

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

SCD UNIV.LIMOGES.



D 065 089507 1

Année 2002

Thèse n° 153/1

**LA CHIMIOThERAPIE D'INDUCTION DANS LES CANCERS DU
PHARYNGOLARYNX A PROPOS D'UNE SERIE DE 124 PATIENTS.
ETUDE COMPARATIVE ET SUIVI DES PATIENTS AVEC
PRESERVATION LARYNGEE.**

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement le mardi 22 octobre 2002

par

Damien VINH,

né le 17 Juillet 1971 à Caen

Examineurs de la thèse

M. le Professeur J.P. BESSEDE.....Président

M. le Professeur J.P. SAUVAGE.....Juge

M. le Professeur N. TUBIANA-MATHIEU.....Juge

M. le Docteur S. DURAND-FONTANIER.....Juge

M. le Docteur D. GENET.....Membre invité

M. le Docteur S. ORSEL.....Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS :
Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS :

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel
ADENIS Jean-Paul * (C.S)
ALAIN Jean-Luc (C.S)
ALDIGIER Jean-Claude
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)
ARNAUD Jean-Paul (C.S)

BARTHE Dominique
BAUDET Jean (C.S)
BEDANE Christophe
BENSAID Julien
BERTIN Philippe
BESSEDE Jean-Pierre
BONNAUD François (C.S)
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)
BORDESSOULE Dominique (C.S)
BOULESTEIX Jean (C.S)
BOUTROS-TONI Fernand
CHARISSOUX Jean-Louis
CLAVERE Pierre
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)
COGNE Michel
COLOMBEAU Pierre (C.S)
CORNU Elisabeth
COURATIER Philippe
CUBERTAFOND Pierre (C.S)
DARDE Marie-Laure (C.S)
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)
DENIS François (C.S)
DESCOTTES Bernard (C.S)
DUDOGNON Pierre (C.S)
DUMAS Jean-Philippe
DUMAS Michel

PHYSIOLOGIE
OHPALMOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
DERMATOLOGIE
CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
THERAPEUTIQUE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PNEUMOLOGIE
DERMATOLOGIE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
PEDIATRIE
BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOTHERAPIE
PSYCHIATRIE ADULTE
IMMUNOLOGIE
UROLOGIE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
NEUROLOGIE
CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
PARASITOLOGIE
PEDIATRIE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ANATOMIE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
UROLOGIE
NEUROLOGIE

DUMONT Daniel
DUPUY Jean-Paul (C.S)
FEISS Pierre (C.S)
GAINANT Alain
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé (C.S)
JAUBERTEAU-MARCOHAN M. ODILE
LABROUSSE François (C.S)
LASKAR Marc (C.S)
LEGER Jean-Marie
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
MABIT Christian

MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PERDRISOT Rémy
PHILIPPE Henri-Jean (C.S)
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

MEDECINE DU TRAVAIL
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
IMMUNOLOGIE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
PSYCHIATRIE ADULTE
NEPHROLOGIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
TRAUMATOLOGIQUE
RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES

ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur BESSEDE,

Professeur des Universités d' Oto-Rhino-Laryngologie

Chirurgien des Hôpitaux,

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse

Vous nous avez confié ce travail.

Votre maîtrise du geste et votre expérience nous montrent le chemin.

Soyez assuré de notre dévouement et de notre respect.

A nos juges,

Monsieur le Professeur SAUVAGE,

Professeur des Universités d' Oto-Rhino-Laryngologie

Chirurgien des Hôpitaux,

Vous nous faites l'honneur de participer à notre jury de thèse.

Votre compétence et votre gentillesse nous accompagnent depuis nos débuts.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre plus profond respect.

Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU,

Professeur des Universités de Cancérologie

Médecin des Hôpitaux,

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail.

L'attention que vous nous avez témoigné est précieuse.

Soyez assurée de notre grande considération et de notre sincère
gratitude.

Madame le Docteur DURAND-FONTANIER

Maître de Conférence Universitaire Praticien Hospitalier

Chirurgien des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury de thèse.

Vos qualités représentent un exemple.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur GENET

Praticien Hospitalier, Oncologie Médicale

Médecin des Hôpitaux

Votre disponibilité et vos compétences nous ont beaucoup apporté.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur le Docteur ORSEL

Praticien Hospitalier, Oto-Rhino-Laryngologie

Chirurgien des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Vos qualités humaines, votre compétence et votre disponibilité nous ont toujours accompagné.

Soyez assuré de notre sincère amitié.

PLAN

1. INTRODUCTION

1.1. Présentation

1.2. Objectifs de l'étude

1.3. Evolutions thérapeutiques

2. RAPPEL SUR LES CANCERS DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES

2.1. Epidémiologie

2.2. Facteurs de risque

2.3. Classification des tumeurs

2.3.1. **Stadification des ganglions cervicaux**

2.3.2. **Stadification des tumeurs de l'hypopharynx**

2.3.3. **Stadification des tumeurs du larynx**

3. RAPPEL DES THERAPEUTIQUES

3.1. Chimiothérapie

3.1.1. **Historique de la chimiothérapie en ORL**

3.1.2. **Types de chimiothérapies**

3.1.3. **Complications et effets secondaires de la chimiothérapie**

3.2. Chirurgie

3.3. Radiothérapie

3.3.1. La radiothérapie exclusive

3.3.2. La radiothérapie secondaire ou complémentaire

3.3.3. Complications de la radiothérapie

3.3.4. Evolutions de la radiothérapie

3.4. Indications thérapeutiques des cancers pharyngo-laryngés

3.4.1. Les cancers du plan glottique

3.4.2. Les cancers de la margelle

3.4.3. Les cancers de l'hypopharynx

4. POPULATION D' ETUDE : PATIENTS AYANT UNE INDICATION DE LARYNGECTOMIE OU PHARYNGOLARYNGECTOMIE TOTALE

4.1. Matériel et méthode

4.1.1 Population étudiée et protocole

4.1.1.1. Chimiothérapie d'induction

4.1.1.2. Chirurgie première

4.2. Résultats

4.2.1 Groupe chirurgie radicale première suivie de radiothérapie

4.2.2 Groupe chimiothérapie d'induction

4.2.2.1. Patients stérilisés cliniquement et histologiquement

4.2.2.2. Patients ayant eu une réponse partielle

4.3. Analyse des résultats

4.4. Organigramme de survie de notre série

4.5. Revue de la littérature

4.5.1. Pour les tumeurs du larynx, nous citerons :

4.5.2. Pour les cancers de l'hypopharynx, nous citerons :

4.5.3. Pour les études globales du pharynx et du larynx, nous citerons :

5. DISCUSSION

6. CONCLUSION

7 – PERSPECTIVES D'AVENIR

8. BIBLIOGRAPHIE

ADDITIF

ETUDE GLOBALE DE 437 PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS PHARYNGOLARYNGES TRAITÉS AU C.H.U. DE LIMOGES

A. Choix des patients

B. Population

1° Descriptif de la population

2° Site tumoral

C. Répartition T N M

D. Groupe de patients traités par radiothérapie exclusive

E. Groupe de patients ayant eu une chirurgie d'emblée

1. INTRODUCTION

1.1. Présentation :

L'objet de ce travail est d'étudier la prise en charge des cancers pharyngo-laryngés au CHU de Limoges, de manière rétrospective.

Depuis longtemps, celle-ci est multidisciplinaire, associant les chirurgiens oto-rhino-laryngologistes, les oncologues, médicaux et radiothérapeutes, les odontologues et faisant appel aux autres spécialités médico-chirurgicales lorsque cela est nécessaire.

L'attitude thérapeutique évolue en prenant en compte bien sûr l'aspect curatif nécessaire de ces pathologies, tout en essayant d'améliorer au mieux la qualité de vie de ces patients et d'appréhender le mieux possible les douleurs associées, malheureusement souvent présentes dans ce type de pathologie.

Les tumeurs du pharyngo-larynx sont variées, par leur taille, leurs extensions, leur localisation, nécessitant des traitements allant du plus simple jusqu'à des chirurgies lourdes et mutilantes.

1.2. Objectifs de l'étude :

La population initiale étudiée regroupe les carcinomes épidermoïdes pharyngo-laryngés traités à Limoges depuis environ 20 ans.

Nous nous sommes fixé deux principaux objectifs pour cette étude :

1.2.1 Analyser notre expérience des traitements des principaux sous-groupes de cette population :

* patients traités initialement par chirurgie, avec deux grandes branches : ceux nécessitant une laryngectomie ou pharyngo-laryngectomie totale, et ceux pouvant bénéficier d'une chirurgie partielle.

* patients traités par chimiothérapie néoadjuvante (ou chimiothérapie d'induction), ayant une indication théorique de laryngectomie ou

pharyngo-laryngectomie totale d'emblée et ayant bénéficié d'un essai de préservation laryngée.

* patients traités initialement par radiothérapie, avec deux branches principales, à savoir : petit cancer du plan glottique et patients dont l'altération de l'état général, la taille tumorale ou les contre-indications aux autres traitements ne laissent pas d'autre solution thérapeutique.

1.2.2. Analyser plus particulièrement le sous-groupe des patients ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante et ayant répondu complètement cliniquement et histologiquement à celle-ci. Combien sont-ils ? Que sont-ils devenus ? Comment ont-ils été traités secondairement ? Quand est-il en terme de survie ? La disparition clinique et histologique est-elle stable dans le temps ? Quel est leur avenir en terme de rechute, que ce soit en récurrence locale, métastatique ou en seconde localisation tumorale ? Qu'obtient-on en terme de préservation laryngée à plus long terme ?

1.3. Evolutions thérapeutiques :

Pour les tumeurs évoluées du pharyngo-larynx le classique traitement chirurgical radical suivi de radiothérapie (68) se discute avec une chimiothérapie d'induction dans le but d'essayer de préserver un larynx initialement condamné. Cette chimiothérapie détermine, en fonction de son efficacité, principalement soit un traitement secondaire radiothérapeutique complémentaire, soit un traitement chirurgical suivi de radiothérapie.

Ces modifications d'approche thérapeutique ont en effet été permises par l'évolution des protocoles de chimiothérapie qui ont donné des résultats permettant d'envisager une attitude conservatrice, tout en maintenant les chances de survie des patients.

Les réponses obtenues par ces chimiothérapies à base de sels de platine et de 5-Fluoro-Uracil (5FU) permettent une régression tumorale objective allant de 70 à

80% suivant les études (avec des extrêmes allant de 30 à 90 % des cas), avec une réponse clinique complète dans 30 à 35 % des cas (extrêmes de 5 à 50 %). Ces résultats seront détaillés dans le chapitre "revue de la littérature" concernant les résultats de la chimiothérapie d'induction des cancers pharyngo-laryngés

2. RAPPEL SUR LES CANCERS DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES :

2.1. Epidémiologie (74):

Les cancers des voies aérodigestives supérieures ont une fréquence mondiale élevée avec plus de 500 000 nouveaux cas annuels dans le monde. La France est détentrice du record mondial en terme d'incidence et de mortalité des cancers bucco-pharyngés et laryngés, simplement dépassée par Hong Kong pour la mortalité en raison du taux élevé de cancers du rhinopharynx.

La population cible en France est de sexe masculin avec une moyenne d'âge de 58 ans avec un contexte d'alcool-tabagisme chronique.

Il existe une localisation multiple dans environ 10 à 20 % des cas (concomitante, précessive ou successive).

Les cancers de l'hypopharynx représentent 10 à 15 % des tumeurs des voies aérodigestives supérieures, localisés dans 85 % des cas au niveau du sinus piriforme. Les cancers du larynx représentent quant à eux 25 à 30 % des cas avec 10 % environ au niveau glottique et 10 % environ au niveau sus-glottique.

En France les cancers oro-pharyngo-laryngés représentent environ 16 000 nouveaux cas par an chez l'homme avec un total de 120 000 cancers en France (soit 13 % des cancers). Chez la femme on découvre 1800 nouveaux cas par an.

La fréquence est proche de celle des cancers bronchiques (22 000 cas par an).

L'incidence globale est de 60,8/100 000 hommes et 2,9/100 000 femmes.

Les régions le plus touchées sont le Nord-Pas-de-Calais, l'Alsace, la Normandie et la Bretagne.

40 à 70% sont révélés par une adénopathie cervicale.

2.2. Facteurs de risque :

Classiquement on retrouve l'importance de l'excès de consommation d'alcool et de tabac.

98 % des patients ayant un cancer ORL sont de gros fumeurs (les deux tiers fument plus de 20 cigarettes par jour).

La suppression du tabac diminuerait 80 % des cancers oropharyngés et 90 % des cancers bronchiques.

Les risques statistiques relatifs d'avoir un cancer ORL en France sont de 1/1000 pour un patient non fumeur, non buveur, de 1/100 pour un patient buvant un litre de vin et fumant 20 cigarettes par jour et 1/25 buvant quatre litres de vin et fumant 40 cigarettes par jour.

La mortalité secondaire à l'excès de consommation en France pour 100 000 habitants est en 1990 de 74,3 avec une cause de mortalité par cancer ORL de 13,57.

2.3. Classification des tumeurs (51):

2.3.1. Stadification des ganglions cervicaux :

Elle est commune à tous les sites tumoraux de la tête et du cou.

N0 : pas de ganglion métastatique régional

N1 : métastase dans un seul ganglion homolatéral de 3 cm ou moins de plus grand diamètre.

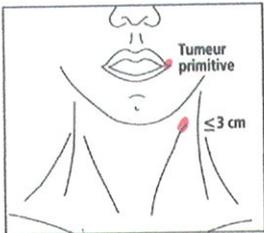
N2a : métastase dans un seul ganglion homolatéral de plus de 3 cm mais au maximum de 6 cm de plus grand diamètre.

N2b : métastase dans plusieurs ganglions, tous homolatéraux et d'au maximum 6 cm de plus grand diamètre.

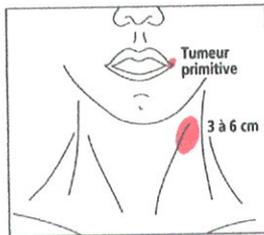
N2c : métastase dans un ou plusieurs ganglions bilatéraux ou controlatéraux et d'au maximum 6 cm de plus grand diamètre.

N3 : métastase dans un ganglion de plus de 6 cm de plus grand diamètre

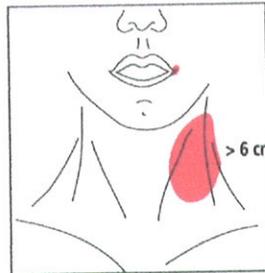
GANGLIONS CERVICAUX



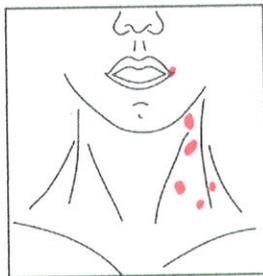
N1



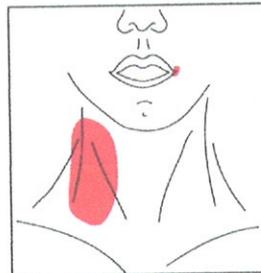
N2a



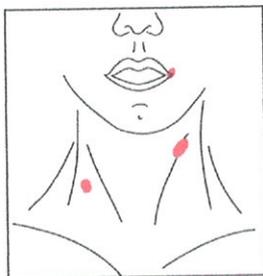
N3



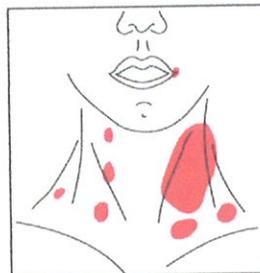
N2b



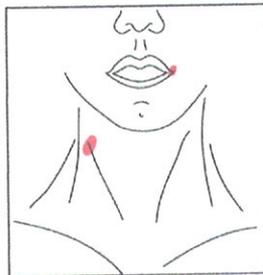
N3



N2c



N3



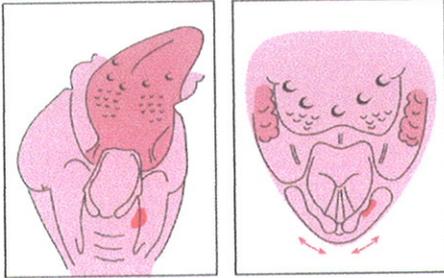
N2c

2.3.2. Stadification des tumeurs de l'hypopharynx :

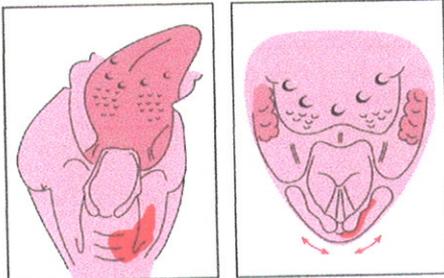
- Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
- T0 : pas de signe de tumeur primitive.
- Tis : carcinome non invasif (in-situ).
- T1 : tumeur limitée à une seule sous localisation (région rétro-crico-aryténoïdienne, sinus piriforme ou paroi postérieure).
- T2 : tumeur s'étendant à plus d'une sous-localisation ou région adjacente sans fixation de l'hémilarynx.
- T3 : tumeur s'étendant à plus d'une sous-localisation ou région adjacente avec fixation de l'hémilarynx.
- T4 : tumeur s'étendant aux structures voisines (cartilage ou tissu mou du cou).

HYPOPHARYNX

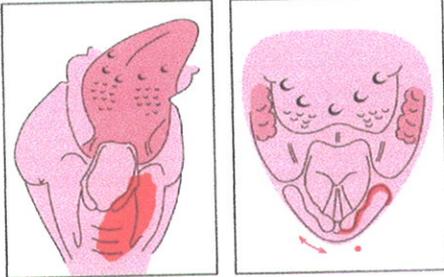
T1



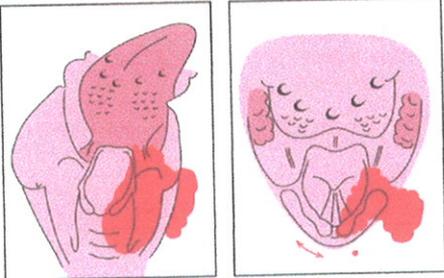
T2



T3



T4



2.3.3. Stadification des tumeurs du larynx :

- Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
T0 : pas de signe de tumeur primitive.
Tis : carcinome non invasif (in-situ).

Etage sus-glottique :

- T1 : tumeur limitée à une seule sous localisation de l'étage sus-glottique (épiglotte sus-hyoïdienne, repli ary-épiglottique, cartilage aryénoïde, bandes ventriculaires, cavités ventriculaires) avec mobilité normale des cordes vocales.
T2 : tumeur envahissant plus d'une sous-localisation de l'étage sus-glottique avec mobilité normale des cordes vocales.
T3 : tumeur limitée au larynx avec fixation glottique et/ou envahissement de la région rétro-cricoïdienne, de la paroi interne du sinus piriforme ou de la loge pré-épiglottique.
T4 : tumeur envahissant le cartilage thyroïde et/ou étendue aux structures extra-laryngées (oropharynx ou tissu mou du cou).

Etage glottique :

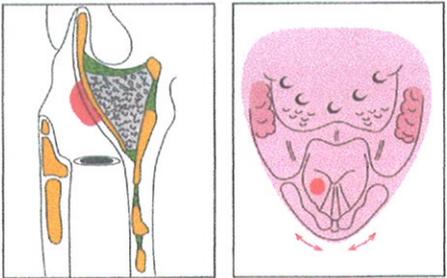
- T1 : tumeur limitée à une ou deux cordes vocales (pouvant envahir la commissure antérieure ou postérieure) avec mobilité normale des cordes vocales.
T1a : tumeur limitée à une corde vocale.
T1b : tumeur envahissant les deux cordes vocales
T2 : tumeur envahissant l'étage sus ou sous-glottique et/ou diminution de la mobilité glottique.
T3 : tumeur limitée au larynx avec fixation glottique.
T4 : tumeur envahissant le cartilage thyroïde et/ou étendue aux structures extra-laryngées (oropharynx ou tissu mou du cou).

Etage sous-glottique :

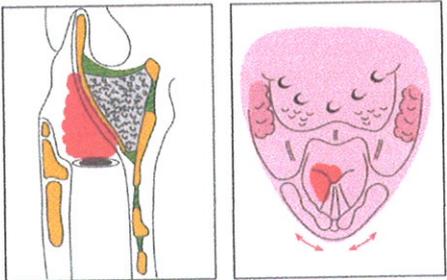
- T1 : tumeur limitée à la sous-glotte.
- T2 : tumeur étendue au plan glottique avec mobilité normale ou diminuée.
- T3 : tumeur limitée au larynx avec fixation glottique.
- T4 : tumeur envahissant le cartilage thyroïde ou cricoïde et/ou étendue aux structures extra-laryngées (oropharynx ou tissu mou du cou).

LARYNX

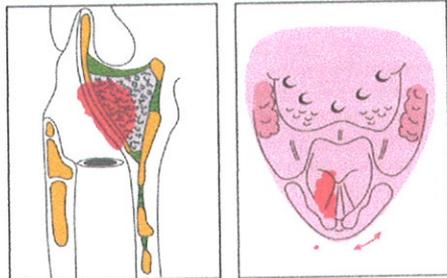
T1 Etage sus-glottique



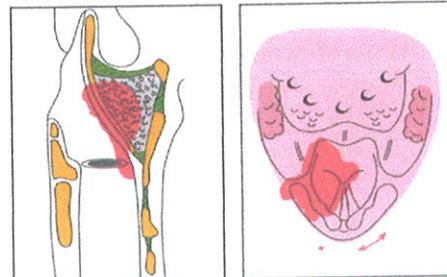
T2 Etage sus-glottique



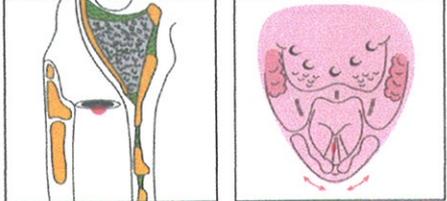
T3 Etage sus-glottique



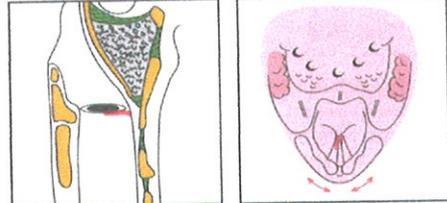
T4 Etage sus-glottique



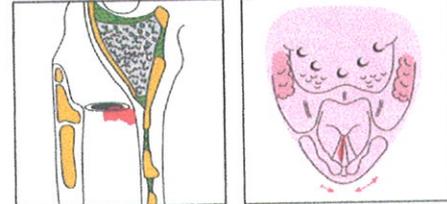
T1a Etage glottique



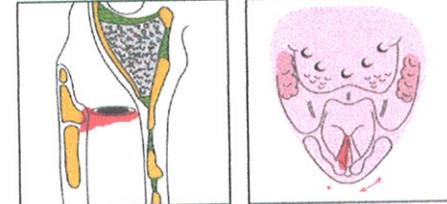
T1b Etage glottique



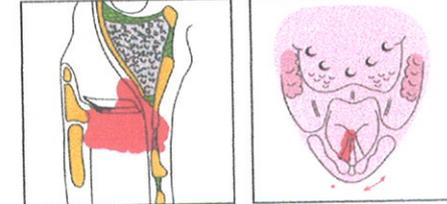
T2 Etage glottique



T3 Etage glottique



T4 Etage glottique



3. RAPPEL DES THERAPEUTIQUES

3.1. Chimiothérapie :

L'essor de la chimiothérapie dans les cancers pharyngo-laryngés débute dans les années 1980, coïncidant avec le début des bons résultats en terme de réponse tumorale. Le début des premiers essais de chimiothérapie en ORL remonte aux années 1960.

L'historique de la chimiothérapie en ORL a été répertorié par le professeur C. BEAUVILLAIN DE MONTREUIL lors d'une publication sur la chimiothérapie dans le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures en 1997. (5). Celui-ci est repris ci-dessous :

3.1.1. Historique de la chimiothérapie en ORL :

- début des années 1960, Cyclophosphamide (Endoxan®) en monochimiothérapie avec des résultats globalement décevants malgré quelques régressions tumorales spectaculaires plutôt itératives. (57).
- 1964 : Métoprexate associé à l'acide folinique (son antidote), principalement utilisé dans le cadre des récurrences, avec des résultats encourageants. (70).
- 1972 : Bléomycine apportant de faibles résultats. (69).
- puis développement de poly-chimiothérapies ressemblant aux poly-chimiothérapies utilisées pour les cancers pulmonaires, à base de Méthotrexate, Oncovin®, Velbe®, bléomycine, toujours avec de faibles résultats.
- début des années 1980 : apparition du Cisplatine puis utilisé avec le 5 Fluoro-Uracil, avec des perfusions continues 24 heures sur 24 : début des bonnes réponses tumorales.
- les voies d'évolutions actuelles sont représentées par de nouvelles chimiothérapies avec : Holoxan®, Taxotere® (Docetaxel), Taxol® (Paclitaxel), UFT (combinaison de Uracil + Tégafur). (16;32;35).

- les essais se font par ailleurs avec des radio-chimiothérapies concomitantes qui sont actuellement en cours de réalisation.

3.1.2. Types de chimiothérapie :

3.1.2.1. Chimiothérapie curative :

Elle a pour objectif la guérison du cancer. Pour les tumeurs pharyngo-laryngées il n'y a pas eu d'étude randomisée, pourtant malgré certains résultats intéressants, le taux de récurrence semble important avec des reprises chirurgicales souvent nécessaires. (48;80).

3.1.2.2. Chimiothérapie adjuvante :

Elle agirait en détruisant les micrométastases et les micro-reliquats tumoraux afin de réduire le taux de récurrence locale et de métastases.

Réalisée après le traitement locorégional, elle ne semble pas avoir fait la preuve de son utilité (26), même si l'on peut retrouver parfois de bons résultats en terme de survie. Des études randomisées sont actuellement en cours afin d'évaluer plus avant cette possibilité thérapeutique. (3).

3.1.2.3. Chimiothérapie d'induction (ou néo-adjuvante) :

Actuellement c'est la principale option thérapeutique avec l'association de sels de platine et de 5 Fluoro-Uracil utilisée dans le but d'une préservation laryngée devant les bons résultats obtenus en terme de réponse tumorale.

3.1.2.4. Chimiothérapie palliative :

Elle a pour but de contrôler une rechute ou une maladie métastatique sans, sauf rare exception, espérer la guérir.

3.1.2.5. Chimiothérapie concomitante :

Utilisée de manière synchrone à la radiothérapie, on peut y retrouver une amélioration en terme de survie (35), cette étude utilisant du Métoprexate.

La Mitomycine C, essayée dans ce cadre, n'a pas apporté de résultat intéressant.

Les essais plus récents associant sels de platine, 5 FU et radiothérapie, malgré une tolérance difficile, semblent encourageant en terme de contrôle local et peut-être en terme de survie. (17;62;76). Mais ces traitements restent lourds pour ces patients fragilisés par l'alcoolotabagisme. Pour autant, ils permettent tout de même de dégager les malades bon-répondeurs et de développer des protocoles de préservation laryngée dont les résultats prometteurs ne sont pas encore totalement analysés.

3.1.2.6. Chimiothérapie alternée :

L'alternance radio-chimiothérapie n'a pas pu donner de résultats intéressants en terme de survie globale, cela étant retrouvé dans une étude concernant des cancers inopérables. Cette possibilité thérapeutique demande à être étudiée plus avant. (60).

3.1.2.7. Voies de recherches : (5)

Les modificateurs du comportement biologique :

- l'interféron semble peu efficace et toxique en thérapeutique. (33;44).
- l'acide rétinoïque évalué dans un cadre préventif pour empêcher la transformation d'une lésion pré-cancéreuse ou pour prévenir l'apparition d'une seconde tumeur. (36;37).
- des travaux recherchent un lien entre la protéine P53 et le potentiel de réponse à la chimiothérapie des patients (recherche de facteurs prédictifs de chimiosensibilité). (18).

3.1.3. Complications et effets secondaires de la chimiothérapie :

Malgré l'utilisation de plus en plus fréquente d'anti-émétiques et de facteurs de croissance hématopoïétiques afin d'atténuer certains effets secondaires, ceux-ci persistent et peuvent compromettre la poursuite du protocole de chimiothérapie et mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Complications directes au niveau de la sphère ORL:

Elles résultent de l'effet cytotoxique de l'agent anti-mitotique utilisé. Sur le plan buccal :

- mucite (12;13;27;59), par diminution du taux de renouvellement de l'épithélium basal, causant un amincissement, une dénudation et une ulcération des tissus mous de la cavité buccale. La mucite se classe en plusieurs grades, les plus élevés étant le grade III avec présence d'ulcère et le grade IV qui correspond à une alimentation per os impossible.
- xérostomie (64), ou bouche sèche, par réduction du flux salivaire. Cette hyposialie peut être responsable de parodontite voire de décalcification de l'émail. Elle est transitoire, contrairement à la xérostomie post-radiothérapie.
- nutrition (7;27;28), perturbée via le potentiel émétisant des chimiothérapies et les mucites associées à des troubles masticatoires et des dysphagies, ainsi que des dysgueusies.

Sur le plan hématologique :

- neutropénie (infections virales, bactériennes, mycosiques).

A noter que lors des études on classifie différents stades de ces leucopénies avec principalement les stades PN2 correspondant à un nombre compris entre 1000 et 1500 de polynucléaires neutrophiles, le stade PN3 correspondant à 500 à 1000

polynucléaires neutrophiles et le stade PN4 lorsqu'il y a moins de 500 polynucléaires neutrophiles.

- thrombopénie (troubles de l'hémostase)

Autres troubles :

- cardiaque (angor, voire infarctus du myocarde)

- rénal, vésical, digestif, veineux, neurologique.

Pour les molécules utilisées le plus fréquemment : (5)

5 FU : toxicité muqueuse buccale, toxicité veineuse, toxicité hématologique et digestive modérée, problème cardiaque à type d'angor, voire d'infarctus du myocarde, rare, non dose-dépendant, qui impose l'arrêt du traitement. Il existe le syndrome mains-pieds qui correspond à une desquamation au niveau de ces deux extrémités.

C.D.D.P. (Cisplatine) : phénomènes émétiques prévenus par l'association d'anti-5-HT3 et de corticoïdes, toxicité rénale aiguë (nécessité d'hyperhydratation et de diurèse forcée), toxicité rénale chronique et neuropathie périphérique, ototoxicité (acouphènes, surdité de perception).(19)

Carboplatine : plus particulièrement toxicité hématologique avec thrombopénie.

3.2. Chirurgie :

Le traitement chirurgical du site tumoral s'est orienté progressivement vers une chirurgie moins mutilante, conservant les structures anatomiques indispensables aux fonctions physiologiques.

Le résultat cosmétique et fonctionnel est très supérieur. Il permet une réinsertion sociale des patients.

Le développement de nouvelles techniques de laryngectomies partielles (laryngectomies partielles supra-cricoïdiennes avec crico-hyoïdopexie ou crico-hyoïdo-épiglottopexie, laryngo-pharyngectomies supra-cricoïdiennes) et des procédés de reconstruction glottiques ont élargi les indications de la chirurgie conservatrice du larynx.

La chirurgie partielle laryngée a comme objectif de respecter les fonctions physiologiques essentielles : phonation, déglutition, respiration et toux, et de pratiquer une exérèse satisfaisante au plan carcinologique afin d'obtenir une survie identique à celle obtenue par une laryngectomie totale.

Le traitement chirurgical des aires ganglionnaires comprend deux types d'évidement :

- l'évidement ganglionnaire conservateur encore appelé évidement fonctionnel ou cellulo-adénectomie élargie. Il conserve les structures nobles du cou (muscle sterno-cleido-mastoïdien, veine jugulaire interne, racines nerveuses et nerf spinal).
- l'évidement radical non conservateur ne respecte pas ces structures et représente une chirurgie plus délabrante.

Le traitement chirurgical des aires ganglionnaires est systématiquement associé au traitement du site tumoral initial.

La chirurgie première a pour avantage une plus grande facilité d'intervention sur des tissus non-irradiés et des suites opératoires simplifiées. Par ailleurs, l'exérèse complète de la tumeur et des aires ganglionnaires permet d'obtenir leur caractérisation histologique précise.

Pourtant même partielle la chirurgie a des inconvénients avec des possibles troubles de la déglutition post-opératoire, des risques de pneumopathie l'inhalation, des dysphonies séquellaires, des douleurs résiduelles

Lors de chirurgie radicale les séquelles physiques et psychologiques sont évidemment très importantes, et doivent être prises en compte lors du choix thérapeutique.

3.3. Radiothérapie :

La radiothérapie peut être soit exclusive, soit secondaire en traitement complémentaire.

3.3.1. La radiothérapie exclusive :

Elle a pour avantage d'éviter en cas de succès une intervention mutilante. Elle conserve les fonctions physiologiques. De bons résultats sont possibles en cas de petites tumeurs non infiltrantes au niveau pharyngo-laryngé. Elle permet une chirurgie de rattrapage en cas d'échec.

A noter que cette radiothérapie est d'autant plus efficace que le degré de différenciation de la tumeur est faible.

Les inconvénients de cette radiothérapie exclusive :

- elle ne permet pas de connaître le degré d'envahissement d'éventuelles adénopathies métastatiques cervicales.
- la surveillance locale est difficile (récidives tumorales et/ou ganglionnaires difficiles à reconnaître sur un larynx et un cou remanié par l'irradiation).
- l'examen clinique est rendu difficile par les fibroses séquellaires.
- la stérilisation des tumeurs et des adénopathies reste difficile lorsqu'elles sont volumineuses.

3.3.2. La radiothérapie secondaire ou complémentaire :

Elle est soit post-opératoire soit post-chimiothérapie. Elle a pour but d'obtenir une stérilisation du site tumoral et des aires ganglionnaires par l'utilisation de doses dite prophylactiques.

3.3.3. Complications de la radiothérapie :

Dans le champ d'irradiation de type ORL il existe fréquemment une asialie à l'origine de troubles du goût, de mycose, d'altération de la denture et possibilité d'ostéoradionécrose mandibulaire.

La chirurgie de rattrapage en cas d'échec après irradiation est difficile en raison d'une fibrose post-radique.

Des problèmes cutanés peuvent survenir avec des brûlures qui dépendent des doses utilisées et de la radiosensibilité cutanée des patients.

Cette radiothérapie impose donc une bonne préparation au niveau de l'état bucco-dentaire et les altérations peuvent être prévenues par le port d'une gouttière fluorée.

3.3.4. Evolutions de la radiothérapie :

- L'hyperfractionnement permet de délivrer des doses tumeurs plus élevées tout en réduisant la durée totale du traitement. (29).
- Plusieurs essais ont montré une certaine supériorité de la radiothérapie accélérée sur la radiothérapie conventionnelle en matière de contrôle locorégional, dont l'étude EORTC 22 851. (38).

3.4. Indications thérapeutiques des cancers pharyngo-laryngés :

Il est bien sûr difficile de systématiser de manière absolue ces indications, chaque cas pouvant parfois être traité de différentes manières avec des résultats équivalents. Ce rappel est donc purement indicatif, rappelant de grandes lignes thérapeutiques.

3.4.1. Les cancers du larynx :

- les cancers de la corde vocale au stade T1 peuvent être traités soit par cordectomie au laser, soit par cordectomie chirurgicale, soit par radiothérapie exclusive.

Si la tumeur dépasse le tiers moyen de la corde vocale il pourra être réalisé une pharyngectomie fronto-latérale avec reconstruction glottique si la mobilité laryngée est normale.

- Les cancers avec une diminution de la mobilité cordale ou de stade T2 peuvent être traités par laryngectomie partielle, par exemple supra-cricoïdienne avec fermeture par crico-hyoïdo-épiglottopexie (CHEP).

- Les cancers du ventricule : les petites tumeurs T1 et T2 peuvent souvent être traitées par chirurgie partielle de type crico-hyoïdo-épiglottopexie suivie ou non de radiothérapie. Les cancers de stade T3 et T4 requièrent une laryngectomie totale éventuellement suivie de radiothérapie.

Les tumeurs du vestibule laryngé : les stades T1 et T2 seront traités le plus souvent pas des laryngectomies partielles (laryngectomie horizontale supra-glottique ou laryngectomie partielle supra-cricoïdienne), suivie ou non de radiothérapie. Un traitement radiothérapeutique exclusif peut aussi être réalisé. Au stade T3 et T4 il s'agit le plus souvent d'une laryngectomie totale éventuellement complétée de radiothérapie.

- Les cancers de stade T3 et T4 sont des cancers des trois étages du larynx. Le meilleur traitement est la laryngectomie totale complétée ou non par de la radiothérapie. L'autre option thérapeutique étant représentée par une chimiothérapie néo-adjuvante suivie soit de radiothérapie soit de chirurgie plus ou moins radiothérapie en fonction de la réponse tumorale à celle-ci.

- Les tumeurs de la sous-glottite : Indication systématique de laryngectomie totale complétée éventuellement de radiothérapie.

3.4.2. Les cancers de la margelle laryngée :

Les stades T1 et T2 vont pouvoir relever le plus souvent de chirurgie partielle,. Pour les tumeurs plus importantes, type T3 et T4, le traitement sera principalement une pharyngo-laryngectomie totale.

3.4.3. Les cancers de l'hypopharynx :

- les cancers du sinus piriforme : les tumeurs de stade T1 et T2 peuvent être traitées par chirurgie première partielle (hémi-laryngo-pharyngectomie supra-cricoïdienne, pharyngectomie partielle ou pharyngo-laryngectomie partielle supra-glottique selon le siège et les extensions de la tumeur) complétée éventuellement par de la radiothérapie, voire un traitement radiothérapeutique exclusif. Les cancers de type T3 et T4 relèvent habituellement d'une pharyngo-laryngectomie totale souvent complétée par la radiothérapie. Les volumineux cancers du sinus piriforme et de la région rétro-cricoïdienne étendus à la bouche oesophagienne nécessitent des chirurgies plus lourde avec laryngectomie totale circulaire avec rétablissement de la continuité digestive par transplant viscéral.
- Les cancers de la paroi pharyngée postérieure : de mauvais pronostic, les indications peuvent recourir soit à la chirurgie, la chimiothérapie ou la radiothérapie qui peuvent être associées.

4 - POPULATION D'ETUDE :PATIENTS AYANT UNE INDICATION DE LARYNGECTOMIE OU PHARYNGOLARYNGECTOMIE TOTALE

4.1 – Matériel et méthode

La population retenue pour cette étude doit avoir une indication initiale de laryngectomie totale ou pharyngo-laryngectomie totale. Etaient exclus les patients avec antécédent tumoral ORL, antécédent de radiothérapie cervicale, double localisation tumorale ou n'ayant pas eu d'endoscopie initiale avec preuve histologique de carcinome épidermoïde. Les patients métastatiques d'emblée (hormis sur le plan ganglionnaire) sont exclus de l'étude.

Il existe deux possibilité thérapeutiques pour ces patients :

- soit chirurgie première : il était réalisé une laryngectomie totale ou pharyngo-laryngectomie totale associée à un curage ganglionnaire cervical bilatéral, la radiothérapie post opératoire suivait le geste chirurgical.
- soit chimiothérapie d'induction dans le cadre d'une préservation laryngée, suivie de radiothérapie en cas de bonne réponse tumorale, soit de chirurgie en cas de mauvaise réponse tumorale.

(Tous les patients ont eu une panendoscopie avec biopsies systématiques sous anesthésie générale après trois cures de chimiothérapie qui permettait de classer la réponse tumorale. Les patients jugés bons répondeurs étaient traités par radiothérapie, alors que les patients mauvais répondeurs subissaient une chirurgie radicale conforme à l'indication initiale.)

Protocoles statistiques utilisés pour l'étude

Le logiciel informatique statistique utilisé est Statview.

Pour l'étude de survie , la méthodologie utilisée a été la méthodologie de Kaplan Meier et la différence de survie a été faite avec un test de Log Rank avec un seuil de signification à 0,05. Toutes les médianes de survie ont pour début la date de début de la maladie.

4.1.1 - Population étudiée et protocole

Il a été inclus 251 patients entre 1981 et 2001 se répartissant en deux bras :

- 127 patients ont eu une chirurgie radicale d'emblée, suivie de radiothérapie (50,6 %).
- 124 ont eu une chimiothérapie d'induction dans le cadre de la préservation laryngée (49,4 %).

La médiane de suivi est de 39,5 mois (0,5-238,8) pour le groupe chirurgie d'emblée et de 19,4 mois (1-178,4) pour le groupe chimiothérapie. (Les chimiothérapies d'induction étant d'apparition plus récente, leur suivi est moins long dans notre étude)

4.1.1.1 – Chimiothérapie d'induction

Entre 1981 et 2001, 124 patients atteints de cancers pharyngo-laryngés avec indication de chirurgie laryngée ou pharyngolaryngée totale ont eu une chimiothérapie d'induction.

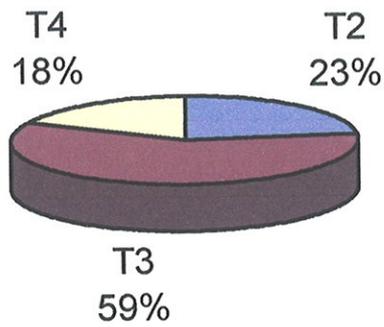
On retrouve :

- 97,6 % d'hommes pour 2,4 % de femmes
- l'âge moyen est de 53,97 ans (extrême de 31 à 72 ans)
- 53,3 % d'hypopharynx pour 46,7 % de larynx et margelle laryngée

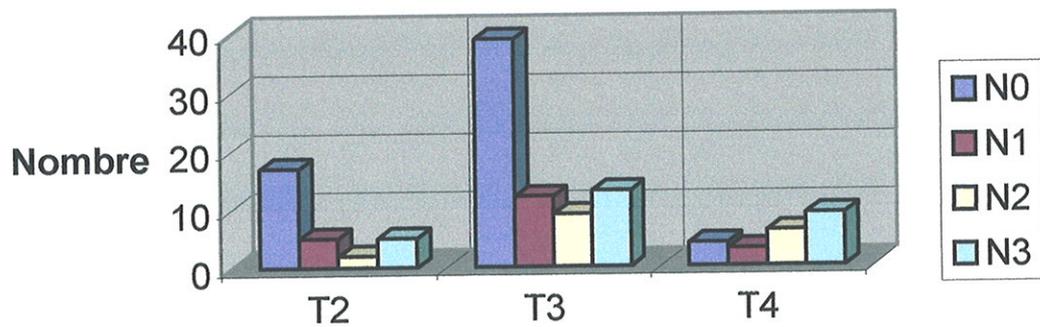
La répartition des stades tumoraux de ces tumeurs est décrite dans les tableaux suivants :

	T2	T3	T4	Total
N0	17	39	4	60
N1	5	12	3	20
N2	2	9	6	17
N3	5	13	9	27
Total	29	73	22	124

Répartition des T2, T3, T4 pour chimiothérapie d'induction



Répartition des stades tumoraux pour chimiothérapie d'induction



4.1.1.1.1 - Protocole de chimiothérapie

Chaque cure de chimiothérapie consistait en :

- Cystplatyl 100 mg/m² à J1

Perfusion intraveineuse de 4 heures dans 500 ml de sérum physiologique avec un protocole spécifique d'hydratation

- 5 Fluorouracile 5 000 mg/m² de J1 à J5

Perfusion intraveineuse continue par diffuseur dans du sérum glucosé à 5 %

L'intervalle entre chaque cure est de 21 jours (J1-J1 = 21)

La médiane du nombre de cure de chimiothérapie est de 3 cures (108 patients sur 124 ont eu trois cures de chimiothérapie), avec des extrêmes allant de une à huit cures de chimiothérapie.

Le nombre total de cures est de 363.

4.1.1.1.2 - Toxicité de la chimiothérapie :

Rappel de la toxicité de la chimiothérapie : elle est résumée dans la figure représentée dans la page suivante.

(Cela correspond à un exemple de fiche utilisée au CHU de Limoges, dans le cadre du suivi de la chimiothérapie)

SUIVI DE TOXICITE		TYPE DE CHIMIOETHERAPIE :			
DATE :	N° de CURE :	NOM :		Poids :	
PS (OMS)	0	1	2	3	4
Poids (kg) perte	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	Inf. à 5%	5-9.9%	10-19.9%	Sup. 20%	-----
Asthénie	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	Non	Légère	Modérée	Sévère	-----
Dyspnée	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	Non	EFR seul	Effort	Activités nles	Repos
Toxicité cutanée	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Desquamation	Non	Sèche	Humide	Humide confluyente	-----
Toxicité digestive	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anorexie	Non	Légère	Modérée	Sévère	-----
Mucite	Non	Ulcération, érythème, œdème non douloureux	Ulcération, érythème, œdème douloureux	Grade 1 + alimentation impossible	Nécrose et/ou nutrition parentérale requis
Nausées	Non	Ingestion raisonnable	Ingestion diminuée	Pas d'ingestion	-----
Vomissements	Non	1/24h	2-5/24h	6-10/24h	Sup. 10/24h
Diarrhées *	Abs.	2-3/j en +/Nle	4-6/j en +/Nle	7-9/j en +/Nle	Sup. 10 en +/Nle
Toxicité neuro- périphérique **	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	Abs.	Paresthésies inf. 8j sans dysfonction	Paresthésies, hypoesthésie 8- 14j	Paresthésies, hypoesthésie pouvant persister 21j sans dysfonct.	Paresthésies, hypoesthésie sup. 21j et/ou dysfonction
Toxicité auditive	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	Nle	Diminution asymptotique	Tintements	Hypoacousie corrigeable	Hypoacousie irréversible
Toxicité hémato.	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Leucocytes (10 ⁴ /L)	Sup. 4	3-3.9	2-2.9	1-1.9	Inf. 1
Plq (10 ⁴ /L)	Sup. 100	75-99	50-74	25-49	Inf. 25
Hb. (g/L)	Sup. 110	95-109	80-94	65-79	Inf. 65
PNN (10 ⁴ /L)	Sup. 2	1.5-1.9	1-1.4	0.5-0.9	Inf. 0.5
Lymphocytes (10 ⁴ /L)	Sup. 2	1.5-1.9	1-1.4	0.5-0.9	Inf. 0.5
Toxicité hépatique	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
P. alcalines	Nle	Inf. 2.5N	2.6-5N	5.1-20N	Sup. 20N
SGOP	Nle	Inf. 2.5N	2.6-5N	5.1-20N	Sup. 20N
SGPT	Nle	Inf. 2.5N	2.6-5N	5.1-20N	Sup. 20N
Bilirubine	Nle	-----	Inf. 1.5N	1.5-3N	Sup. 3N
Toxicité rénale	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Créat.	Nle	Inf. 1.5	1.5-3N	3.1-6N	Sup. 6N

Codification CTC (NCI Bethesda) * critères SWOG-NCI, ** peripheral neurotoxicity (modif. After Lévi & al.)

4.1.1.1.3 - Résultats en terme de toxicité dans notre étude :

Ces résultats sont rapportés par rapport au nombre de cures de chimiothérapie.

Il a été réalisé 363 cures.

- Neutropénie :
 - Grade 2 : 15/363 soit 4,1 % des cures
 - Grade 3 : 29/363 soit 7,9 % des cures
 - Grade 4 : 17/363 soit 4,7 % des cures
- Mucite :
 - Grade 3 : 28/363 soit 7,7 % des cures
 - Grade 4 : 12/363 soit 3,3 % des cures
- Fièvre : 26/363 soit 7,2 % des cures
- Infection : 15/363 soit 4,1 % des cures
- Néphrotoxicité : 8/363 soit 2,2 % des cures
- Toxicité neurologique : 5/363 soit 1,4 % des cures (il n'a été retrouvé que des grades 2)
- Ototoxicité : Grade 4 : 2/363 soit 0,5 % des cures
- Toxicité vasculaire : thrombose du site implantable 2/363 soit 0,5 % des cures
- Phlébite d'un membre supérieur : 3/363 soit 0,8 % des cures
- Infarctus du myocarde : 3/363 soit 0,8 % des cures

Il n'y a eu aucun décès toxique retrouvé dans cette étude.

Il n'a pas été possible d'établir si il existe un lien entre la survenue d'une neutropénie et la survenue d'une fièvre ou d'une infection.

Du fait du caractère rétrospectif de cette étude, certaines toxicités n'ont pu être graduées car non précisées dans les dossiers d'étude.

4.1.1.2 – Chirurgie première

Entre 1981 et 2001, 124 patients atteints de cancers pharyngo-laryngés avec indication de chirurgie laryngée ou pharyngolaryngée totale ont eu une chirurgie première.

On retrouve :

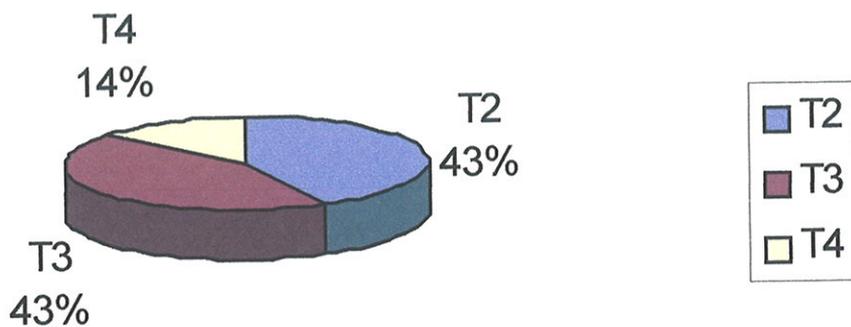
- 94,5 % d'hommes pour 5,5 % de femmes
- l'âge moyen est de 60,83 ans (extrêmes de 37 à 84 ans)
- 41 % d'hypopharynx pour 59 % de larynx et margelle laryngée

La répartition des stades tumoraux de ces tumeurs est décrite dans les tableaux suivants :

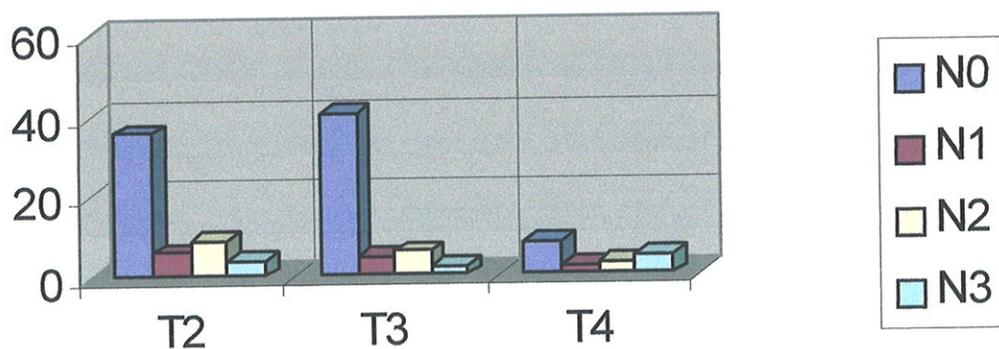
	T2	T3	T4	Total
N0	36	41	8	85
N1	6	5	2	13
N2	9	6	3	18
N3	4	2	5	11
Total	55	54	18	127

Le taux de patients T3 ou T4 quel que soient leur N et N2 ou N3 quel que soient leur T est de : 67 %

Répartition des T2, T3, T4 pour chirurgie d'emblée



Répartition des stades tumoraux pour chirurgie d'emblée



4.2 - Résultats

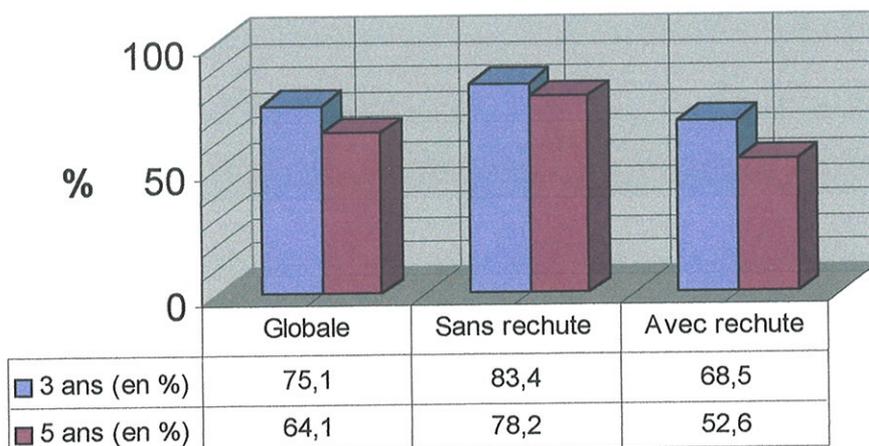
4.2.1 - Groupe chirurgie radicale première suivie de radiothérapie

- La survie des 127 patients est de 75,1 % à 3 ans et 64,1 % à 5 ans, avec une médiane de survie de 96 mois.
- La survie de ces patients sans rechute (72 patients : 56,7 %) est de 83,4 % à 3 ans, 78,2 % à 5 ans, la médiane de survie n'étant pas atteinte.
- La survie de ces patients en rechute (55 patients : 43,3 %) est de 68,5 % à 3 ans, 52,6 % à 5 ans. La médiane de survie de 65,5 mois.

L'analyse des rechutes retrouve :

- 9 patients en récurrence locale (16 %)
 - 22 patients font une deuxième localisation tumorale (40 %)
 - 24 patients font une métastase à distance (44 %)
(12 métastases pulmonaires, 4 métastases osseuses, 3 métastases hépatiques, 3 métastases cérébrales, 2 métastases cutanées)
- Le délai d'apparition moyen de la rechute est de 51,9 mois.

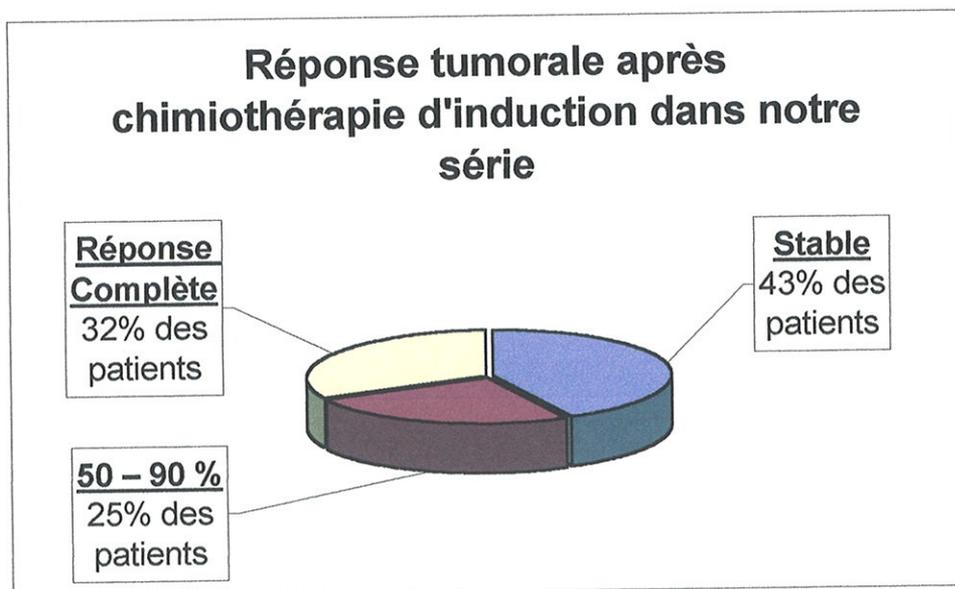
Survie du groupe Chirurgie + Radiothérapie



4.2.2 - Groupe chimiothérapie d'induction

Les réponses tumorales obtenues sur le T sont regroupées dans les tableaux suivants:

Réponse tumorale	Stable	Réponse partielle (50 – 90 %)	Réponse complète Clinique + Histologique
Nombre de patients	53	31	40
% de patients	42,7 %	25 %	32,3 %



Sur le plan des rechutes, on retrouve de manière globale :

Sur 124 chimiothérapie d'induction :

- 78 patients ne rechutent pas (63 % des patients)
 - 23 patients font une récurrence locale (19 %)
 - 3 patients font une deuxième localisation tumorale (2 %)
 - 20 patients font une métastase à distance (16 %)
- (18 métastases pulmonaires, 1 métastase osseuse et 1 métastase cérébrale)

Le délai moyen d'apparition de ces rechutes est de 21,3 mois

4.2.2.1 - Groupe des patients stérilisés cliniquement et histologiquement

Ils représentent donc 32,3 % des patients ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante (40 patients). Tous ont été traités par radiothérapie.

Les doses moyennes de radiothérapie sont :

de 59,5 Grays sur le T

de 52,6 Grays sur le N

la durée moyenne de la radiothérapie est de 44,8 jours.

Leur survie est de 62,2 % à 3 ans et 49,8 % à 5 ans, avec une médiane de survie à 57 mois.

Dans ce groupe :

-19 patients ont rechuté (47,5 %)

- 12 patients ont fait une récurrence locale
- 1 patient a fait une deuxième localisation tumorale
- 6 patients ont fait une métastase à distance
(5 métastases pulmonaires, 1 métastase cérébrale)

Le délai moyen d'apparition de ces rechutes est de 22,8 mois.

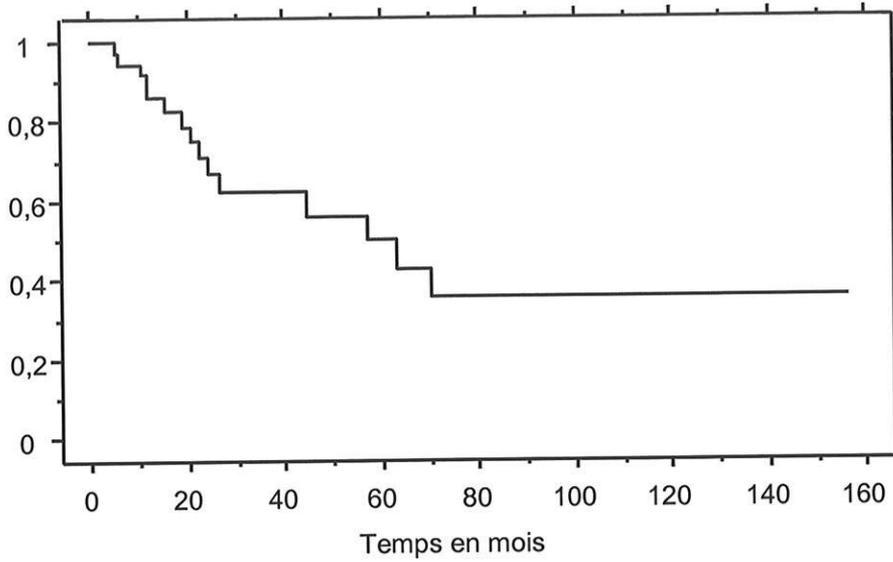
Leur survie à 3 ans est de 50% et à 5 ans est de 33,7%, avec une médiane de survie de 27 mois.

- 8 n'ont pas eu de traitement de rattrapage (médiane de survie de 22,6 mois)
- 7 ont eu de nouveau de la chimiothérapie (médiane : 24,6 mois)
- 4 ont eu une chirurgie de rattrapage (médiane de 57 mois).

- 21 n'ont pas rechuté (52,5 %) avec une survie de 88 % à 3 ans et à 5 ans, la médiane de survie n'étant pas atteinte.

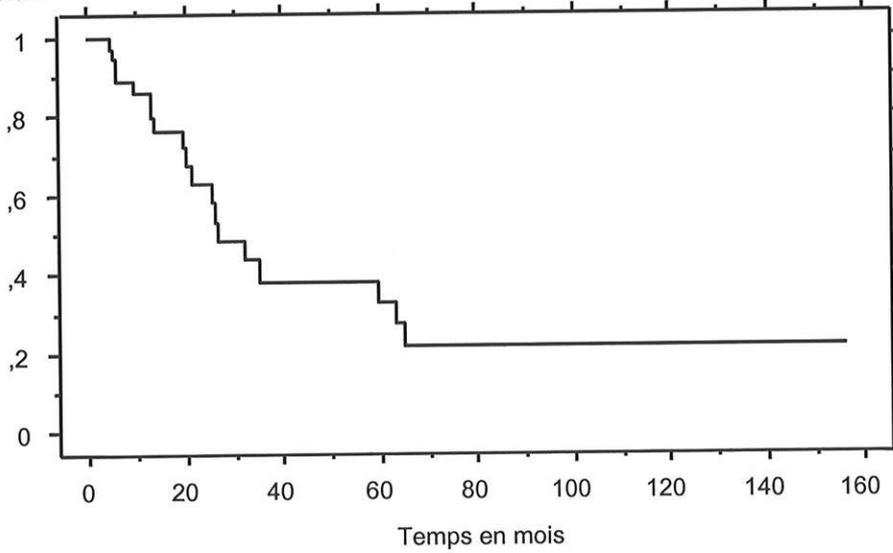
Survie globale des patients en réponse complète
clinique et histologique après chimiothérapie
d'induction

Survie
Cumulée



Survie sans rechute chez les répondeurs complets clinique
et histologique après chimiothérapie d'induction.

Survie
Cumulée



4.2.2.2 - Groupe de patients ayant eu une réponse partielle :

84 patients (67,7 %).

La survie est de 51,2 % à 3 ans, 43,6 % à 5 ans. La médiane de survie est de 38 mois.

4.2.2.2.1 - Premier sous groupe :le traitement secondaire est une chirurgie radicale

57,7 % de ces patients ont eu une chirurgie radicale secondaire. La survie est de 73,4 % à 3 ans et à 5 ans. La médiane de survie n'est pas atteinte.

25 % de ces patients rechuteront avec une survie à 3 ans de 0 %.

A noter que toutes les interventions réalisées en post-chimiothérapie d'induction ont été en limites saines. On retrouvait une exérèse en limite saine alors qu'en chirurgie première, il y a 84 % de limites saines et donc 16 % de limites envahies. L'étude de l'anatomo-pathologie retrouve lors de la chirurgie première 28,5 % de métastases ganglionnaires avec 14,4 % de rupture capsulaire ganglionnaire. En ce qui concerne la chirurgie secondaire post-chimiothérapie néoadjuvante, on retrouve 59 % de métastases ganglionnaires et 26,5 % de rupture capsulaire. Le groupe de patients ayant eu une chimiothérapie d'induction avait donc un taux d'envahissement ganglionnaire initial supérieur au groupe chirurgie d'emblée.

	Limites d'exérèse saines	Envahissement ganglionnaire	Rupture Capsulaire
Chirurgie D'emblée	84 %	28,5 %	14,4 %
Chirurgie Après CT	100 %	59 %	26,5 %

4.2.2.2.2 - Deuxième sous groupe : le traitement secondaire est une radiothérapie :

Ce groupe correspond aux patients qui ont eu une réponse tumorale objective favorable mais non complète (principalement des réponses tumorales jugées endoscopiquement entre 60 et 90 %, avec une moyenne de 71,5 %), mais aussi aux patients qui ont refusé la chirurgie après la chimiothérapie néoadjuvante.

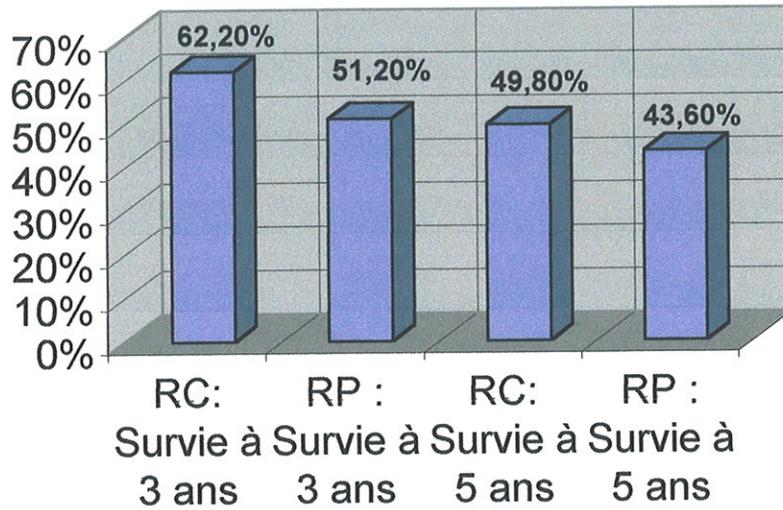
Ces patients ayant eu une radiothérapie comme traitement secondaire représentent 42,3 % des patients ayant eu une réponse partielle à la chimiothérapie néoadjuvante.

Leur survie est de 25,7 % à trois ans, de 21,4 % à 5 ans. La médiane de survie est de 18,3 mois.

45 % de ces patients vont rechuter avec une survie passant à 15 % à 3 ans et 0 % à 5 ans. La médiane de survie est de 15 mois.

55 % ne rechuteront pas. Leur survie à 3 ans et à 5 ans est de 37,4 %. La médiane de survie étant de 20 mois.

Survie pour notre série en fonction de leur réponse à la chimiothérapie d'induction (RC : Réponse Complète, RP : Réponse Partielle)



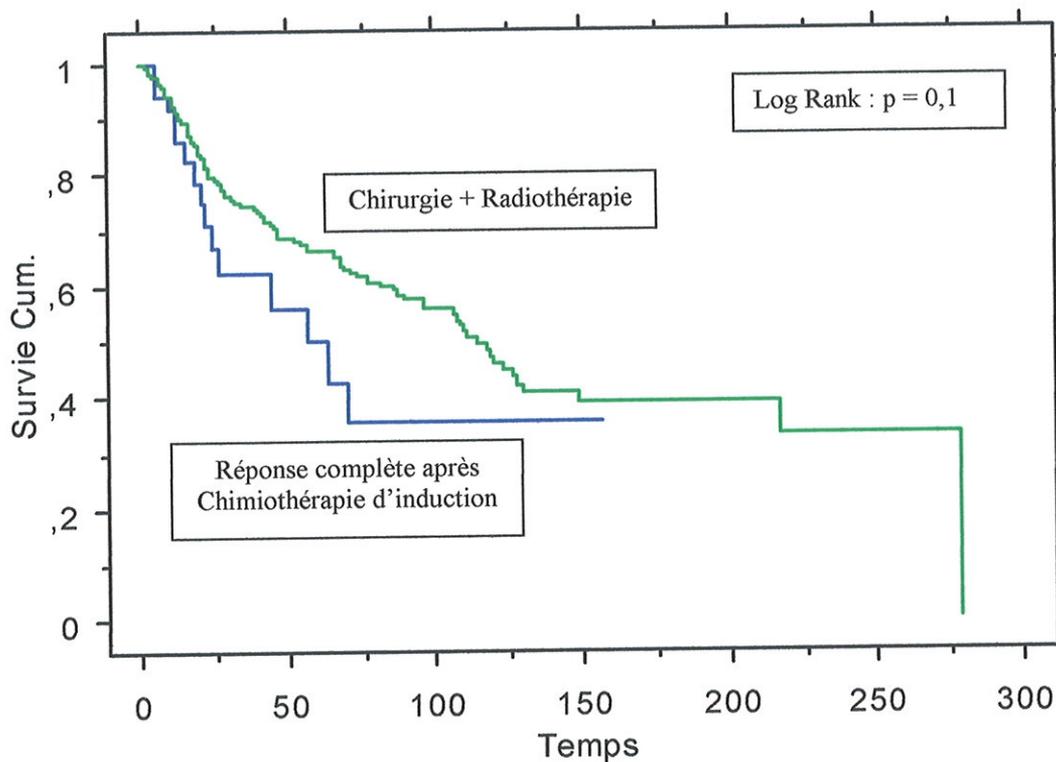
4.3 - Analyse des résultats

Dans notre étude :

Environ 33 % des patients sont en réponse complète clinique et histologique après chimiothérapie d'induction. Leur survie globale étant inférieure à celle des patients traités par chirurgie première (62,2 % contre 75,1 % à 3 ans), mais sans que cette différence soit significative statistiquement ($p= 0,1$)

A noter que dans le groupe chirurgie première, le taux de patients T3 ou T4 quel que soient leur N et N2 ou N3 quel que soient leur T est de : 67 % alors qu'il est de 82 % dans le groupe chimiothérapie d'induction. La population principale de ces deux groupes correspond à des cancers pharyngolaryngés et hypopharyngés évolués.

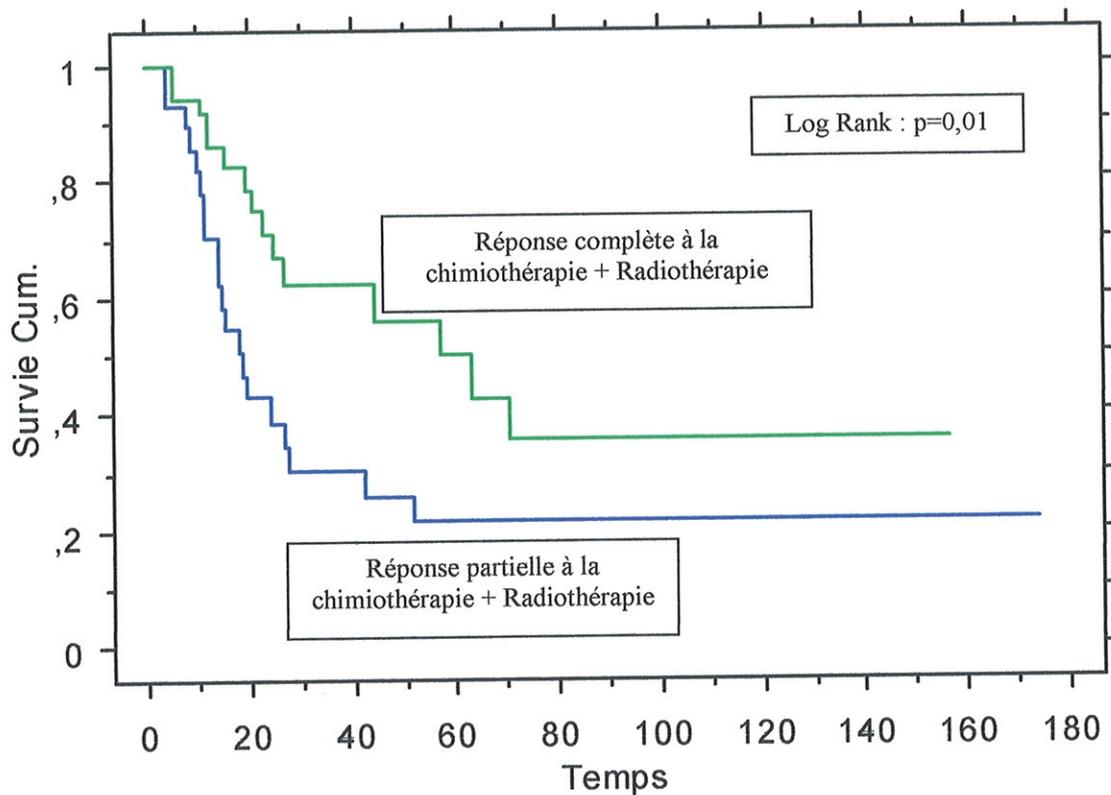
Différence de survie entre le groupe chirurgie première suivie de radiothérapie et le groupe rémission complète clinique et histologique après chimiothérapie d'induction



50 % d'entre eux rechutent dans un délai moyen de 22,8 mois, abaissant alors leur survie à 34 % à 5 ans.

Les patients en réponse partielle, ayant eu de la radiothérapie comme traitement secondaire ont eu une moins bonne survie que les patients en réponse complète (25,7 % contre 62,2 % à 3 ans). La différence de survie étant statistiquement significative. ($p=0,01$)

Différence de survie entre le groupe rémission complète clinique et histologique après chimiothérapie d'induction et le groupe réponse partielle après chimiothérapie d'induction, qui ont été traités par radiothérapie secondaire



Dans ce groupe, on retrouve 6 patients après une réponse incomplète après chimiothérapie néoadjuvante qui ont refusé la chirurgie, alors qu'ils l'avaient accepté initialement. Soit environ 5 % de patients qui ont changé d'attitude vis à vis de la chirurgie, après avoir été partiellement améliorés cliniquement (principalement sur le plan de la douleur, de la dyspnée et de la dysphonie) après chimiothérapie néoadjuvante.

Les patients ayant une mauvaise réponse à la chimiothérapie d'induction qui ont eu une chirurgie radicale secondaire (dans notre étude aucune laryngectomie partielle n'a été réalisée après chimiothérapie néoadjuvante, restant conforme à l'indication initiale) ont une survie comparable au groupe chirurgie radicale d'emblée (respectivement 73,4 % et 75,1 % à 3 ans). La chirurgie secondaire ne fait donc pas perdre de chance aux patients dans notre étude.

Sur le plan métastatique, on retrouve :

- dans le groupe chirurgie première, 19 % des patients font une métastase à distance
- dans le groupe chimiothérapie d'induction (tous patients confondus), 16 % des patients font une métastase à distance
- dans le groupe chimiothérapie d'induction avec réponse complète clinique et histologique, 15 % des patients font une métastase à distance

Bien que le taux de métastase à distance soit plus faible dans le groupe chimiothérapie d'induction, la différence ne peut être analysée sur le plan statistique en raison du trop faible échantillon de patients obtenus. De même, il n'est pas possible de corrélérer la mortalité de ces patients avec l'apparition d'une métastase à distance.

En ce qui concerne la préservation laryngée, elle est de 58,9 % initialement puis elle passe à 33,1 % après étude des rechutes.

Les patients en réponse complète clinique et histologique qui récidivent diminuent leur survie avec respectivement 50 et 33,7 % à 3 et 5 ans, alors que ceux qui ne récidivent pas ont une bonne survie avec 88 % à 3 et 5 ans.

Comme cela semble être retrouvé dans les différentes études concernant la chimiothérapie d'induction, la radiothérapie secondaire doit être réservée aux bons répondeurs à la chimiothérapie néoadjuvante.

4.4 – Organigramme de survie de notre série

(page suivante)

Cancers
pharyngolaryngés
évolués avec indication
de LT ou PLT.
251 patients.

Chimiothérapie d'induction
124 patients (49%)

Chirurgie radicale
suivie de
Radiothérapie.
127 patients (51%)

3 ans : 75,1%
5 ans : 64,1%
m : 96 mois

Réponse complète
40 patients(32,3%)

Radiothérapie

3 ans : 62,2%
5 ans : 49,8%
m : 57,1 mois

Réponse partielle
84 patients (67,7%)

3 ans : 51,2%
5 ans : 43,6%
m : 38 mois

Récidive
55 patients
(43,3%)

3 ans : 68,5%
5 ans : 52,6%
m : 65,5 mois

Sans récidive
72 patients
(56,7%)

3 ans : 83,4%
5 ans : 78,2%
m : non atteinte

Récidive 19 patients (47,5%)	Sans récidive 21 patients (52,5%)
3 ans : 50% 5 ans : 33,7% m : 27 mois	3 ans : 88% 5 ans : 88% m : NA
Traitement de rattrapage 8 pts : Rien (42%) 4 pts : Chir (21%) 7 pts : CT (37%)	

Radiothérapie
36 patients (43 %)

3 ans : 25,7 %
5 ans 21,5 %
m : 18,3 mois

Chirurgie radicale
48 patients (57 %)

3 ans : 73,4 %
5 ans : 73,4 %
m : non atteinte

Récidive
16 patients (45 %)

3 ans : 15 %
5 ans : 0 %
m : 15 mois

Récidive
10 patients (25 %)

3 ans : 0 %
m : 23,5 mois

Abréviations

3 ans : survie à 3 ans
5 ans : survie à 5 ans
m : médiane de survie
Chir : chirurgie
CT : chimiothérapie

4.5 - Revue de la littérature

Nous reprendrons ici de façon non exhaustive les principales études que l'on retrouve dans la littérature. Certaines étudient les cancers du larynx, d'autres les cancers du pharyngolarynx et d'autres, comme notre étude, de façon globale les tumeurs de l'hypopharynx et du larynx.

4.5.1 - Pour les tumeurs du larynx, nous citerons :

Les essais randomisés du Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study (79;86),

ont inclus 332 patients. Il est étudié la laryngectomie totale versus chimiothérapie d'induction (5 FU-CDDP) suivie pour les répondeurs de radiothérapie et pour les non répondeurs d'une laryngectomie totale puis radiothérapie. Il a été obtenu 66 % de taux de préservation laryngée à 4 ans. Les survies sont semblables dans les deux groupes et il est constaté moins de métastases dans le groupe chimiothérapie.

L'essai du GETTEC (Groupe d'Etudes des Tumeurs de la tête et du cou (40)

réalisé à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) et au CHU de Limoges, concerne les cancers endolaryngés incluant 104 patients. Le même protocole est appliqué, à savoir chimiothérapie d'induction et radiothérapie en cas de bonnes réponses. Les patients sont inclus entre 1985 et 1995. La survie globale est de 76 % à 3 ans et 69 % à 5 ans, avec un taux de préservation laryngée de 36 %. La fixité aryénoïdienne avant chimiothérapie a été retrouvée comme facteur pronostic négatif (66 % et 55 % de survie à 3 ans et 5 ans contre 85 % et 82 %), échecs locorégionaux plus fréquents (33 % contre 15 %), préservation laryngée plus faible (18 % contre 51 %). Au total la préservation laryngée globale est de 36 %.

Lacourreye, (47), inclut entre 1982 et 1991, 94 patients atteints de T2 à point de départ glottique avec chimiothérapie néoadjuvante puis traitement secondaire par radiothérapie ou chirurgie partielle ou chimiothérapie exclusive. Le taux de réponse clinique complète est de 32,9 %. 30 % des patients opérés secondairement avaient une régression histologique complète. Le taux d'échec global varie de 33,3 % après chimiothérapie exclusive à 25 % pour le groupe chimiothérapie plus radiothérapie, et à 3,7 % après chimiothérapie + chirurgie partielle. A noter qu'après rattrapage des échecs locaux, le taux de préservation laryngée global est de 97,8 %.

Une autre étude réalisée par D. Brasnu et coll (10) sur 149 patients ayant une indication de laryngectomie totale, a permis de modifier cette indication thérapeutique après chimiothérapie néoadjuvante dans 37,6 % des cas, soit par chimiothérapie prolongée (26,8 %), par radiothérapie complémentaire (25 %), mais aussi par laryngectomie partielle (41 %). La survie est augmentée pour ces patients traités par chirurgie partielle par rapport à ceux traités par chimiothérapie prolongée et par radiothérapie. Cela permet donc de penser à une possible régression du geste chirurgical initialement prévu, permis par la chimiothérapie néoadjuvante.

4.5.2 - Pour les cancers de l'hypopharynx, nous citerons :

L'essai EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)(52)

rapporté par Lefèvre en 1996. Cette étude débute en 1990 et opte pour le même type de comparaison thérapeutique, de manière randomisée, pour les cancers de l'hypopharynx sur 202 patients. Il n'est pas retrouvé de différence significative de survie globale. Par contre la médiane de survie est plus longue dans le groupe

chimiothérapie (44 mois contre 25 mois) grâce à un retard d'apparition des métastases. Les survies avec un larynx préservé à 3 ans et à 5 ans sont de 42 % et de 35 %. Le taux de réponse complète à la chimiothérapie d'induction est de 54 %.

C. Beauvillain de Montreuil (4) sur une étude entre 1985 et 1989 incluant 92 patients T3- T4 hypopharyngées accessibles initialement à la chirurgie :

Ces patients sont traités soit par chimiothérapie d'induction (5 FU-CDDP) puis radiothérapie, soit par chimiothérapie d'induction et pharyngo-laryngectomie totale et radiothérapie (les patients étant randomisés avant le début de la chimiothérapie). On retrouve une meilleure survie dans le groupe chirurgie et radiothérapie post-chimiothérapie (survie à 5 ans de 37 % contre 19 %, médiane de survie de 40 mois contre 20 mois), avec de meilleurs résultats en terme de contrôle local à 5 ans (63 % contre 39 %).

Cela pose donc le problème du choix du traitement secondaire après chimiothérapie néo-adjuvante, qui ne doit donc peut-être pas toujours aller systématiquement vers la préservation laryngée. Cette étude retrouve en effet un meilleur résultat en terme de contrôle local et de survie dans la chirurgie avec radiothérapie post-chimiothérapie néo-adjuvante par rapport à la radiothérapie post-chimiothérapie néoadjuvante.

4.5.3 - Pour les études globales du pharynx et du larynx, nous citerons :

Depondt et Gehanno (22) présentent une étude prospective randomisée multicentrique en 1992 sur 219 patients, répartis entre traitement locorégional seul ou chimiothérapie néoadjuvante suivie de traitement locorégional. Le taux de réponse complète est de 31 %, alors qu'une réponse objective est observée dans 61 % des cas. Le taux de récurrences ganglionnaires est significativement plus élevé dans le groupe chimiothérapie alors que les métastases à distance et les secondes localisations étaient identiques dans les deux groupes. Cette étude est complétée dans le temps incluant 324 patients dont 115 localisations pharyngo-laryngées qui ont un taux de réponse complète de 34 %. Les survies globales restent similaires dans les deux groupes et il est obtenu une survie sans rechute à 4 ans de 33 % et 30 % respectivement dans les groupes chimiothérapie plus traitement locorégional et traitement locorégional seul. Les récurrences locorégionales sont de 35 % dans le groupe chimiothérapie contre 25 % dans l'autre groupe.

Pecordani et Pessey réalisent une étude rétrospective sur 293 patients en 1996.(63) La survie globale n'est là encore pas réduite par la chimiothérapie néoadjuvante. La préservation laryngée est de 20,8 % pour les localisations tumorales laryngées et de 30 % dans les hypopharynx. A noter que la survie des patients répondeurs complets est augmentée par rapport à celle des non répondeurs. L'analyse de leurs résultats leur indiquait de réserver la chimiothérapie néoadjuvante pour les tumeurs classées T3 pharyngolaryngées.

Sarini et Lefebvre (72) incluent 108 cancers laryngés et hypopharyngés en 1986 et 1995. La préservation laryngée est d'environ 55 %. La survie globale est de 49,6 % à 3 ans, 35,3 % à 5 ans. Les facteurs retrouvés influençant la survie sont: le T, le taux de réponse à la chimiothérapie, la rupture capsulaire ganglionnaire.

Une étude du M.D. Anderson Cancer Center, à Houston (14;73) entre 1986 et 1991 regroupe 55 cancers laryngés ou hypopharyngés avec des taux de réponses complètes de 38 %, de survie globale de 63 % à 2 ans, de préservation laryngée de 67 %. Les récurrences locales sont plus fréquentes dans le groupe chimiothérapie avec préservation laryngée obtenue que dans le groupe chirurgie alors que le taux de métastase à distance est plus élevé dans le groupe chirurgie.

Demard F. et coll. (20) incluent 238 patients entre 1983 et 1987, dont 88 patients atteints de cancer pharyngo-laryngé avec un taux de réponse complète de 51,1 % pour les larynx et 53,8 % pour les hypopharynx. A 2 ans la survie des répondeurs complets est de 93 % pour les larynx et 69 % pour les hypopharynx, contre 65,6 % et 40 % pour les patients non répondeurs de même localisation.

La méta-analyse réalisée à l'Institut Gustave Roussy, à Villejuif (8;9;67) compile plus de 70 essais cliniques randomisés, regroupant plus de 10000 patients atteints de cancers des voies aérodigestives supérieures. Une partie étudie une préservation laryngée en comparant chirurgie plus radiothérapie avec chimiothérapie néoadjuvante plus radiothérapie si patients répondeurs ou chimiothérapie néoadjuvante plus chirurgie plus radiothérapie si patients non répondeurs, à propos de 602 patients. Il est retrouvé un faible effet négatif en terme de survie pour le bras chimiothérapie néoadjuvante mais qui n'est pas significatif statistiquement. (hazard ratio of death de 1,19 (0,97-1,46) en défaveur du bras chimiothérapie néoadjuvante)

Il existe de nombreux autres essais cliniques randomisés ou rétrospectifs étudiant la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers pharyngo-laryngés retrouvant le même type de résultats avec une certaine variabilité suivant les groupes de patients étudiés et les thérapeutiques employées. (1;11;21;25;30-31;39;41;43;45-46;49;51;53-56;58;62;65-66;77;81-85)

5 – DISCUSSION

La prise en charge des cancers du pharyngo-larynx et du larynx évolués doit utiliser la chimiothérapie d'induction dans un but de préservation d'organe. Celle-ci, ne doit pas se faire au détriment d'une perte de chance de survie pour le patient.

De même que de nombreuses études rétrospectives et randomisées analysant la chimiothérapie d'induction, notre étude montre que le groupe chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie, en cas de réponse tumorale complète clinique et histologique, a une survie comparable au groupe chirurgie première suivie de radiothérapie. Dans notre étude, les métastases à distance sont légèrement moins nombreuses dans le bras chimiothérapie, sans que l'on puisse conclure sur le plan statistique.

Nous retrouvons de moins bons résultats en terme de survie (25,7 % à 3 ans) pour les patients répondeurs partiels qui sont traités par radiothérapie secondaire, avec une perte d'environ 30 % de survie à 3 ans, par rapport aux patients ayant une chirurgie soit radicale d'emblée soit secondaire suivant le protocole prévu. (La chirurgie secondaire après chimiothérapie d'induction, correspondant à une chirurgie « retardée », ne faisant pas perdre de chance de survie aux patients dans notre étude)

La chimiothérapie d'induction permet un taux de préservation initiale d'organe dans notre étude de 58,9 %. L'analyse des récurrences fait malheureusement baisser ce chiffre à 33,1 %.

Notre délai moyen de survenue des récurrences après chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie après réponse complète clinique et histologique, est dans notre étude de 22,8 mois. Ce délai peut faire parler de "préservation laryngée temporaire", qui serait à privilégier pour le patient, si elle ne s'accompagne pas de baisse de la survie pour ce groupe.

L'analyse de la survie de ces patients qui devrait être comparée aux patients opérés d'emblée n'est pas réalisable dans notre étude en raison d'un trop faible échantillon pour avoir une valeur statistique fiable.

Environ 5 % des patients de notre étude ont refusé la chirurgie, alors qu'il l'acceptait initialement, après leur chimiothérapie néoadjuvante, malgré une réponse tumorale insuffisante. Ces patients refusent la chirurgie après avoir obtenu un bénéfice clinique de la chimiothérapie (amélioration d'une dysphagie, d'une dyspnée, d'une douleur) sans que celui-ci ne soit malheureusement corrélé à une réponse tumorale complète.

6 – CONCLUSION

Au total, il semble donc légitime aux vues de la littérature et des résultats de notre étude, d'inclure les patients atteints de cancers pharyngo-laryngés et laryngés évolués dans des protocoles de préservation laryngée. Car ceux-ci permettent de bons résultats pour les patients, sans baisse de survie.

Néanmoins, cela ne peut être réalisé qu'avec une bonne compliance du patient, qui s'il s'échappe du protocole thérapeutique, aboutit à de mauvais résultats en terme de préservation laryngée et de survie, comme nous l'avons retrouvé dans notre étude.

7 – PERSPECTIVES D'AVENIR

Dans une stratégie de préservation laryngée, la chimiothérapie néoadjuvante pose donc le problème de la sélection des patients : sélection des patients potentiellement bon répondeurs à la chimiothérapie et qui pourraient bénéficier de radiothérapie.

L'existence de facteurs prédictifs fiables prédisant une bonne réponse à la chimiothérapie permettrait de limiter les traitements d'induction ne donnant pas de bons résultats et de proposer une laryngectomie ou une pharyngolaryngectomie totale d'emblée pour les patients annoncés comme non répondeurs.

Le statut génétique codant pour la protéine p53 sur les biopsies tumorales pourrait constituer un élément prédictif intéressant. (24;75;78) Les mutations du gène codant pour la protéine p53 semblant superposable aux bonnes réponses à la chimiothérapie associant 5 FU et sels de platine. La perspective d'utiliser dans l'avenir ce marqueur non encore réalisé en routine, est une piste pour apporter une solution à la sélection initiale des patients.

Dans le même but, d'autres études en cours portent sur l'activité NF-Kappa B et ses rapports avec la radiosensibilité(23)

Par ailleurs, les voies d'amélioration de l'efficacité de la chimiothérapie sont en cours d'essai avec de nouvelles molécules (U.F.T. : association d'Uracil et de Tégafur (16;32;34), Taxanes, Paclitaxel et Docetaxel (2;42;61). La chimioradiothérapie concomitante pourrait être porteuse d'espoir avec un bénéfice sur le contrôle local et la survie, mais ces traitements sont particulièrement lourds pour ces patients ORL souvent fragilisés par l'alcoolotabagisme (6).

D'autres essais sont en cours afin d'essayer de maintenir plus longtemps une bonne réponse à la chimiothérapie d'induction, avec des molécules comme les anti Cox2 et les anti REGF.

L'imagerie moderne pourra peut être aussi permettre d'évaluer plus précisément et plus rapidement la réponse tumorale à la chimiothérapie d'induction, comme le PET Scanner qui permettrait d'envisager de quantifier une réponse tumorale rapide.

8 - BIBLIOGRAPHIE

1	<p>ADELSTEIN D.J. Induction chemotherapy in head and neck cancer. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 1999 Aug ; 13 (4) : 689-98, V-VI</p>
2	<p>AGELAKI S., BANIA., KOUROUSSIS C., et Al Vinorelbine-based regimens as salvage treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer : two parallel multicenter phase II trials. Oncology 2001 ; 60 (3) : 235-41</p>
3	<p>AMREIN P.C., COLECCHI Ch., FINKELSTEIN D.M., FABIAN R.L. Hematology-Oncology Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts. Adjuvant chemotherapy in advanced head and neck cancer. Oncologist 1997 ; 2 (3) : 135-141</p>
4	<p>BEAUVILLAIN DE MONTREUIL C., MAHE M., BOUDIN S., PEUVREL P., BERGEROT P., RIVIERE A., VIGNOUD J., DERAUCOURT D., WESOLUCH M. Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. Laryngoscope 1997 May ; 107 (5) : 648-53</p>
5	<p>BEAUVILLAIN DE MONTREUIL C., PEUVREL P., ROLLAND F., VIGNOUL J. Chimiothérapie dans le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures (lymphome malin exclu). Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Oto-Rhino-Laryngologie, 20-901-F-10, 1997, 8p</p>
6	<p>BENSADOUN R.J., ETIENNE M.C., DASONVILLE O., et Al Concomitant b-i-d radiotherapy and chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in unresectable squamous cell carcinoma of the pharynx : clinical and pharmacological data of French multicenter phase II study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998 ; 42 : 237-242</p>
7	<p>BOROWSKI B. Les soins buccodentaires du malade cancéreux. Paris : Masson, 1985</p>
8	<p>BOURHIS J., CALAIS G., ESCHWEGE F. Chemoradiotherapy of carcinoma of the upper aerodigestive tract. Cancer radiother 1998 Dec ; 2 (6) : 679-88</p>
9	<p>BOURHIS J., PIGNON J.P. Meta-analyses in head and neck squamous cell carcinoma. What is the role of chemotherapy ? Hematol. Oncol. Clin. North Am. 1999 Aug ; 13 (4) : 769-75 VII</p>
10	<p>BRASNU D., LACOURREYE O., CHABARDES E., BASSOT V., MENARD D., LACOURREYE H. Chirurgie conservatrice du larynx comme alternative à la laryngectomie totale après chimiothérapie néoadjuvante. Ann. Otolaryngol. Chir Cervicofac., Paris, 1993 ; 110 : 129-133</p>

11	BRUNIN F., RODRIGUEZ J., JAULERRY C., et Al Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced head and neck tumors. Results of two randomised therapeutic trials conducted at the Institut Curie on 208 patients. Bull Cancer 1992 ; 79 (9) : 893-904.
12	CARL W. Oral complication of local and systemic cancer treatment. Jpn J Clin. Oncol. 1995 ; 7 : 320-4
13	CARL W., EMRICH L.S. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy : a study of 98 patients. J. Prosthet. Dent. 1991 ; 60 : 361-9
14	CLAYMAN G.L., WEBER R.S., GUILLAMONDEGUI O., BYERS R.M., WOLF P.F. et Al Laryngeal preservation for advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1995 feb ; 121 (2) : 219-23
15	COLEVAS A.D. Head and neck oncology program, futures directions in the treatment of squamous cell carcinoma of head and neck : the role of UFT. Dana-Farber (Partner Lancer Care, Boston, Massachusetts, U.S.A.) Oncology (Huntingt) 1997 sep. ; 11 (9 suppl. 10) : 86-9
16	COLEVAS A.D. Future directions in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck : the role of UFT. Oncology (Huntingt) 1997 Sep ; 11 (9 suppl. 10) : 86-9
17	CRISPINO S., TANCINI G., COLOMBO A. Concomitant carcoplatin 5FU and radiotherapy in advanced recurrent head and neck squamous cell carcinoma. Proc ASCO 1992 ; 11 : 789
18	DASSONVILLE O., FORMANTEAU J.L., FRANCOVAL M., BENSADOUN R.J., SANTINI J., CASTILLO L et al. Le récepteur d'EGF : facteur pronostique dans les cancers épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures ; réactualisation à partir de 265 patients. 29 ^{ème} congrès de la Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale. Paris 1996.
19	DEGAARDIN M., NGUYEN K.T., CARLIER D. et Al. Etude comparative de l'ototoxicité du cisplatine et de l'oxaliplatine chez les patients ayant un carcinome épidermoïde des VADS. JFORL 1997 ; 46-5 ; 292-295
20	DEMARD F., CHAUVEL P., SANTINI J., VALLICIONI J., THYSS A., SCHEIDER M. Reponse to chemotherapy as justification for modification of the therapeutic strategy for pharyngolaryngeal carcinomas. Head Neck 1990 May-Jun ; 12 (3) : 225-31
21	DEMARD F., SANTINI J., VALLICIONI J., CHAVEL P., SCHNEIDER M. Résultat de l'association platine-5-FU dans le traitement initial des cancers ORL. 1 ^{er} congrès européen d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. Paris, 1998.
22	DEPOND J., GEHANNO P., MARTIN M. LELIEVRE G., GUERRIER B., PEYTAL C., SCHOTT H., PELLAC-COSSET B. Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin/5 Fluorouracil in head and neck cancer. Oncology 1993 Nov;50 Suppl 2:23-7

23	DIDELOT C., BARBERI-HEYOB M., BIANCHI A., et Al Constitutive NF-Kappa B activity influences basal apoptosis and radiosensitivity of head and neck carcinoma cell lines. Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys. 2001 Dec 1 ; 51 (5) : 1354-60
24	DIDELOT C., MIRGOLET J.F., BARBERI-HEYOB et Al Radiation could induce p53-independant and cell cycle unrelated apoptosis in 5-Fluorouracil radiosensitized head and neck carcinoma cells. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2002 Jul ; 80 (7) : 638-43
25	DIMERY I.W., HONG W.K. Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. J. Natl. Cancer Inst. 1993 Jan ; 85 (2) : 95-111
26	DOMENGE C., MARANDAS P. DOUILLAUD J.Y. Post chirurgical adjuvant chemotherapy in extracapsular spread, invaded lymph mode (N+R+) of epidermoid carcinoma of the head and neck. A radomized multicentric trial [abstract 922] Proc ECCO 1987 ; 4 : 242
27	DREIZEN S. Oral complications of cancer therapies. Description and incidence of oral complications. NCO Monograph, 1990 ; 11-5
28	DREIZEN S., Mc CREDIE K.B., KEATING M.J., ANDERSON B.S. Nutritional deficiencies in patients receiving cancer chemotherapy. Postgrad Med. 1990 ; 87 : 163-7, 170
29	EISBRUCH A., THORNTON A.F. URBA S. et Al Chemotherapy followed by accelerated fractionated radiation for larynx preservation in patients with advanced laryngeal cancer. J. Clin. Oncol. 1996 ; 14 : 2322-2330
30	FORASTIERE A., BERKEY B., MOSHE M. et Al Phase III trial to preserve the larynx : induction chemotherapy and radiotherapy versus concomitant chemotherapy versus radiotherapy alone, Intergroup trial R91-11. Pro ASCO 2001 - 4
31	FOUNTZILAS G., KOSMIDIS P., ZAMBOGLOU N., et Al Does substitution of surgery with induction chemotherapy preserve organ function in inoperable head and neck cancer ? A retrospective analysis of 73 cases. J. Chemother. 1994 Aug ; 6 (4) : 272-8
32	FUJII M., OHNO Y., TOKUMARU Y., IMANISHI Y., KANKE M., TOMITA T., YAMASHITA T. UFT plus carboplatin for head and neck cancer. Department of otolaryngology, Head and neck surgery, Keio University, School of medicine, Tokyo, Japan. Oncology (Hunfingt) 2000 oct. ; 14 (10 suppl. 9) : 72-5
33	GOLDSTEIN D., LASZLO J. Interferon therapy in cancer – from imaginors to interferon. Cancer Res 1986 ; 46 : 4315-4329

34	GONZALES-LAMBA J.L., GARCIA-CARBONERO I., SASTRE-VALERA J., PEREZ-SEGURA P., DIAZ-RUBIO E. Neoadjuvant therapy with cisplatin/fluorouracil vs cisplatin/UFT in locally advanced squamous cell head and neck cancer. Division of medical oncology, Hospital Universitario San Carlos, universidad complutense, Madrid, Spain. Oncology (Hunfingt) 1997 sep. ; 11 (9 suppl. 10) : 90-7
35	GUPTA N.K., POINTON R.C., WILKINSON P.M. A randomised clinical trial to contrast radiotherapy with radiotherapy and methotrexate given synchronously in head and neck cancer. Clin. Radiol. 1987 ; 38 : 575-581
36	HONG W.K., ENDICOTT J., ITRI L.M. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. N. Engl. J. Med. 1986 ; 315 : 1501-1505
37	HONG W.K., LIPPMAN S.M., ITRI L.M. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. N. Engl. J. Med. 1990 ; 323 : 795-801
38	HORIOT J.C., BONTEMPS P., VAN DEN BOGAERT W. et Al Accelerated fractionation (EF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers : results of the EORTC 22851 randomized trial.
39	JACOBS C., MAKUCH R. Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with respectable head and neck squamous cell carcinoma. J. Clin. Oncol. 1990 May ; 8 (5) : 838-47
40	JANOT F., RHEIN B., KOKA V.N., WIBOULT P., DOMENGE C., BESSEDE J.P., MARANDAS P., SCHWAAB G., LUBOINSKI B. Laryngeal preservation with induction chemotherapy. Experience of two gettec centers, between 1985 and 1995. Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac. 2002 Feb ; 119 (1) : 12-20
41	KARP D.D, VAUGHAN C.W., CARTER R., et Al Larynx preservation using induction chemotherapy plus radiation as an alternative to laryngectomy in advanced head and neck cancer. A long term follow-up report. Am. J. Clin. Oncol. 1991 Aug ; 14 (4) : 273-9
42	KIM K.B, KHURI F.R., SHIN D.M. Recent advances in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck. Expert Rev. Anticancer Ther. 2001 Jun ; 1 (1) : 99-110
43	KOHNO N., IKARI T., KAWAIDA M. et Al Survival results of neoadjuvant chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Jpn J. Clin. Oncol. 2000 Jun ; 30 (6) : 253-8
44	KOVACH J.S. Current status of recombinant interferon in cancer therapy. Cancer 1987 ; 59 : 633-674
45	LACAU-SAINT-GUILY J., BRASNU D. BASSOT V., CHEVALIER H., JACQUILLAT C., LACCOURREYE H. Chimiothérapie d'induction dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. Analyse de la réponse tumorale chez 176 patients. Presse Med. 1985 ; 14 : 1313-1316

46	LACOURREYE H., BASSOT V., LACAU-SAINT-GUILY J., BRASNU D., MENARD M., DONNADIEU S., JACQUILLAT C.L. Résultats préliminaires du protocole : Cisplatyl, 5 Fluorouracil, Belomycine (CFB). Ann. Otolaryngol. Paris 1985 ; 102 : 1-6
47	LACOURREYE O., BASSOT V., NARDO Ph., JOUFFRE V., BRASNU D., LACOURREYE H. Chimiothérapie cisplatine fluoro-uracil dans les carcinomes épidermoïdes à point de départ glottique classés T2. Ann. Otolaryngol. Chir Cervicofac., Paris 1994 ; 111 : 281-291
48	LACOURREYE O., BRASNU D., BASSOT V., MENARD M., KHAYAT D., LACOURREYE H. Cisplatin-fluorouracil exclusive chemotherapy for T1-T3 N0 glottic squamous cell carcinoma complete clinical reponder : five years result. J. Clin. Oncol. 1996 ; 8 : 2331-2336
49	LACOURREYE O., DIAZ E.M., BASSOT V., et Al A multinodal strategy for the treatment of patients with T2 invasive squamous cell carcinoma of the glottis. Cancer 1999 ; 85 : 40-6
50	LEFEBVRE J.L. Larynx preservation : the discussion is not closed. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1998 Mar ; 113 (3 pt 1) : 389-93
51	LEFEBVRE J.L., CATIMEL, DE FORNI Mémento de stadification des principales pathologies ORL
52	LEFEBVRE J.L., 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. J. Natl. Cancer Inst. 1996 jul 3 ; 88 (13) : 855-6
53	LEFEBVRE J.L., WOLF G., LUBOINSKI B., BOURHIS J., et Al Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer : larynx preservation using neoadjuvant chemotherapy in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. Proc ASCO 1998 ; 17 : (Abstr. 1473)
54	LEON X., QUER M., ORUS C., DE DIOS E., RECHER K. Treatment of neck nodes after induction chemotherapy in patients with primary advanced tumours. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2000 Nov ; 257 (9) : 521-5
55	LEON X., QUER M., ORUS C., et Al Result of salvage surgery for local or regional recurrence after larynx preservation with induction chemotherapy and radiotherapy. Head Neck 2001 sep ; 23 (9) : 733-8
56	LEON X., QUER M., ORUS C., MORAN J., RECHER K. Results of an organ preservation protocol with induction chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced pyriform sinus carcinoma. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2002 Jan ; 259 (1) : 32-6
57	LEROUX-ROBERT J., FORETTE B. Action du cyclophosphamide (Endoxan®) dans le traitement des épithéliomas ORL et cervico-faciaux. Ann. Otolaryngology Chir. Cervicofac., 1963 ; 80 : 5-12

58	LEWIN F., DAMBER L., JONSSON H., et Al Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-Fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : a randomized phase III study. Radiother. Oncol 1997 Apr ; 43 (1) : 23-8
59	MEALEY B.L., SEMBA S.E., HALLMON W.W. Dentistry and the cancer patient : part 1. Oral manifestations and complications of chemotherapy. Compendium 1994 ; 15 : 1252, 1254, 1256
60	MERLANO M., CORVO R., MARGARINO G. Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. The final report of a randomised trial. Cancer 1991 ; 67 : 915-921
61	MONERAT C., FAIVRE S., TEMAN S. et Al End points for new agents in induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancers. Ann. Oncol. 2002 Jul ; 13 (7) : 995-1006
62	MUNRO A.J. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. Br. J. Cancer 1995 Jan : 71 (1) : 83-91
63	PERCODONI J., WOISARD V., SERRANO E., PESSEY J.J. Introduction chemotherapy in epidermoide carcinoma of head and neck. A propos of a retrospective study of 293 patients. Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord) 1996 ; 117 (1) : 27-34
64	PETERSON D.E. Pretreatment strategies for infection prevention in chemotherapy patients. NCI Monograph 1990 ; 9 : 61-71
65	PFISTER D.G., STRONG E., HARRISON L., et Al Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced but respectable head and neck cancer. J. Clin. Oncol. 1991 May ; 9 (5) : 850-9
66	PICKER H, ZINGERLE N., BOHEIM K., LOCHS A., SPOENDLIN H. The prognostic influence of induction chemotherapy on advanced head and neck carcinoma. Arch. Otorhinolaryngol. 1986 ; 243 (5) : 324-8
67	PIGNON J.P., BOURHIS J., DOMENGE C., DESIGNE L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC collaborative group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. Lancet 2000 Mar 18 ; 355 (9208) : 949-55
68	PINEL J., CACHIN Y., LACCOURREYE H., Coll : Cancer du larynx. Rapport de la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Pathologie Cervico-Faciale. Arnette. Paris, 1980 ; 258 p.
69	RENAULT P., ANDRE P., LACCOURREYE H. Cancers pharyngo-laryngés traits par Bléomycine. Essai de contrôle histopathologique. Ann. Otolaryngology Chir. Cervicofac 1972 ; 89 : 229-238
70	RICHARD J.M., BRULE G., SCHLUMBERGER J., CACHIN Y. Traitement des tumeurs malignes buccales et pharyngées par la chimiothérapie intra-artérielle (perfusion de méthotrexate) 10 cas. Ann. Otolaryngology Chir. Cervicofac 1964 ; 81 : 59-68

71	ROY P. Synergie entre les facteurs de risque. Tabac et alcool dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. Thèse n°23 – Lyon 1991
72	SARINI J., BOCCIOLINI C., FOURNIER C., PENEL N., KARA A., VAN J.T., LEFEBRE J.L. Induction chemotherapy and larynx preservation : is such practice useful ? Bull cancer 2002 Apr ; 89 (4) : 411-7
73	SHIRINIAN M.H., WEBER R.S., LIPPMAN S.M., DIMERY I.W., et Al Laryngeal preservation by induction chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced head and neck cancer : the M.D. Anderson cancer center experience. Head Neck 1994 jan-Feb : 16 (1) : 39-44
74	SOUSSY T. Chiffres-Clés en pathologie ORL et cervico-faciale Estem 2000- Source Inserm – SC 8 - HCSP
75	SILES E., VILLALOBOS M., VALENZUELA M.T. et Al Relation ship between p53 status and radiosensitivity in human tumour cell lines. Br. J. Cancer 1996 Mar ; 73 (5) : 581-8
76	TAYLOR S.G, murthy a;k;, CALDARELLI D.D. Combined simultaneous cisplatin/fluorouracil chemotherapy and split course radiation in head and neck cancer. Cancer 1989 ; 7 : 846-856
77	TEATINI G., MELONI F., BISAIL M. et Al Neoadjuvant chemotherapy with cisplatinium and 5-fluorouracil in advanced head and neck cancer. J. Chemother. 1990 Dec ; 2 (6) : 394-6
78	TEMAN S., FLAHAULT A., PERIE S., et Al, P53 gène status as a predictor of tumor response to induction chemotherapy of patient with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J. Clin. Oncol. 2000 ; 18 : 385-394
79	The department of veterans affair laryngeal cancer study group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N. Engl. J. Med 1991 ; 324 : 1685-1690
80	TROTOUX J., BASSOT V., EL-BEZ M., HERMINY M., AIDAM ., CLAVIER A. Modification de la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures apportée par la chimiothérapie en cas de rémission clinique précoce et complète : notre expérience de la chimiothérapie exclusive. 29 ^{ème} congrès de la Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale. Paris 1996.
81	URBA S., FORASTIER A., WOLF G., et Al Intensive induction chemotherapy and radiation for organ preservation in patients with advanced resectable head and neck carcinoma. J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 949-53
82	URBA S., WOLF G., EISBRUCH A. et Al One cycle of chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for laryngeal preservation. Pro ASCO 2001 – 899
83	URBA S.G., WOLF G.T., BRADFORD C.R. et Al Neoadjuvant therapy for organ preservation in head and neck cancer. Laryngoscope 2000 dec ; 110 (12) : 2074-80

84	VIGNOUD J., BOUDIN S., PEUVREL P., BEAUVILLAIN DE MONTREUIL C. First line chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck. S BOOG experience – 220 cases. 2ème congrès international sur la chimiothérapie néoadjuvante Paris, 1988.
85	WANG H.M., WANG C.H., CHEN J.S., et al Cisplatin and 5-Fluorouracil as neoadjuvante chemotherapy : predicting reponse in head and squamous cell cancer. J. Formos Med. Assoc. 1995
86	WOLF G., HONG W., FISHER S., SPALDING M., ENDICOTT J., LARAMORE G. et Al Larynx preservation with induction chemotherapy (CT) and radiation (XRT) in advanced laryngeal cancer : final results of the VA laryngeal cancer study group cooperative trial. Proc ASCO 1993 ; 12 : A892

ADDITIF

Etude globale de 437 patients atteints de cancers pharyngolaryngé et hypopharyngés traités au C.H.U. de Limoges

A l'occasion de ce travail, nous avons repris les différents cancers du pharyngolarynx et de l'hypopharynx traités dans le service, quels que soient leurs stades tumoraux et leurs traitements, afin d'étudier leurs prises en charge et leurs suivis.

Il s'agit de 437 patients ayant été traités entre 1981 et 2001 (incluant aussi les patients traités par chimiothérapie d'induction et par chirurgie radicale initiale, dont nous ne reparlerons pas).

A. Choix des patients :

- Un bilan complet ORL devait être réalisé, associé à un bilan d'extension général. Une panendoscopie avec biopsies était obligatoire.
- Pour être inclus, un patient devait répondre aux critères suivants :
 - * tumeur de localisation pharyngo-laryngée (oropharynx exclus)
 - * carcinome épidermoïde prouvé histologiquement (autres histologies exclues)
 - * patient vierge d'antécédent ORL tumoral, vierge de radiothérapie au niveau cervical.
 - * patient non métastatique (hormis métastases ganglionnaires cervicales), avec un bilan comprenant une radiographie pulmonaire et une échographie hépatique.

Exclusion du patient si métastase viscérale initiale.

Ces patients pouvaient être traités par :

- une chirurgie première radicale ou partielle suivie ou non de traitement complémentaire.
- une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'un traitement complémentaire soit chirurgical suivi de radiothérapie, soit radiothérapie seule dans le cadre d'une préservation laryngée, en fonction de la réponse initiale à la chimiothérapie. (les patients ayant plusieurs localisations tumorales initiales est qui ont eu une chimiothérapie néoadjuvante ont été exclus de l'étude ; les patients ayant été traités par chimio-radiothérapie concomitantes ont aussi été exclus).
- une radiothérapie exclusive.

B. Population (437 patients):

1) Descriptif de la population :

La population de patients inclus dans cette étude répond aux caractères épidémiologiques habituels d'une population de patients porteurs de carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures. (71)

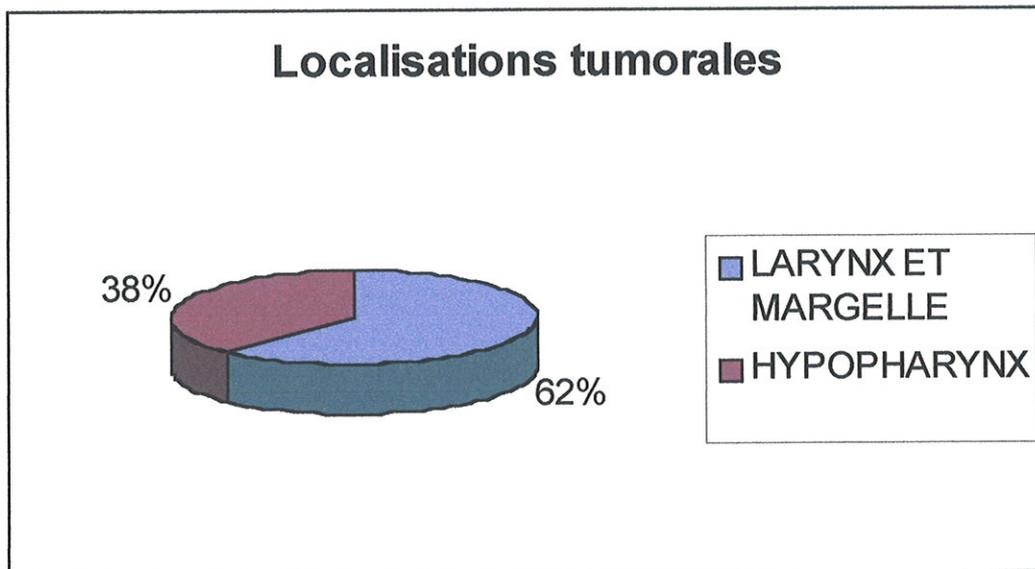
Il est retrouvé 96,5 % d'hommes pour 3,4 % de femmes, l'âge moyen est de 59,44 ans au moment du diagnostic (extrêmes de 30 à 93 ans).

2) Site tumoral :

Les patients, pour des raisons de regroupement statistique, ont été classés en deux groupes :

- Larynx et/ou margelle laryngée (épilarynx pour les Anglo-saxons, regroupant l'épiglotte sus-hyoïdienne, le replis ary-épiglottique, l'aryténoïde et la région des trois replis).
- Hypopharynx (région rétro-crico-aryténoïdienne, sinus piriforme, mur pharyngo-laryngé, paroi postérieure de l'hypopharynx).

L'étude retrouve 271 localisations laryngées et de la margelle laryngée pour 166 localisations hypopharyngées.



C. Répartition T N M :

- Tous les patients sont M0 au stade initial.
- Il est retrouvé globalement :

T1	: 15 %	(66 patients)
T2	: 41 %	(178 patients)
T3	: 35,5 %	(156 patients)
T4	: 8,5 %	(37 patients)
N0	: 76 %	(332 patients)

N1 : 8,7 % (38 patients)

N2 : 6,6 % (29 patients)

N3 : 8,7 % (38 patients).

On obtient la répartition suivante.

	T1	T2	T3	T4	Total	
N0	62	149	104	17	332	76 %
N1	2	14	21	1	38	8,7 %
N2	1	5	15	8	29	6,6 %
N3	1	10	16	11	38	8,7 %
Total	66	178	156	37	437	
	15 %	41 %	35,6 %	8,4 %		

D. Groupe de patients traités par radiothérapie exclusive :

Cela représente 57 patients :

12 patients T1 : 21 %

20 patients T2 : 35 %

18 patients T3 : 32 %

7 patients T4 : 12 %

- 45 patients (88 %) ont eu de la radiothérapie en raison d'une altération de l'état général ou d'une contre-indication à la chirurgie et à la chimiothérapie.

- 12 patients ont une tumeur T1 accessible à un traitement curatif par radiothérapie, de localisation laryngée.

E. Groupe de patients ayant eu une chirurgie d'emblée :

On retrouve 251 patients, soit 58,6 % de la population totale.

Elle est répartie en 127 laryngectomies totales ou pharyngo-laryngectomies totales (51,6 %) et 124 chirurgies partielles (48,4 %). Elle est répartie en :

- 28 cordectomies : 22,6 %
- 28 laryngectomies fronto-latérales : 22,6 %
- 3 Tucker (ou laryngectomie frontale antérieure) : 2,4 %
- 30 CHP : 24,2 %
- 35 CHEP : 28,2 %.

La répartition des T dans les chirurgies radicales d'emblée et les chirurgies partielles d'emblée est décrite dans le tableau suivant.

	LT-PLT	Chirurgie partielle	Total
T1	0	54	54
T2	55	61	116
T3	54	9	63
T4	18	0	18
Total	127	124	251

En terme de survie on retrouve de manière globale pour les laryngectomies partielles :

- survie à 3 ans : 72,2 %
- survie à 5 ans : 66,5 %
- médiane de survie : 119,6 mois

TABLE DES MATIERES

1.- <u>INTRODUCTION</u>	16
1.1 <u>Présentation</u>	16
1.2 <u>Objectifs de l'étude</u>	16
1.3. <u>Evolutions thérapeutiques</u>	17
2. <u>RAPPEL SUR LES CANCERS DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES</u>	19
2.1. <u>Epidémiologie</u>	19
2.2. <u>Facteurs de risque</u>	20
2.3. <u>Classification des tumeurs</u>	20
2.3.1. Stadification des ganglions cervicaux	20
2.3.2. Stadification des tumeurs de l'hypopharynx	22
<u>2.3.3.</u> Stadification des tumeurs du larynx	24
3. <u>RAPPEL DES THERAPEUTIQUES</u>	27
3.1. <u>Chimiothérapie</u>	27
3.1.1. Historique de la chimiothérapie en ORL	27
3.1.2. Types de chimiothérapies	28
3.1.3. Complications et effets secondaires de la chimiothérapie ..	30

3.2. <u>Chirurgie</u>	31
3.3. <u>Radiothérapie</u>	33
3.3.1. La radiothérapie exclusive.....	33
3.3.2. La radiothérapie secondaire ou complémentaire.....	34
3.3.3. Complications de la radiothérapie.....	34
3.3.4. Evolutions de la radiothérapie.....	34
3.4. <u>Indications thérapeutiques des cancers pharyngo-laryngés</u> ..	34
3.4.1. Les cancers du plan glottique.....	35
3.4.2. Les cancers de la margelle.....	36
3.4.3. Les cancers de l'hypopharynx.....	36

4. POPULATION D' ETUDE : PATIENTS AYANT UNE INDICATION DE LARYNGECTOMIE OU PHARYNGOLARYNGECTOMIE TOTALE.....**37**

4.1. <u>Matériel et méthode</u>	37
4.1.1. Population étudiée et protocole.....	38
4.1.1.1 Chimiothérapie d'induction.....	38
4.1.1.2. Chirurgie première.....	43
4.2. <u>Résultats</u>	45
4.2.1. Groupe chirurgie radicale première suivie de radiothérapie.	45
4.2.2. Groupe chimiothérapie d'induction	47
4.2.2.1. Patients stérilisés cliniquement et histologiquement..	49

4.2.2.2.	Patients ayant eu une réponse partielle.....	52
4.3.	<u>Analyse des résultats</u>	55
4.4.	<u>Organigramme de survie de notre série</u>	59
4.5.	<u>Revue de la littérature</u>	61
4.5.1.	Pour les tumeurs du larynx, nous citerons :.....	61
4.5.2.	Pour les cancers de l'hypopharynx, nous citerons :..	62
4.5.3.	Pour les études globales du pharynx et du larynx, nous citerons :.....	64
5.	<u>DISCUSSION</u>	67
5.	<u>CONCLUSION</u>	69
7.	<u>PERSPECTIVES D'AVENIR</u>	70
8.	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	72
9.	<u>ADDITIF</u>	80

**ETUDE GLOBALE DE 437 PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS
PHARYNGOLARYNGES TRAITES AU C.H.U. DE LIMOGES**

A.	<u>Choix des patients</u>	81
B.	<u>Population</u>	81
	1° Descriptif de la population.....	81
	2° Site tumoral	81

C. <u>Répartition T N M</u>.....	82
D. <u>Groupe de patients traités par radiothérapie exclusive</u>....	83
E. <u>Groupe de patients ayant eu une chirurgie d'emblée</u>.....	84

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 153

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Résumé

La prise en charge thérapeutique des cancers pharyngolaryngés et hypopharyngés évolue dans le temps, et cela concernant particulièrement les tumeurs évoluées. Le traitement chirurgical radical suivi de radiothérapie se discute avec une chimiothérapie d'induction visant une préservation laryngée.

En reprenant la littérature, ces chimiothérapies d'induction permettent une régression tumorale objective dans 70 à 80 % des cas avec une réponse complète est dans 30 à 35 % des cas. La préservation laryngée est d'environ 50 %, dépendant aussi de la localisation tumorale et du stade tumoral.

L'objectif de notre étude est d'analyser la prise en charge thérapeutique des cancers du pharyngolarynx à partir de notre expérience à propos d'une série de 437 patients traités au CHU de Limoges entre 1981 et 2001 (étude rétrospective, comprenant 124 chimiothérapies d'induction) et de la comparer aux données de la littérature médicale.

Pour la chimiothérapie d'induction, notre étude retrouve de bons résultats en terme de survie pour les patients en réponse complète, traités secondairement par radiothérapie (62,2 % à 3 ans). Nous retrouvons par contre de moins bons résultats pour les patients répondeurs partiels qui sont traités par radiothérapie secondaire, avec une perte de presque 50 % de survie à 3 ans, comparée aux patients ayant une chirurgie radicale d'emblée (survie de 25,7% à 3 ans contre 75,1 % à 3 ans). Les patients mauvais répondeurs ont par contre une bonne survie s'ils sont traités chirurgicalement après la chimiothérapie. Dans notre étude, 5% des patients ont refusé la chirurgie après la chimiothérapie, étant améliorés cliniquement malgré une mauvaise réponse tumorale, alors qu'ils acceptaient le geste chirurgical initialement.

Nous obtenons 58,9 % de préservation laryngée après chimiothérapie d'induction mais l'analyse des rechutes fait malheureusement baisser ce chiffre à 33,1 %, avec un délai moyen de rechute de 22 mois. Peut-on alors parler de "préservation laryngée temporaire".

Au total, après chimiothérapie d'induction, les bonnes réponses tumorales confortent la stratégie de préservation laryngée sans diminuer la survie des patients alors que les mauvaises réponses peuvent être rattrapée par traitement chirurgical radical secondaire en gardant une survie comparable aux patients opérés d'emblée, mais nécessitant une bonne compliance du patient au schéma thérapeutique prévu..

MOTS CLES : Préservation laryngée/Chimiothérapie néoadjuvante/ Chimiothérapie d'induction/ORL/Cancer/Pharyngolarynx/Hypopharynx/Larynx/5FU/Cisplatine