plus souvent proposé : tentative de traitement non chirurgical et si échec, prise en charge chirurgicale radicale, ceci en alternative avec une prise en charge chirurgicale d'emblée. L'autre question à soulever est celle des 2 patients « mauvais répondeurs » mais qui sont toujours en vie aujourd'hui. D'autres à qui une chirurgie a été proposée en échec de la chimiothérapie première le seraient-ils aussi. Qu'elle est alors la proportion de mutilation laryngée superflue et y a-t-il un moyen de diminuer leur nombre ?

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de variable pronostique de la bonne réponse à la chimiothérapie d'induction dans notre étude néanmoins, dans la littérature certains facteurs ont été mis en évidence :

- la localisation sous glottique (6) altère la survie ;
- l'envahissement et la lyse du cartilage thyroïde (30)(6) sont péjoratifs;

- l'immobilité du pli vocal et essentiellement de l'aryténoïde est une variable grevant la survie. C'est en effet ce facteur qui pour Janot (8) est le facteur pronostique le plus important jouant à la fois sur la survie globale et le contrôle loco-régional et qui expliquerait la différence de résultats entre l'étude des vétérans (6) et l'étude de Richard (37). Dans notre étude nous retrouvons un lien statistique fort entre survie globale et immobilité laryngée (p=0,0001) en particulier chez les patients porteurs d'une tumeur laryngée (p=0,001) et de la margelle (p=0,0479). Un lien statistique est aussi noté avec la survie larynx fonctionnel pour l'ensemble de la population (p=0,0001) et plus spécifiquement pour les porteurs de tumeurs du larynx (p=0,0004) et de la margelle (p=0,0158). La fixité du larynx est aussi liée statistiquement avec le contrôle locorégional (p = 0,0008). Néanmoins nous n'avons pu déterminer chez les patients étudiés si cette fixité dépendait du pli vocal ou de l'aryténoïde, or cette nuance change la classification TNM de la tumeur et le patient peut, dans certains cas justifier alors, en tout cas en France, d'une chirurgie radicale ou d'une radiothérapie externe (attitude plus fréquente aux Etats-Unis (46));
- l'intoxication tabagique et le score de performant status (PPS) (47). Une forte intoxication et un PPS altéré diminuent la survie. Dans notre étude on retrouve un lien significatif entre survie sans récidive et consommation alcoolique ainsi que score OMS à la première consultation, ceci ne préjuge pas nécessairement de la réponse à la chimiothérapie mais souligne le fait qu'une intoxication importante et une altération de l'état général restent des facteurs importants à prendre en compte pour la prise en charge du malade.
- Imagerie: pour Gandhi et Zima (48)(49) la qualité de la perfusion du scanner pré-thérapeutique serait prédictif de la réponse à la chimiothérapie. Ceci s'expliquerait par le fait que ces tumeurs, bien rehaussées, seraient par conséquent bien vascularisées et donc plus accessibles au traitement.

- Histologique : une angiogenèse tumorale élevée observée lors de l'analyse anatomo-pathologique est aussi un critère de mauvaise réponse à la chimiothérapie d'induction(50).
- Génétique : l'expression plus marquée ou l'inhibition de la synthèse de certaines protéines apparaît comme un facteur pronostique de la réponse à la chimiothérapie d'induction (51). Ainsi l'inhibition des protéines Bcl-X<sub>L</sub> et Bax sont des facteurs de bonnes réponses à la chimiothérapie (52) ; à l'inverse c'est la surexpression de p53 qui apparaît comme un facteur de mauvaise réponse (53)(54). Pour le moment ces observations n'ont pas permis de déterminer des groupes à risques avant de débuter le traitement. Néanmoins des tests de colorations permettent de rechercher la protéine p53 afin de surveiller des lésions précancéreuses (55) ; peut être pourra-t-on à l'aide de colorations immuno-histochimiques des biopsies prévoir le profil de réponse aux traitements.

### 3.7 Prise en charge des récidives (chirurgie)

Quand on parle de préservation d'organe, la chirurgie, lorsqu'elle concerne la tumeur n'a sa place que dans le cadre d'une prise en charge dite « de rattrapage » et comporte dans quasiment tous les cas une laryngectomie ou pharyngo-laryngectomie totale (LT ou PLT).

Dans notre étude sur les 246 patients initiaux, 60 (24,3%) ont bénéficié d'une chirurgie. 37 dans le cadre d'un échec du traitement initial (régression insuffisante ou progression tumorale), 2 pour un échec à moins de trois mois après la fin du traitement initial, 21 dans le cadre d'une récidive dont 1 patient qui a bénéficié d'une chirurgie partielle. On retrouve aussi 2 patients qui ont subi une LT pour un problème fonctionnel (fausses routes à répétition). A la fin de notre étude seuls 8 patients sont encore en vie après chirurgie de rattrapage avec un recul moyen de 2,5 ans.

Ces chiffres sont concordants avec ceux de l'essai du RTOG 91-11 (56) qui retrouve sur l'ensemble des malades un recours à la chirurgie de rattrapage dans 25% des cas (28% dans le bras chimiothérapie d'induction) avec un délai moyen de rechute de 3 ans. La RCC permettrait un meilleur contrôle loco-régional. En effet 16% seulement des patients sont laryngectomisés avec un taux de contrôle après chirurgie à 74% dans les bras I+RT et RCC. Dans l'essai des vétérans (6) 35,5% des patients traités par PPO subissent une chirurgie

radicale. Young retrouve des taux de LT ou PLT à 7% (57) mais avec 85% de mortalité et une médiane de survie à 15,8 mois qui est significativement meilleure chez les patients traités par RCC par rapport à la RTE.

Concernant la RTE Jorgensen sur une série de 1005 patients suivis pour des cancers du larynx de T1 à T4, tous traités par RTE exclusive, 190 ont nécessité une chirurgie radicale dans les suites de leur traitement dont 50% des tumeurs classées T3.

Lorsqu'on évoque la chirurgie de rattrapage après PPO on souligne parfois les risques opératoires sous-jacents à ce type de patients qui ont bénéficié le plus souvent d'une radiothérapie qu'elle soit isolée ou associée à une chimiothérapie d'induction ou concomitante. Weber dans l'essai du RTOG 91-11 (58) ne met pas en évidence de différence significative entre les trois types de traitements, ceci est aussi le cas pour Lavertu (17), qui, s'il souligne le plus grand nombre de complications graves chez les patients déjà irradiés, ne retrouve pas de rôle « aggravant » de la chimiothérapie. Cette chirurgie comporte donc des risques mais qui sont connus et qui doivent être comparés au pronostic de la maladie.

Au total, malgré les nombreuses avancées réalisées par les PPO, la chirurgie garde une place importante dans la stratégie thérapeutique des cancers avancés du larynx et de l'hypopharynx.

### 3.8 Qualité de vie

### 3.8.1 Toxicité

Les traitements utilisés pour prendre en charge les patients souffrants de cancer du larynx ou de l'hypopharynx sont extrêmement agressifs et la mesure de leur toxicité fait partie des éléments à prendre en compte surtout lorsqu'on les propose à une population fragile. L'adjonction récente des taxanes au sel de platine et au 5 fluoro-uracile augmente encore cette toxicité et, la sensibilisation de la radiothérapie avec soit des sels de platines soit du cetuximab dans le cadre du protocole TREMPLIN rend celle-ci d'autant plus agressive.

Dans notre étude environ 30% des patients ont présenté un effet indésirable dû à la chimiothérapie et 10 en sont décédés. Concernant la radiothérapie on retrouve une proportion équivalente d'environ 30% de mauvaise tolérance, dont un décès, essentiellement locale avec des radiomucites stade 3 ou 4 et parfois général chez des patients totalement dénutris nécessitant des arrêts de traitement.

D'après la méta-analyse MACH-NC (21) la mortalité due à la chimiothérapie d'induction est d'environ 1%, dans notre étude nous retrouvons un taux beaucoup plus élevé mais les décès sont survenus le plus souvent chez des patients à l'état général déjà fortement altérés.

### 3.8.2 Qualité de vie des patients non-opérés

Même si pour le praticien comme pour le patient, la priorité reste de « guérir » (59), la qualité de vie inclut bien d'autres notions comme la définie l'OMS en 1994 : « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ainsi que sa relation aux éléments essentiels à son environnement ». On voit donc bien là le large champ englobé par cette définition qui ne peut pas être réduite dans le cas de notre étude, à la simple notion de larynx fonctionnel.

La qualité de vie c'est ce qui a initialement guidé la volonté de prise en charge par protocole de préservation d'organe mais qui, lors de toute RCP doit être mis dans la balance entre la survie du malade et cette qualité de vie. Il doit aussi être expliqué clairement au patient les enjeux de sa prise en charge et lui faire accepter dés le début l'éventualité d'une chirurgie radicale et les solutions qui existent (prothèses phonatoires pour le langage, nez artificiels pour le confort).

Les résultats sont parfois divergents si on compare la chirurgie et les PPO ainsi une équipe toulousaine (60) et une équipe américaine (61), sur une période similaire à notre étude, montrent qu'il existe peu de différence de qualité de vie entre des patients pris en charge par chirurgie ou par PPO alors que Jeffrey (62) qui a suivi les patients de l'essai note une différence significative entre ces deux prises en charges avec un plus grand nombre de dépression chez les patients opérés.

Néanmoins quand on parle de préservation laryngée il est licite de se focaliser sur les principales fonctions du carrefour pharyngolaryngé. Ainsi lorsque l'on compare les performances vocales des patients pris en charge par chirurgie ou ceux pris en charge par PPO ces derniers présentent des scores vocaux supérieurs (63). Pour Fung (64) leur qualité de vie est aussi supérieure si on compare seulement cet item mais identique concernant la déglutition puisque les deux traitements retentissent sur elle. Ces résultats sont confirmés par Rieger (65)

qui note aussi l'hétérogénéité des échelles d'évaluation et donc la difficulté de comparer les essais.

Au total il apparaît donc que les PPO permettraient une amélioration de la qualité de vie des patients pris en charge pour des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives en ce qui concerne les fonctions vocales et de déglutition. Il ne faut néanmoins jamais oublier que l'objectif principal pour les patients en cancérologie reste la survie et l'ensemble des alternatives thérapeutiques doivent donc être discutées avec lui afin d'établir un plan personnalisé de soin.

### Conclusion:

Les protocoles de préservations d'organe (PPO) sont de bonnes alternatives sur le plan de la survie à la chirurgie radicale. De plus ils améliorent la qualité de vie des patients en leur permettant de profiter tout au long de leur prise en charge des fonctions de phonation et de déglutition qui assurent des relations sociales de qualité.

L'introduction dans des protocoles de recherche de nouvelles molécules ayant pour cible des récepteurs tumoraux, en particulier le Cetuximab, déjà utilisé depuis 2002 (66) mais encore en cours d'évaluation dans l'essai GORTEC 2007-02 dans les cancers avancés, laisse espérer de meilleurs résultats en survie mais surtout en fonction avec peut-être des organes moins altérés par le traitement. Ceci ne peut se faire que dans des essais thérapeutiques contrôlés dont les conditions ont été mise à jour en 2009 (67)(68)(69) et dont les principaux points sont : les patients doivent être porteurs d'une tumeur du larynx ou de l'hypopharynx classée T2 ou T3 ne relevant d'une chirurgie partielle ; ils ne doivent pas souffrir de dysfonction laryngée et avoir moins de 70 ans ; une évaluation par une échelle simple de la voix et de la déglutition doit être réalisé ; l'évaluation se fera sur la survie et la fonction mais aussi sur la survie sans dysfonction laryngo-oesophagienne. Les nouvelles molécules sont donc pour la plupart encore utilisées lors de protocoles d'essais thérapeutiques comme par exemple le Nimotuzumab dans les cancers non opérables (70).

Kerry (71) en 2010 souligne l'importance de bien encadrer ces protocoles mais aussi les indications de préservation laryngée afin de ne pas faire perdre de chance aux patients en repoussant une indication de laryngectomie totale.

Notre travail, outre les facteurs pronostiques déjà connus (intoxication alcoolotabagique, bonne réponse à la chimiothérapie) sur la survie brute ou fonctionnelle, met en avant une donnée nouvelle, l'IMC, et souligne donc l'importance d'une prise en charge nutritionnelle optimale du patient lors de la consultation initiale.

Enfin, même si certains de nos résultats peuvent apparaître comme étant inférieurs à ceux des études, nous obtenons un taux de préservation d'environ 50% avec une survie globale satisfaisante, chez nos patients, non sélectionnés, qui correspondent à la réalité d'une pratique quotidienne en cancérologie ORL.

# **ANNEXES**

# Annexe 1 Score OMS sur l'état général

Score OMS	Signification				
0	Absence de symptôme				
1	Sujet symptomatique mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire				
	normale				
2	Sujet alité moins de 50 % de la journée				
3	Sujet alité plus de 50 % de la journée				

### Annexe2

# Consommation alcoolique selon l'OMS

Les seuils fixés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sont de 210 g d'alcool pur par semaine (3 verres standards par jour) pour les hommes et de 140 g d'alcool pur par semaine (2 verres standards par jour) pour les femmes ou en usage ponctuel quelque soit le verre, de 40 g d'alcool pur (4 verres standards).

### Annexe 3

Stadification TNM des tumeurs des VADS selon l'UICC (version 2002)

### Stadification tumorale (T) selon la localisation anatomique :

### Tumeur du larynx:

T1 : sus-glottique : limitée à une localisation sus-glottique avec mobilité normale des cordes vocales

T1 : glottique : limitée aux cordes vocales, mobilité normale

- T1a : une corde vocale

- T1b : deux cordes vocales

T1 : sous glottique : limitée à une localisation sous-glottique mobilité normale des cordes vocales.

T2 : tumeur étendue à plus d'une sous localisation laryngée (sus-glotte, glotte, sous-glotte) plus ou moins accompagnée d'une diminution de la mobilité laryngée

T3 : limitée au larynx avec fixité glottique et/ou envahissement de la région rétrocricoaryténoïdienne, de la loge hyo-thyro-épiglottique, de l'espace paraglottique et/ou érosion minime du cartilage thyroïde (périchondre interne).

T4a: envahissement du cartilage thyroïde et/ou envahissement des structures extralaryngées: trachée, tissus mous du cou, muscles sous-hyoïdiens, glande thyroïde, œsophage.

T4b : envahissement de l'espace prévertébral, des structures médiastinales ou atteinte de l'artère carotide.

### <u>Tumeur de l'hypopharynx :</u>

T1 : tumeur limitée à une seule localisation de l'hypopharynx, taille maximum de 2 cm.

T2: extension à une autre sous-localisation de l'hypopharynx ou à une structure adjacente: repli ary-épiglottique, paroi pharyngée postérieure, région rétrocrico-aryténoïdienne, sans fixation laryngée. Ou une tumeur de plus de 2cm et inférieure à 4cm.

T3 : fixation du larynx ou taille supérieure à 4cm.

T4a: atteinte des structures adjacntes: os hyoïde, cartilage thyroïde, cricoïde, tissus mou du compartiment central du cou (muscles sous-hyoïdiens pré-laryngés, graisse sous-cutanée, glande thyroïde, bouche oesophagienne).

T4b : atteinte des muscles pré-vertébraux, artère carotide, structures médiastinales.

# **Stadification ganglionnaire (N):**

N0 : absence d'adénopathie

N1: adénopathie unique homolatérale à la lésion  $\leq$  3cm dans son plus grand diamètre

N2a : adénopathie unique homolatérale >3cm mais ≤6 cm.

N2b : adénopathie multiples homolatérales mais ≤6cm

N2c : adénopathies multiples bilatérales ou controlatérales mais ≤6cm

N3: adénopathie(s) >6cm

### Stadification métastatique (M)

M0 : pas de signe de métastase

M1 : présence de métastase

### Annexe 4

### Essai EORTC 24954

### Objectifs:

Comparer la survie sans rechute et la préservation du larynx chez les patients avec un cancer de l'hypopharynx ou du larynx résécable traités de manière séquentiel ou alternée par une chimiothérapie (cisplatine et 5FU) et une radiothérapie.

Comparez la qualité de vie chez les patients traités avec ces schémas.

Comparez le coût efficacité de ces traitements.

### <u>Critères d'entrée</u>:

### Caractéristiques de la maladie:

Carcinome épidermoïdes histologiquement prouvé de la tête et du cou, y compris:

Stade III / IV du larynx glottique ou supraglottique

T4 admissibles définis comme suit :

- Comblement de la vallécule
- Envahissementt de la membrane hyothyroidienne
- Invasion minimale du cartilage thyroïde ou suspicion d'invasion à l'imagerie

Stade II / III / IV du sinus piriforme ou du replis aryépiglottique (avec ou sans extension à la zone rétro-cricoïdienne) :

- Pas de destruction massive du cartilage thyroïde
- Pas de continuité entre la tumeur primaire et d'un ganglion lymphatique.

Indication de traitement initial (évalué par le chirurgie ORL) par laryngectomie totale classique avec ou sans pharyngectomie partielle Aucune exigence de chirurgie élargie (pharyngolaryngectomie circonférentielle).

Pas d'indication à une chirurige partielle (fonctionnelle).

Aucune tumeur N2c.

Maladie évaluable par la panendoscopie et une tomodensitométrie ou une IRM.

### Résumé:

Etude multicentrique randomisée. Les patients sont classés selon le *performance status*, le site de la maladie, le stade tumoral, le stade ganglionnaire, et le centre.

Les patients sont randomisés dans l'un des deux bras de traitement. Les deux groupes peuvent recevoir soit une radiothérapie conventionnelle seule avec une séance/jour, 5 jours par semaine, pendant 7 semaines (option 1) ou radiothérapie hyperfractionnée en 2 fractions par jour, 5 jours par semaine, pendant 4-5 semaines (option 2), selon la politique institutionnelle.

Bras I: Les patients recevant du cisplatine et fluorouracile toutes les 3 semaines. Les patients avec une réponse complète ou partielle au jour 42 reçoivent deux cures supplémentaires de chimiothérapie suivie de 7 semaines de radiothérapie qui débute au jour 80. Après la radiothérapie, les patients avec une rémission complète seront suivis; ceux qui ont une rémission partielle bénéficieront de la chirurgie. Les patients avec une maladie stable

ou progressive auront de la chirurgie avec ou sans radiothérapie postopératoire.

Bras II: Les patients recevant du cisplatine et fluorouracile toutes les 3 semaines pour 4 cures. Les patients traités par une séance/j de radiothérapie sont évalués deux mois après la fin du traitement; ceux qui ont une rémission complète seront suivis alors que tous les autres passent à la chirurgie. Les patients traités en hyperfractionnés seront évalués au jour 42, ceux avec une réponse partielle ou complète à la chimioradiothérapie complèteront leur traitement et seront ensuite évalués et traités comme des patients en radiothérapie classique. Les patients avec une maladie stable ou en progression au jour 42 auront une chirurgie avec ou sans troisième cure de chimiothérapie à la semaine 7. Les patients sont suivis tous les 3 mois pendant 3 ans puis au moins tous les 6 mois.

### Annexe 5

### Synopsis du protocole TREMPLIN

Titre de l'Étude	Préservation laryngée par une chimiothérapie d'induction associant le cisplatine, le 5-fluorouracile et le docétaxel (TPF) suivie de radiothérapie associée soit au cisplatine soit au cetuximab pour les carcinomes épidermoïdes pharyngo-laryngés. Étude de phase II randomisée (essai TREMPLIN).
Promoteur	GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou), Hôpital Bretonneau, TOURS.
Objectifs	<b>Principal :</b> Évaluer le taux de préservation laryngée à 3 mois après la fin du traitement obtenu par la trithérapie (TPF) suivie d'une radiothérapie externe associée soit au cisplatine (bras A) soit au cetuximab (bras B).

### Plan de traitement

### Chimiothérapie d'induction

Docétaxel 75 mg/m² administré à J1 de chaque cure, toutes les 3 semaines, par perfusion intraveineuse (IV) d'une heure suivie du cisplatine 75 mg/m² administré à J1 par perfusion d'une heure suivie elle-même du 5-FU, 750 mg/m²/j administré en perfusion continue de J1 à J5.

Les cycles seront répétés toutes les 3 semaines jusqu'à un total de 3 cycles. Le traitement sera interrompu en cas de progression, de toxicité inacceptable, ou en cas de refus du patient. Pour les patients en progression, ils seront traités selon les habitudes de chaque centre.

### Prémédication:

- Dexaméthasone 8 mg per os, 2 fois par jour pendant 3 jours, à débuter la veille au soir de la perfusion de docétaxel (selon les habitudes locales on pourra remplacer par methylprednisolone 40 mg ou par prednisolone 50 mg).
- Ciprofloxacine (ou équivalent) 500 mg per os 2 fois par jour pendant 10 jours (de J5 à J15) et ce à chaque cycle.
- Antiémétique (selon habitudes locales mais sétron recommandé) avant et après l'administration de cisplatine.
- Hyperhydratation selon les habitudes locales.
- L'administration de G-CSF n'est pas autorisée à titre préventif au 1<sup>er</sup> cycle.
- Le lénograstime, rHu-G-CSF glycosylé, à la dose de 150 μg/m²/j pendant dix jours ou jusqu'à obtention d'un taux de polynucléaire neutrophile ≥ 1500/mm³ sur 2 numérations successives après la date présumée du nadir peut être administré à titre préventif à partir du 2ème cycle et pour les cycles ultérieurs dans les situations suivantes :
  - ✓ patients ayant présenté un premier épisode de neutropénie fébrile ou d'une infection,
  - ✓ absence de récupération hématologique (PNN < 1,5 x 10<sup>6</sup>/l) malgré un report de cure d'une semaine,
  - ✓ patients ayant présenté une neutropénie de grade 4 d'une durée supérieure à 7 jours.

### Radiothérapie et traitement associé

Tous les patients en réponse majeure recevront une irradiation externe après chimiothérapie. La radiothérapie sera débutée après un intervalle libre minimum de 3 semaines et au maximum de 6 semaines après le début de la dernière cure de chimiothérapie.

### Technique de radiothérapie

L'irradiation sera pratiquée en mode fractionné conventionnel, à la dose totale de 70 Gy en 35 fractions à raison de 2 Gy par séance et 5 séances par semaine.

# Traitement associé à la radiothérapie

# • Cisplatine (bras A)

Le cisplatine sera administré en perfusion IV d'une heure à la dose de 100 mg/m² aux jours 1, 22 et 43 de la radiothérapie.

### • Cetuximab (bras B)

Le cetuximab (Erbitux\*) sera administré en perfusion IV de deux heures à la dose de 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.

Annexe 6
Toxicité des chimiothérapies selon l'OMS

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Toxicité					
hématologique Hémoglob. (g/100 ml)	sup. à 11	de 9,5 à 10,9	de 8 à 9,4	de 6,5 à 7,9	inf. à 6,5
					Ĺ
Leucocytes (/mm3)	sup. à 4000	de 3000 à 3900	de 2000 à 2900	de 1000 à1900	inf. à 1000
Polyn. Neutro (/mm3)	sup. à 2000	de 1500 à 1900	de 1000 à 1400	de 500 à 900	inf. à 500
Plaquettes (/mm3)	sup. à	de 75 000 à	de 50 000 à	de 25 000 à	inf. à 25 000
	100 000	99 000	74 000	49 000	
Hémorragie	Absence	Pétéchies	+	++	+++
Toxicité gastro- intestinale					
Bilirubine	inf. à 1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	sup. à 10 N
Transaminases	inf. à 1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	sup. à 10 N
Phosphatases alcal.	inf. à 1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	sup. à 10 N
Muqueuse buccale	Inchangée	Douleur	Erythème	Ulcération, alimentation liquide	Pas alimentation per os
Nausées	Absence	Naussées	Vomissements transitoires	Vommissements (ttt antiémétique)	Vomissements incoercibles
Diarrhées	Absence	Transitoires inf. à 2 jours	Tolérables et sup. à 2 jours		Hémorragiques, Déshydratation
Toxicité rénale					
Urée/créat	inf. à 1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5-10 N	sup. à 10 N
Protéinurie	inchangée	inf. à 3 g/l	de 3 à 10 g/l	sup. à 10g/l	Syndrome néphrotique
Hématurie	inchangée	micro	macro	macro+caillot	Anurie
Toxicité pulmonaire	inchangée	Léger	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet
		symptôme	1 20 1 4000	1,400	771
Fièvre	Absence	inf. à 38°C	de 38 à 40°C	sup. à 40°C	Fièvre avec hypotension
Toxicité cutanée	inchangée	Erythème	Desquamation, vésicules prurit	Suintement, desquamation, ulcération	Dermatite exfoliante, nécrosante appelant à une exérèse
Infection	Absence	Mineure	Modérée	Majeure	Choc
Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neurotoxicité					
Toxicité centrale	Vigile	Assoupissements	Somnolence<50%	Somnolence>50%	Coma
Toxicité périphérique	Absence	Paresthésies et/ou diminution des réflexes tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée	Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force motrice	
Douleurs	Absence	Légère	Modérée	Météorisme abdominal	Météorisme et vomissement
Toxicité cardiaque	Absence	Faible pas arrêt	Modérée, pas arrêt	Sévère	Intolérable

### **Bibliographie**

- 1. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. Mayo Clin. Proc. 2008 avr;83(4):489-501.
- 2. Atlas cancérologique de l'UICC.
- 3. de Raucourt D, Rame JP, Babin E. Thésaurus bas normand de cancerologie ORL. Mise à jour 2011. 2011;
- 4. Decker DA, Drelichman A, Jacobs J, Hoschner J, Kinzie J, Loh JJ, et al. Adjuvant chemotherapy with cis-diamminodichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-fluorouracil in Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer. 1983 avr 15;51(8):1353-1355.
- 5. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, Kinzie J, Crissman J, Kish JA, et al. Correlation between response to cisplatinum-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. Cancer. 1984 sept 1;54(5):811-814.
- 6. 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. 1991 juin 13;324(24):1685-1690.
- 7. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski 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. 1996 juill 3;88(13):890-899.
- 8. Janot F, Rhein B, Koka VN, Wibault P, Domenge C, Bessede JP, et al. [Laryngeal Preservation with Induction Chemotherapy. Experience of two GETTEC Centers, Between 1985 and 1995]. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 2002 févr;119(1):12-20.
- 9. Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, Shin DM, Cullen KJ, Winquist EW, et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. Ann. Oncol. 2009 mai;20(5):921-927.
- 10. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J. Natl. Cancer Inst. 2009 avr 1;101(7):498-506.
- 11. Laccourreye O, Laccourreye L, Garcia D, Gutierrez-Fonseca R, Brasnu D, Weinstein G. Vertical partial laryngectomy versus supracricoid partial laryngectomy for selected carcinomas of the true vocal cord classified as T2N0. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2000 oct;109(10 Pt 1):965-971.
- 12. Laccourreye O, Brasnu D, Biacabe B, Hans S, Seckin S, Weinstein G. Neo-adjuvant chemotherapy and supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy for advanced endolaryngeal carcinoma classified as T3-T4: 5-year oncologic results. Head Neck. 1998 oct;20(7):595-599.
- 13. Laccourreye O, Ishoo E, de Mones E, Garcia D, Kania R, Hans S. Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. Part I: Technique, complications, and long-term functional outcome. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2005 janv;114(1 Pt 1):25-34.
- 14. Bessède J-P. Indications de la chirurgie partielle du larynx. Arnette; 1988.
- 15. Steiner W, Ambrosch P, Hess CF, Kron M. Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 janv;124(1):58-67.
- 16. Vilaseca-González I, Bernal-Sprekelsen M, Blanch-Alejandro J-L, Moragas-Lluis M. Complications in transoral CO2 laser surgery for carcinoma of the larynx and hypopharynx. Head Neck. 2003 mai;25(5):382-388.

- 17. Lavertu P, Bonafede JP, Adelstein DJ, Saxton JP, Strome M, Wanamaker JR, et al. Comparison of surgical complications after organ-preservation therapy in patients with stage III or IV squamous cell head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998 avr;124(4):401-406.
- 18. Lefebvre JL, Coche-Dequéant B, Degardin M, Kara A, Mallet Y, Ton Van J. Treatment of laryngeal cancer: the permanent challenge. Expert Rev Anticancer Ther. 2004 oct;4(5):913-920.
- 19. Keum KC, Kim GE, Suh CO, Lee JY, Roh JK, Kim KM, et al. Role of definitive radiation therapy for larynx preservation in patients with advanced laryngeal cancer. J Otolaryngol. 1999 oct;28(5):245-251.
- 20. Forastière AA, Maor M, Weber RS, Pajak TF, Glisson B, Trotti A, et al. Abstract 5517: 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. 2006.
- 21. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. 2009 juill;92(1):4-14.
- 22. Marandas P, Marandas N. Epidémiologie des voies aérodigestives supérieures. Dans: Traité d'ORL. Flammarion; p. 481-491.
- 23. 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. ASCO [Internet]. [cité 2011 janv 18]; Available from: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\_detail\_view&confID=40 &abstractID=30895
- 24. Ribeiro KB, Levi JE, Pawlita M, Koifman S, Matos E, Eluf-Neto J, et al. Low human papillomavirus prevalence in head and neck cancer: results from two large case-control studies in high-incidence regions. Int J Epidemiol. 2011 avr;40(2):489-502.
- 25. Arzul E. Préservation laryngée par association de chimiothérpaie et radiothérapie. Expérience lilloise sur 163 cancers pharyngo-laryngés traités de 1985 à 2005. 2007;
- 26. Gamby R. Préservation laryngée dans les carcinomes épidermoïdes du larynx et de l'hypopharynx. Résultats carcinologiques et fonctionnels de 103 cas pris en charge au CHU de Rennes. 2008 oct 8;
- 27. Soo K-C, Tan E-H, Wee J, Lim D, Tai B-C, Khoo M-L, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. Br. J. Cancer. 2005 août 8;93(3):279-286.
- 28. Papadas TA, Alexopoulos EC, Mallis A, Jelastopulu E, Mastronikolis NS, Goumas P. Survival after laryngectomy: a review of 133 patients with laryngeal carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010 juill;267(7):1095-1101.
- 29. Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. J. Clin. Oncol. 1994 août; 12(8):1592-1599.
- 30. Bourhis J, Lefebvre JL, Temam S, Lusinchi A, Janot F, Wibault P, et al. [Larynx preservation: nonsurgical approaches]. Cancer Radiother. 2004 nov;8 Suppl 1:S24-28.
- 31. Nguyen-Tan PF, Le QT, Quivey JM, Singer M, Terris DJ, Goffinet DR, et al. Treatment results and prognostic factors of advanced T3--4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001 août 1;50(5):1172-1180.
- 32. Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, Kies MS, Stenson KM, Rosen F, et al. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck

- cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. Ann. Oncol. 2004 août;15(8):1179-1186.
- 33. Parr CL, Batty GD, Lam TH, Barzi F, Fang X, Ho SC, et al. Body-mass index and cancer mortality in the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration: pooled analyses of 424,519 participants. Lancet Oncol. 2010 août;11(8):741-752.
- 34. Park SL, Lee Y-CA, Marron M, Agudo A, Ahrens W, Barzan L, et al. The association between change in body mass index and upper aerodigestive tract cancers in the ARCAGE project: multicenter case-control study. Int. J. Cancer. 2011 mars 15;128(6):1449-1461.
- 35. Lubin JH, Gaudet MM, Olshan AF, Kelsey K, Boffetta P, Brennan P, et al. Body mass index, cigarette smoking, and alcohol consumption and cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx: modeling odds ratios in pooled case-control data. Am. J. Epidemiol. 2010 juin 15;171(12):1250-1261.
- 36. Zelefsky MJ, Kraus DH, Pfister DG, Raben A, Shah JP, Strong EW, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy versus surgery and postoperative radiotherapy for advanced hypopharyngeal cancer. Head & Neck. 1996 sept 1;18(5):405-411.
- 37. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. Oral Oncol. 1998 mai;34(3):224-228.
- 38. Lefebvre J. Abstract 5501: Sequantial chemoradiotheraoy (SCRT) for larynx preservation(LP): Results of the randomized phase II TREMPLIN study. 2011 juin 6;
- 39. Staton J, Robbins KT, Newman L, Samant S, Sebelik M, Vieira F. Factors predictive of poor functional outcome after chemoradiation for advanced laryngeal cancer. Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 juill;127(1):43-47.
- 40. Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, Kies MS, Stenson KM, Rosen F, et al. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. Ann Oncol. 2004;15(8):1179-1186.
- 41. Bradford CR, Wolf GT, Carey TE, Zhu S, Beals TF, Truelson JM, et al. Predictive markers for response to chemotherapy, organ preservation, and survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 1999 nov;121(5):534-538.
- 42. Gibson MK, Forastiere AA. Reassessment of the role of induction chemotherapy for head and neck cancer. Lancet Oncol. 2006 juill;7(7):565-574.
- 43. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. J. Clin. Oncol. 2006 août 1;24(22):3693-3704.
- 44. Urba S, Wolf G, Eisbruch A, Worden F, Lee J, Bradford C, et al. Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: a new treatment paradigm. J Clin Oncol. 2006 févr 1;24(4):593-598.
- 45. Urba S, Wolf G, Eisbruch A, Worden F, Lee J, Bradford C, et al. Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: a new treatment paradigm. J. Clin. Oncol. 2006 févr 1;24(4):593-598.
- 46. Forastiere AA, Ang K-K, Brizel D, Brockstein BE, Burtness BA, Cmelak AJ, et al. Head and neck cancers. J Natl Compr Canc Netw. 2008 août;6(7):646-695.
- 47. List MA, D'Antonio LL, Cella DF, Siston A, Mumby P, Haraf D, et al. The Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Scale. A study of utility and validity. Cancer. 1996 juin 1;77(11):2294-2301.
- 48. Zima A, Carlos R, Gandhi D, Case I, Teknos T, Mukherji SK. Can pretreatment CT perfusion predict response of advanced squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive

- tract treated with induction chemotherapy? AJNR Am J Neuroradiol. 2007 févr;28(2):328-334.
- 49. Zima A, Carlos R, Gandhi D, Case I, Teknos T, Mukherji SK. Can pretreatment CT perfusion predict response of advanced squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract treated with induction chemotherapy? AJNR Am J Neuroradiol. 2007 févr;28(2):328-334.
- 50. Teknos TN, Cox C, Barrios MA, Chepeha DB, Bradford CR, Fisher SG, et al. Tumor angiogenesis as a predictive marker for organ preservation in patients with advanced laryngeal carcinoma. Laryngoscope. 2002 mai;112(5):844-851.
- 51. Wolf GT. Integrating surgery into treatment paradigms for organ preservation: tailoring treatment to biology improves outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(2 Suppl):S4-S7.
- 52. Trask DK, Wolf GT, Bradford CR, Fisher SG, Devaney K, Johnson M, et al. Expression of Bcl-2 family proteins in advanced laryngeal squamous cell carcinoma: correlation with response to chemotherapy and organ preservation. Laryngoscope. 2002 avr;112(4):638-644.
- 53. Bradford CR, Zhu S, Wolf GT, Poore J, Fisher SG, Beals T, et al. Overexpression of p53 predicts organ preservation using induction chemotherapy and radiation in patients with advanced laryngeal cancer. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Otolaryngol Head Neck Surg. 1995 oct;113(4):408-412.
- 54. Osman I, Sherman E, Singh B, Venkatraman E, Zelefsky M, Bosl G, et al. Alteration of p53 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck: impact on treatment outcome in patients treated with larynx preservation intent. J. Clin. Oncol. 2002 juill 1;20(13):2980-2987.
- 55. Bidaud P, Chasle J, Sichel F, Rousseau S, Petit P, Pottier D, et al. Expression of p53 family members and CD44 in oral squamous cell carcinoma (OSCC) in relation to tumorigenesis. Histol. Histopathol. 2010 mars;25(3):331-339.
- 56. Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, Cooper J, Maor M, Goepfert H, et al. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003 janv;129(1):44-49.
- 57. Young VN, Mangus BD, Bumpous JM. Salvage laryngectomy for failed conservative treatment of laryngeal cancer. Laryngoscope. 2008;118(9):1561-1568.
- 58. Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, Cooper J, Maor M, Goepfert H, et al. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003 janv;129(1):44-49.
- 59. List MA, Rutherford JL, Stracks J, Pauloski BR, Logemann JA, Lundy D, et al. Prioritizing treatment outcomes: head and neck cancer patients versus nonpatients. Head Neck. 2004 févr;26(2):163-170.
- 60. Guibert M, Lepage B, Woisard V, Rives M, Serrano E, Vergez S. Quality of life in patients treated for advanced hypopharyngeal or laryngeal cancer. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis [Internet]. 2011 mai 23 ;Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21613002
- 61. El-Deiry M, Funk GF, Nalwa S, Karnell LH, Smith RB, Buatti JM, et al. Long-term quality of life for surgical and nonsurgical treatment of head and neck cancer. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2005 oct;131(10):879-885.
- 62. Terrell JE, Fisher SG, Wolf GT. Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. The Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1998 sept;124(9):964-971.
- 63. Hillman RE, Walsh MJ, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK. Functional outcomes following treatment for advanced laryngeal cancer. Part I--Voice preservation in advanced

- laryngeal cancer. Part II--Laryngectomy rehabilitation: the state of the art in the VA System. Research Speech-Language Pathologists. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 1998 mai;172:1-27.
- 64. Fung K, Lyden TH, Lee J, Urba SG, Worden F, Eisbruch A, et al. Voice and swallowing outcomes of an organ-preservation trial for advanced laryngeal cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005 déc 1;63(5):1395-1399.
- 65. Rieger JM, Zalmanowitz JG, Wolfaardt JF. Functional outcomes after organ preservation treatment in head and neck cancer: a critical review of the literature. Int J Oral Maxillofac Surg. 2006 juill;35(7):581-587.
- 66. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N. Engl. J. Med. 2006 févr 9:354(6):567-578.
- 67. Lefebvre J-L, Ang KK. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations--a consensus panel summary. Head Neck. 2009 avr;31(4):429-441.
- 68. Ang KK. Larynx preservation clinical trial design: summary of key recommendations of a consensus panel. Oncologist. 2010;15 Suppl 3:25-29.
- 69. Lefebvre J-L, Ang KK. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations-a consensus panel summary. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009 avr 1;73(5):1293-1303.
- 70. Rodriguez M, Rivero T, del Castillo Bahi R. Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of the head and neck. Cancer Biol Ther. 2010 mars;9(5):343-9.
- 71. Kerry D, Olsen. Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer. Head Neck. 2010 janv;:1-6.