

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2014

THÈSE N°

La chimiothérapie d'induction pour la préservation laryngée. Analyse et comparaison des résultats pour les carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx et du larynx : étude rétrospective de 41 cas.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 avril 2014

Par

Ahmed EL SANHARAWI

Né le 19 octobre 1984, à Villeurbanne (Rhône)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur J.-P. BESSÈDEPrésident
Mme le Professeur K. AUBRY Juge
Mme le Professeur N. TUBIANA-MATHIEU Juge
M. le Professeur P. CLAVERE Juge
M. le Professeur D. VALLEIX Juge
M. le Docteur S. ORSEL..... Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES**Faculté de Médecine**

ANNÉE 2014

THÈSE N°

**La chimiothérapie d'induction pour la préservation
laryngée. Analyse et comparaison des résultats pour les
carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx et du larynx :
étude rétrospective de 41 cas.**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 avril 2014

Par

Ahmed EL SANHARAWI

Né le 19 octobre 1984, à Villeurbanne (Rhône)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur J.-P. BESSÈDEPrésident
Mme le Professeur K. AUBRY Juge
Mme le Professeur N. TUBIANA-MATHIEU Juge
M. le Professeur P. CLAVERE Juge
M. le Professeur D. VALLEIX Membre invité
M. le Docteur S. ORSEL..... Membre invité

UNIVERSITE de LIMOGES
FACULTE de MEDECINE

TITRES des PROFESSEURS et MAITRES de CONFERENCES des UNIVERSITES pour la
REDACTION des DEDICACES

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ABOYANS Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
ACHARD Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
ARNAUD Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
AUBRY Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
BEDANE Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENERELOGIE Responsable de service
BERTIN Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
BONNAUD François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire

BORDESSOULE Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
CHARISSOUX Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service
CLEMENT Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
COGNE Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
COLOMBEAU Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
CORNU Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
DANTOINE Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
DARDE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
DAVIET Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service
DUMAS Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE

	Responsable de service
ESSIG Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service
FAUCHAIS Anne-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
FEUILLARD Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service
FUNALOT Benoît	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
LACROIX Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LASKAR Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE

	Responsable de service
LOUSTAUD-RATTI Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE
MABIT Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
MAGY Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
MATHONNET Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
MERLE Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MOHTY Dania	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
MOREAU Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
MOUNAYER Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION Responsable de service
PARAF François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
PLOY Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
PREUX Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur
ROBERT Pierre-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
SALLE Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
SAUTEREAU Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
STURTZ Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service
TEISSIER-CLEMENT Marie- Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
VALLAT Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen
VERGNENEGRE Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION

Responsable de service

VINCENT François Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHYSIOLOGIE

VIROT Patrice Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
CARDIOLOGIE

WEINBRECK Pierre Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
MALADIES INFECTIEUSES
Responsable de service

YARDIN Catherine Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
Responsable de service

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel Professeur des Universités
MEDECINE GENERALE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

DURAND Karine Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier
BIOLOGIE CELLULAIRE

DURAND-FONTANIER
Sylvaine Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier
ANATOMIE

ESCLAIRE Françoise Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

LE GUYADER Alexandre Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE

LIA-BALDINI Anne-Sophie Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MARIN Benoît Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION

MOUNIER Marcelle Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE

PICARD Nicolas Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

QUELVEN-BERTIN Isabelle Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

TERRO Faraj Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
BIOLOGIE CELLULAIRE

PROFESSEURS ASSOCIES

BUISSON Jean-Gabriel Professeur associé à mi-temps
MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie Professeur associé à mi-temps
MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine Professeur associé à mi-temps
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

MENARD Dominique Maître de Conférences associé à mi-temps
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE des UNIVERSITES

BARRAUD Olivier Maître de Conférences associé des Universités
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

PROFESSEURS EMERITES

BONNETBLANC Jean-Marie Professeur des Universités Emérite

VIDAL Elisabeth Professeur des Universités Emérite

À notre Maître, directeur de thèse et Président du jury,

À Monsieur le Professeur Jean-Pierre BESSÈDE

Professeur des Universités

Oto-rhino-laryngologie

Praticien hospitalier

Responsable de service

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury.

Vous nous avez accueilli et enseigné cette spécialité.

Vous nous avez confié ce travail.

Votre maîtrise de la chirurgie et votre expérience nous montrent le chemin.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

À nos Maîtres et juges,

À Madame le Professeur Karine Aubry

Professeur des Universités

Oto-rhino-laryngologie

Praticien hospitalier

Votre disponibilité et votre savoir nous ont guidés pendant la rédaction de ce travail.

Votre compétence et votre gentillesse nous ont accompagnés tout au long de ce parcours, et nous vous remercions pour tous les conseils que vous avez pu nous apporter pendant notre formation.

Vous nous avez enseigné dès nos débuts la rigueur scientifique, et participé à nous introduire dans le monde de la littérature scientifique.

Votre connaissance et votre intérêt pour les nouvelles technologies sont un exemple pour nous.

Soyez assurée de notre profonde reconnaissance et notre immense gratitude.

À Madame le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

Professeur des universités

Cancérologie

Praticien hospitalier

Responsable de service

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail.

L'attention que vous nous avez témoignée est précieuse.

Soyez assurée de notre gratitude et de notre profonde reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Pierre CLAVÈRE

Professeur des Universités

Radiothérapie

Praticien hospitalier

Responsable de service

Vous avez accepté de juger notre travail.

Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre gentillesse.

Soyez assuré de notre profond respect.

À Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

Professeur des Universités

Chirurgie digestive et Anatomie

Praticien hospitalier

Responsable de service

Doyen

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail.

Vos connaissances en anatomie et votre savoir-faire chirurgical nous ont guidé dès notre passage dans votre service.

Nous n'oublierons jamais votre humour et votre compassion omniprésente.

Votre présence ici est un signe de votre affection et nous vous en remercions.

Soyez assurés de notre profond respect et de notre gratitude.

À Monsieur le Docteur Stéphane ORSEL

Oto-rhino-laryngologie

Praticien hospitalier

Votre rigueur et vos connaissances anatomiques sont constamment utiles.

Votre compétence et votre savoir notamment rhinologique nous ont accompagné pendant toute notre formation.

Nous vous remercions pour votre qualité humaine et pour votre soutien à nos débuts.

Soyez assuré de notre sincère respect.

À Monsieur le Professeur Jean-Pierre SAUVAGE,

Vos connaissances en oto-neurologie, pour lesquelles vous nous faites partager votre passion, nous sont utiles au quotidien.

Veillez accepter ma sincère gratitude.

À Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU,

Vous nous avez accueilli lors de nos premiers pas à Limoges. Notre expérience dans votre service a été le début d'un long et enrichissant voyage.

Soyez assurés de notre profond respect.

À Messieurs les Docteurs Georges CHARISSOUX et Lucas MICHEL,

Vous avez été à nos côtés pour nos premiers pas en ORL, en nous transmettant les bases de cette spécialité à nos débuts.

Soyez assurés de notre profonde reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Joël BRIE,

Vous nous avez initié à la Chirurgie Maxillo-Faciale, à laquelle nous avons pris goût.

Vous nous avez rendu de plus en plus autonomes, et pour cela, soyez assurés de notre sincère reconnaissance et de notre profonde gratitude.

À Monsieur le Docteur Patrice Boulogne,

Votre efficacité, votre gentillesse et votre disponibilité tout au long de notre parcours ne seront jamais oubliés.

Veillez accepter mon authentique sympathie.

À ma famille,

À mes parents,

Vous m'avez incité et encouragé dans cette voie. J'espère que tous vos sacrifices seront récompensés, je sais à quel point vous avez souffert pour que j'en arrive là. Je ne pourrais jamais assez vous remercier pour tout ce que vous avez fait. J'espère qu'un jour, vous serez fiers de moi.

À Soraya,

Cela fait presque quatre ans que nos destins se sont unis, que tu me supportes mais surtout me soutient. Nous avons traversé un si long chemin ensemble, dans lequel tu as toujours été à mes côtés, dans les meilleurs moments comme dans les plus difficiles. Tu nourris de grandes ambitions pour moi, j'espère ne pas te décevoir. Je sais que tu n'as pas besoin de déclaration d'amour, et que ce n'est pas l'endroit, mais je veux te montrer à quel point tu comptes pour moi. Mon amour pour toi est éternel.

À Salmèn et Safiya, mes enfants,

Vous illuminez mes journées quotidiennement, votre sourire est le meilleur remède contre la déprime. Vous êtes une de mes grandes joies de vie, je vous aime.

À mes frères et sœurs,

Mohamed, mon aîné, mon exemple, mon prédécesseur, tu fais à Paris ce que je n'ai pu faire ici. Tu m'as toujours aidé et soutenu dans mon parcours, jusqu'au dernier moment (merci encore pour les statistiques !!), puisses-tu finir ta formation avec encore plus de mérite que moi.

Moustapha, Imane, Ossama, mes cadets, chacun a suivi sa voie, vous avez toujours été là pour moi et je pense à vous en permanence. Courage, vous êtes plus près de la fin du chemin que du début !

À ma famille, en Égypte,

À mes défunts grands-pères, qui m'ont toujours soutenu, qui auraient été fiers de moi.

À mes grands-mères, oncles, tantes, cousins, que je vois si rarement, auxquels je pense si souvent, vos prières m'accompagnent toujours.

À Abdennour,

Éternel marocain, tourangeau, parisien, mentonnais... nos virées à Tours se font de plus en plus rares. J'espère que ton parcours de doctorant se terminera avec au moins autant de réussite que le mien.

À toutes les équipes médicales et paramédicales qui m'ont initié à la médecine et à l'ORL,

*Aux Professeurs **Beutter, Robier, Lescanne, Morinière**, au Docteur **Garant**, vous ne vous souvenez probablement pas de moi mais vous m'avez fait découvrir et aimer la chirurgie ORL. Merci.*

*À mes camarades de promotion : **Loïc, Aurélie, Julie, Claire, Philippe, Michael**. Vous avez fini avant moi, bravo, je vous souhaite une excellente continuation et la réussite dans votre travail.*

À l'équipe de neurochirurgie du CHU de Limoges, les médecins, les soignants, les secrétaires, mon premier stage à Limoges a été très agréable.

À l'équipe de chirurgie digestive et celle de chirurgie viscérale, première dans la bonne ambiance. Stages inoubliables, merci pour cette expérience. À leurs externes (coucou Barbara !) : mes premiers cours aux externes, mes premiers tests de dossiers d'internat, mes premiers cobayes. Vous êtes désormais internes, vous êtes dans la bonne voie, j'espère vous avoir été utile.

*Aux équipes de Corrèze, que ce soit mes co-internes de Tulle (**Aymeline, Dorra, Jean-Louis, Perrine, Aida, Laurent, Daniel, Hélène**... désolé pour ceux que j'oublie !), le Dr **Jardel**, qui m'a redonné confiance en moi (ma première vésicule !), les Dr **Andreau et Gault**, qui m'ont fait découvrir l'ORL limousine, mes co-internes de Brive (**Jimmy, Guillaume, Morgan, Charlotte, Sarah, Olivia**, et tous les autres que je peux pas citer) et les soirées mémorables de Time's Up (non je ne suis pas un mauvais perdant !), à l'équipe d'ORL de Brive, que ce soit les secrétaires (**Marie-Jo, Sophie, Brigitte**, on se verra très bientôt !) ou le personnel soignant (**Joelle, Sonia**, et toutes les filles de la consult et de l'hospi)... j'en oublie probablement !*

Et bien sûr, à l'équipe d'ORL de Limoges :

*Mes premiers chefs : **Anne-Fred, Muriel, Mehdi**, vous m'avez appris cette spécialité. Petit à petit, j'ai appris grâce à vous, à nos gardes ensemble (ça y est, je n'ai plus la poisse des corps étrangers !)... j'espère que vous êtes fiers de l'héritage que je suis. Vous resterez toujours mes amis.*

*Mes chefs actuels : **Justine, Sylvain**. Merci pour votre aide et votre soutien, et tout pour ce que vous m'avez appris.*

*Mes co-internes : **Lionel, Marie, Jean-Marc, Aurianne** : ça va bientôt être votre tour, votre parcours jusque-là est exemplaire, bravo et bon courage pour la suite.*

*Nos secrétaires : **Catherine, Nelly, Virginie, Patricia, Valérie, Dominique, Laurianne, Aurélie, Marie-Jo** (merci pour la frappe !!!). Merci de votre accueil, votre gentillesse, votre confiance.*

*Nos infirmières de consultation et des explorations, **Sylvianne, Catherine, et Fabienne, Hugnette, Corinne, et Colette**, ainsi que les aides-soignantes, **Colette, Marie-Christine, Sandrine, Gisèle, Martine**. Je sais que je vous ai beaucoup embêtées dans votre petit bureau, mais je n'oublierai jamais ces thés bus ensemble et ces petits-déjeuners du samedi matin. Merci également pour vos conseils non professionnels (de cuisine, de coiffure...), et j'essaierai à l'avenir de ne plus toucher à votre ordinateur sans permission...*

Au personnel du service : **Anne-Marie, Aurélie, Charlotte, Aurélie, Charlotte, Aurélie** (non, je ne radote pas !), **Gwen, Diane, Julie, Martine, Christine, Catherine, Gaëlle, Aline, Stéphanie, Marion, Élodie, Vanessa, Émilie, Coralie, Muriel, Manu**, et toutes celles et ceux que je ne peux pas citer ! Pour ces visites à 7h45 alors que vous n'aviez pas encore fait le tour, pour ces visites à 9h alors que vous veniez de commencer votre pause, pour ces visites à 15h30 où personne n'était entré ni remonté du bloc... Votre gentillesse et votre sympathie m'ont été indispensables, merci !

Au personnel du bloc opératoire : **Jean-Yves, Vincent, Joël, Cynthia, Auguste, Corinne, Camille, Aude, Didier, Thierry, Safia**. J'espère ne pas passer au baquet à la fin, malgré votre immense sympathie et votre humour qui m'a accompagné tout ce temps !

Sans oublier *l'équipe de chirurgie maxillo-faciale*, **Sylvie, Sandrine, Laurence, Michèle, Anne**, et les voisins d'odontologie, 6 mois d'excellents souvenirs, je ne vous oublie pas dans mes gâteaux et autres souvenirs de vacances !

Et j'ai failli oublier **Hélène**, en oncologie, merci pour tes informations, ta disponibilité et ta sympathie !

« La force qui est en chacun de nous est notre
plus grand médecin. »

Hippocrate

La Nature de l'Homme

SOMMAIRE

Introduction	23
1. Généralités	26
1.1. Épidémiologie	26
1.2. Facteurs de risque	26
1.3. Histoire naturelle	29
1.4. Classification des cancers du larynx et de l'hypopharynx.....	34
1.5. Modalités thérapeutiques	45
2. Notre série.....	90
2.1. Matériel et méthode	90
2.2. Résultats.....	94
3. Discussion	118
Conclusion	130
Bibliographie	132
Table des matières.....	139
Table des illustrations.....	142
Table des tableaux.....	145

Introduction

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) sont un réel problème de santé publique en France, où la consommation d'alcool et de tabac est très élevée.

Parmi ces cancers, ceux du larynx et de l'hypopharynx, à un stade avancé, sont des cancers au pronostic relativement mauvais, avec notamment un retentissement psychologique et socio-économique important.

La prise en charge thérapeutique de ces cancers a profondément changé ses dernières années.

Alors qu'elle imposait, jusqu'à il y a encore trente-cinq ans, une chirurgie ne permettant pas au patient de conserver la fonction de phonation, des progrès thérapeutiques majeurs ont été réalisés, permettant à certains patients atteints de ces cancers de conserver une communication orale normale, et ainsi de garantir et préserver leur insertion sociale, élément majeur de la qualité de vie.

Le traitement historique des stades T3 et T4 du larynx et de l'hypopharynx consistait alors en une laryngectomie ou un pharyngo-laryngectomie totale (LT ou PLT), avec un trachéostome définitif. Puis sont apparus des « protocoles de préservation laryngée », utilisant divers traitements, de la chimiothérapie d'induction à la radiochimiothérapie concomitante. Ces traitements ont alors permis de conserver un larynx en place tout en maintenant une survie et un contrôle local satisfaisants.

Plusieurs protocoles de préservation laryngée ont été proposés alors qu'il n'existe aucun consensus international. En France, le protocole de chimiothérapie d'induction est une alternative thérapeutique au traitement de référence qui reste la (pharyngo-)laryngectomie totale pour les tumeurs classées T3 et certaines T4a : ce traitement permet de sélectionner, en fonction de la réponse, les patients éligibles à un traitement conservateur par radiochimiothérapie concomitante.

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 7 ans, de 2006 à 2012, dans le service d'oto-rhino-laryngologie (ORL) du CHU de Limoges, dans le but d'évaluer les résultats du protocole de préservation laryngée pour les cancers du larynx et de l'hypopharynx relevant initialement d'une chirurgie non conservatrice. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la survie et l'efficacité carcinologique du traitement en distinguant les localisations laryngées et hypopharyngées. L'objectif secondaire était d'étudier le caractère fonctionnel du larynx préservé.

PREMIÈRE PARTIE GÉNÉRALITÉS

1. Généralités

1.1. Épidémiologie

Les cancers de la tête et du cou font partie des localisations cancéreuses de mauvais pronostic avec un taux de survie de 50 % à 5 ans (1).

Leur incidence en France est supérieure à celle des autres pays européens et nord-américains (5). Les tumeurs malignes des voies aéro-digestives supérieures (VADS) représentaient en France plus de 14 500 nouveaux cas en 2012, dont 74 % survenant chez les hommes (6). Parmi ces cancers, celui du larynx touche près de 3 500 nouveaux cas par an, représentant dans l'Union Européenne environ 1 % de l'ensemble des cancers tous sexes confondus. La mortalité de ce cancer est estimée à 12 000 décès, soit 0,9 % de la mortalité par cancer, tous sexes confondus. Son taux de mortalité a fortement baissé ces dernières années, passant chez l'homme de 9,7 (période 1983-87) à 2,7 pour 100 000 (période 2003-2007), soit une baisse de 72 %, avec une estimation à 1,7 décès pour 100 000 hommes en 2010. Chez la femme, le taux de mortalité, nettement inférieur au taux masculin, a également baissé, passant de 0,4 à 0,3 pour 100 000, entre les périodes 1983-87 et 1993-97. Le taux s'est stabilisé à 0,3 pour 100 000 sur la décennie suivante, entre 1993-97 et 2003-07 (6, 7). En 2012, le taux de mortalité était estimé à 1,4 pour 100 000 hommes et 0,2 pour 100 000 femmes.

1.2. Facteurs de risque

Les deux principaux facteurs de risque des cancers du larynx et de l'hypopharynx sont l'alcool et le tabac (5, 8, 9).

1.2.1. Tabac

Le tabac reste globalement la première cause de mortalité dans le monde, et le premier facteur avéré de la survenue de nombreux cancers évitables. Un des principaux indicateurs des conséquences du tabagisme est la mortalité par cancer du poumon, mais le tabac favorise de manière significative de nombreux autres cancers : cavité buccale, pharynx, larynx, pancréas, vessie, reins, cavité nasale, sinus, œsophage... Il a été démontré qu'un bénéfice significatif de l'arrêt du tabac, augmentant avec la durée de l'abstinence, a été observé pour tous les cancers majeurs associés au tabagisme. Toutefois, il n'atteint qu'à titre exceptionnel le niveau de risque des personnes n'ayant jamais fumé (6).

Sa toxicité a pour conséquences le développement de maladies infectieuses, inflammatoires, allergiques, cancéreuses et vasculaires.

La toxicité cancéreuse du tabac est due à trois principaux facteurs (5, 8, 10) :

- Toxicité par brûlure chronique
- Toxicité directe de ses composants, notamment la nicotine
- Toxicité par le caractère directement carcinogène de nombre de ses composants et de sa fumée. La fumée de cigarette contient en effet plus de 4 000 composés chimiques, dont au moins 50 sont cancérigènes, principalement les goudrons. Certains composants sont également des pro-carcinogènes inactifs, oxydés par le cytochrome P450, puis conjugués à d'autres molécules grâce à diverses enzymes. Les carcinogènes oxydés peuvent se fixer à l'acide désoxyribonucléique (ADN) provoquant des mutations.

La consommation tabagique a nettement diminué en France depuis 2003 et les hausses de prix imposées par le premier Plan cancer. En revanche, la prévalence des fumeurs est passée de 31,8 % en 2005 à 33,6 % en 2010 chez les 15-75 ans. Le nombre moyen de cigarettes ou équivalent cigarettes fumées quotidiennement par les fumeurs quotidiens de 18-75 ans est par contre passé de 15,3 cigarettes en 2005 à 13,8 en 2010 (6).

Son incidence chez la femme tend à augmenter, ce qui explique que le taux d'incidence du cancer du larynx a augmenté de manière régulière ces trente dernières années.

1.2.2. Alcool

La consommation de boissons alcoolisées est en France la deuxième cause de mortalité évitable par cancer après le tabac. Une étude publiée en mai 2013 a estimé qu'en 2009, la consommation d'alcool était responsable de plus de 15 000 décès par cancers (soit 9,5 % de la mortalité par cancer) et 49 000 décès (toutes causes confondues) étaient attribuables à l'alcool (11).

Le principal composant de l'alcool qu'est l'éthanol ne semble pas avoir de rôle cancérigène en soi (12). D'autres de ses composants comme les esters de phorbol sont en revanche plus toxiques et agissent comme des proto-oncogènes. L'alcool semble dans tous les cas agir de trois manières différentes (5) :

- Par irritation locale, proportionnelle à la concentration d'éthanol. Ainsi, les adeptes des bains de bouche auraient également un risque élevé de développer des cancers de la bouche
- Par dégradation de l'état général et des moyens de défense de l'organisme (insuffisance hépatique, carences nutritionnelles, défaut de stockage de la vitamine A)
- Comme solvant des agents cancérigènes du tabac.

Aucun effet protecteur cancérigène de l'alcool n'a été mis en évidence même à faible dose. 5 000 décès de cancers de la cavité buccale auraient été imputables à une faible consommation d'alcool (jusqu'à 1 verre par jour) en 2004 dans le monde (6).

Ces deux facteurs sont à eux seuls des facteurs de risque indépendants de cancers des VADS, mais leur présence ensemble augmente de manière significative le risque de ces cancers (5, 8, 9). L'alcool est moins corrélé au risque de cancer du larynx que le tabac, mais il l'est par contre plus pour les cancers de l'hypopharynx (10).

La consommation d'alcool a diminué en France depuis le début des années 1960, mais cette tendance semble se stabiliser ces dernières années. Néanmoins, la France reste l'un des pays de l'Union Européenne où l'on consomme le plus d'alcool.

L'intérêt du sevrage sur la mortalité notamment par cancer n'est plus à démontrer.

1.2.3. Autres

1.2.3.1. Virus

Le rôle des virus dans la genèse des cancers des VADS reste incertain. Une relation causale entre les cancers des VADS et les virus n'a été retrouvée que pour les virus de la famille des *Human Papilloma Virus* (HPV). Le risque dépend de la localisation anatomique, avec une corrélation prouvée pour les tumeurs de l'amygdale et de la base de la langue, indépendamment de l'intoxication éthylo-tabagique (5, 10, 13).

En revanche pour les tumeurs du larynx, alors que la papillomatose laryngée est liée à l'infection par HPV, le risque de dégénérescence est faible et semble plus lié à une intoxication tabagique concomitante (10).

Même si les études ne sont pas unanimes quant à la participation de l'HPV dans la cancérogenèse des carcinomes des VADS, il est vraisemblable que cet agent infectieux rende compte d'une partie des carcinomes des VADS diagnostiqués chez les patients n'ayant pas d'intoxication alcoolo-tabagique (5 à 10 % en fonction des études).

1.2.3.2. Cannabis

Il jouerait un rôle dans la cancérogenèse des carcinomes de la langue mobile, avec un risque dose-dépendant, mais des études épidémiologiques restent nécessaires pour confirmer ce rôle (5, 10).

1.2.3.3. Facteurs nutritionnels

Les carences vitaminiques, notamment en vitamines A et C, liées à une alimentation mal équilibrée, faciliteraient l'éclosion des cancers d'une façon générale par l'intermédiaire d'une accumulation de radicaux libres.

L'amélioration de la diététique avec l'apport de fer dans l'alimentation a fait chuter radicalement aux États-Unis et en Grande-Bretagne la fréquence du syndrome de Plummer-Vinson, syndrome associant anémie sidéropénique et atrophie des muqueuses digestives, retrouvé dans 50 à 90 % des cas de cancers de la région du rétro-cricoïde (sous-localisation hypopharyngée), notamment chez la femme, et ce en dehors de tout éthylysme.

Dans les autres cas, les données sont moins nombreuses et moins probantes pour affirmer un rôle cancérogène à ces carences (10).

1.2.3.4. Immunodépression

Chez les patients infectés par le VIH, les cancers des VADS ont tendance à augmenter. L'immunodépression favoriserait l'apparition de lésions pré-néoplasiques susceptibles de dégénérer en cancer (10).

1.2.3.5. Facteurs professionnels

Quelques études ont observé un rôle pathogène à certaines expositions comme les métaux, en particulier le nickel, les polyvinyles, les vapeurs de diesel, les aérosols d'huile et enfin l'amiante. Bien connue pour être la cause de nombreux cancers du poumon et de la plèvre, l'amiante est donnée, dans les travaux de Muscat (14), comme facteur d'une élévation modérée mais non significative de la fréquence des cancers des VADS ; en revanche, il est prouvé que l'exposition augmente le risque chez le sujet tabagique (5, 10).

1.3. Histoire naturelle

1.3.1. Cancers laryngés

Il existe des zones de faiblesse au niveau du larynx, expliquant l'extension locale des tumeurs en fonction de leur point de départ (8).

L'anatomie du larynx est rappelée dans la Figure 1.

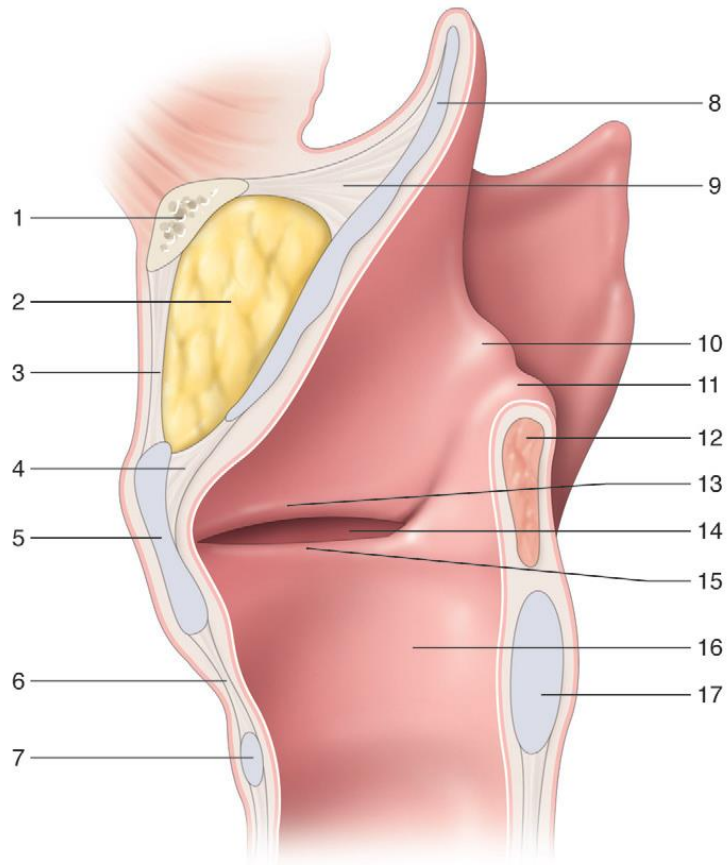


Figure 1 : Coupe sagittale du larynx.

Source : EMC - Oto-rhino-laryngologie

1. Os hyoïde ; 2. Loge pré-épiglottique ; 3. Ligament thyro-hyoïdien ; 4. Ligament thyro-épiglottique ; 5. Cartilage thyroïde ; 6. Ligament crico-thyroïdien ; 7. Cartilage cricoïde ; 8. Cartilage épiglottique ; 9. ligament hyo-épiglottique ; 10. Tubercule cunéiforme ; 11. Tubercule corniculé ; 12. Muscle aryténoïdien transverse ; 13. Pli vestibulaire ; 14. Ventricule du larynx ; 15. Pli vocal ; 16. Cône élastique ; 17. Cartilage cricoïde.

Au niveau sus-glottique :

- Les tumeurs partant de la bande ventriculaire se propagent d'abord dans l'espace para-glottique, puis dans la loge pré-épiglottique et la région ary-épiglottique.
- Celles de l'épiglotte infra-hyoïdienne s'étendent en avant dans la loge pré-épiglottique à travers les pores du cartilage épiglottique.
- Les lésions de la margelle laryngée s'étendent plus facilement vers les sinus piriformes, la vallécule, la base de la langue et l'os hyoïde.

- Les cancers partant du ventricule s'étendent vers le haut, infiltrant la bande ventriculaire, vers le bas, envahissant l'espace para-glottique, vers l'avant, atteignant le pied de l'épiglotte et la loge pré-épiglottique, franchissant potentiellement la ligne médiane, latéralement vers le cartilage thyroïde, et en arrière vers l'aryténoïde. Au moment du diagnostic, un cancer ventriculaire peut fréquemment atteindre les trois étages du larynx.

Au niveau glottique :

- Les tumeurs du bord libre du pli vocal sont d'abord confinées dans l'espace de Reinke par le ligament vocal. L'extension se fait en avant et en arrière, le long du pli vocal. Dès que ce dernier est franchi, la tumeur infiltre rapidement le muscle thyro-aryténoïdien, et peut altérer alors la mobilité du plan glottique sans toucher à celle de l'aryténoïde.
- Les cancers de la commissure antérieure se propagent dans les trois plans de l'espace. L'absence de périchondre interne au niveau de l'insertion du ligament thyro-épiglottique, de la partie inférieure de la loge hyo-thyro-épiglottique, de la sous-glote et de l'espace crico-thyroïdien antérieur les rapproche du cartilage thyroïde, avec un risque important d'extension extra-laryngée qui peut passer inaperçu en laryngoscopie.

Au niveau sous-glottique, les cancers progressent en sous-muqueux vers le haut à travers le cône élastique, infiltrant l'espace para-glottique et fixant le pli vocal, vers le bas à travers la membrane crico-thyroïdienne et le cartilage cricoïde, et vers l'arrière vers le sinus piriforme et l'œsophage.

Les métastases ganglionnaires cervicales diffèrent également selon le point de départ de la tumeur. La classification internationale est rappelée dans la Figure 2.

- Au niveau sus-glottique, très lymphophile, le réseau lymphatique n'est pas vraiment latéralisé. Un carcinome vestibulaire peut ainsi donner des métastases de chaque côté. Les premières aires ganglionnaires atteintes sont les aires II, III et IV, sachant que les cancers de la margelle laryngée métastasent plus fréquemment que les cancers infra-hyoïdiens, avec une dissémination semblable à celle des tumeurs du sinus piriforme préférentiellement vers les groupes II et III.
- Au niveau glottique, région où les métastases ganglionnaires sont relativement moins fréquentes, il y a en moyenne moins de 5 % de ganglions atteints pour les tumeurs classées T1 et 25 à 40 % pour les tumeurs classées T4. Il s'agit alors surtout des groupes II, III et IV, les groupes I et V étant rarement atteints. Les tumeurs plus antérieures se propagent également aux ganglions pré-laryngés.
- Au niveau sous-glottique, les ganglions para-trachéaux sont plus fréquemment atteints, ainsi que les ganglions médiastinaux supérieurs.

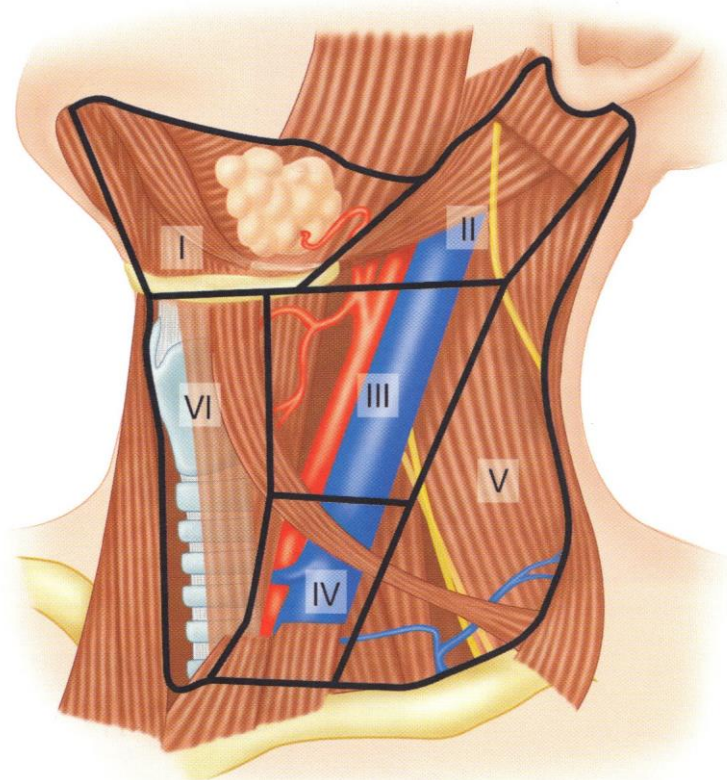


Figure 2 : Schéma de la projection clinique des aires ganglionnaires cervicales.

Source : *Les monographies du CCA Wagram*

L'extension à distance se fait plus souvent vers le poumon, le médiastin, l'os puis le foie.

1.3.2. Cancers hypopharyngés

L'anatomie de l'hypopharynx est résumée dans les Figure 3 et 4.

Les cancers partant de la paroi interne du sinus piriforme s'étendent vers la margelle laryngée en superficie, et vers le mur pharyngolaryngé en profondeur, envahissant ainsi l'espace paraglottique et l'articulation cricoaryténoïdienne, et perturbant alors la mobilité laryngée.

Les cancers de la paroi externe du sinus piriforme s'étendent en dehors vers le cartilage thyroïde, que la tumeur peut alors lyser et franchir, envahissant ainsi parfois la glande thyroïde, voire le nerf récurrent, entraînant alors une paralysie laryngée.

Les cancers de la région rétro-cricoaryténoïdienne s'étendent aux muscles aryténoïdiens postérieurs, entraînant facilement une diplégie laryngée, et à la bouche œsophagienne, pouvant conduire à des atteintes quasi circulaires.

Les cancers de la paroi pharyngée postérieure s'étendent vers l'arrière à l'espace rétro-pharyngé et à l'aponévrose pré-vertébrale, voire aux muscles pré-vertébraux, mais

n'envahissent que rarement le rachis. Ces tumeurs s'étendent fréquemment en sous-muqueux vers les sinus piriformes en dehors ou vers l'oropharynx voire le nasopharynx ou l'œsophage cervical dans le sens vertical. Des extensions hautes peuvent se développer le long du muscle pharyngo-staphylin au niveau du pilier postérieur de la loge amygdalienne.

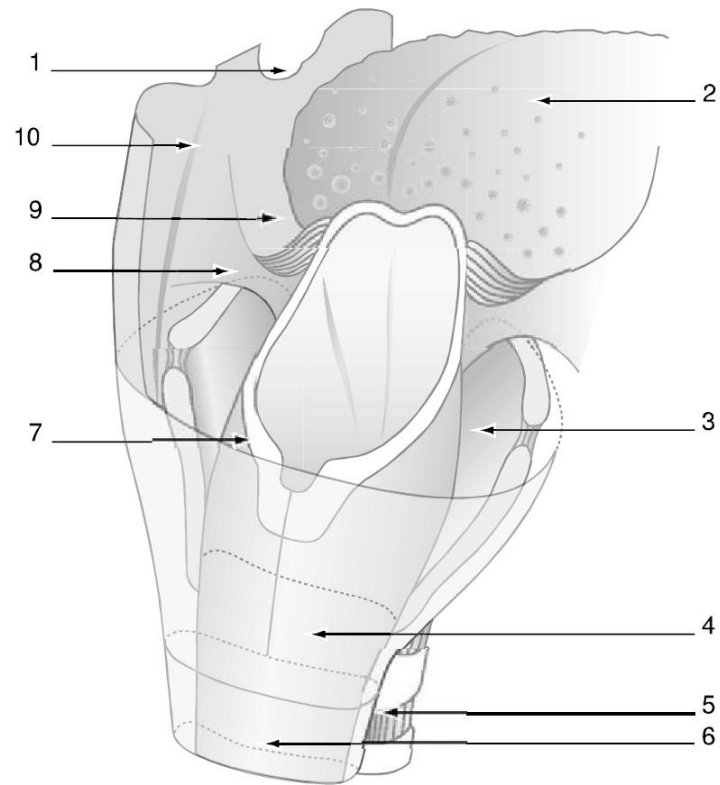


Figure 3 : Vue postérieure et latérale de l'hypopharynx.

Source : EMC - Oto-rhino-laryngologie

1. Amygdale ; 2. Base de la langue, 3. Sinus piriforme ; 4. Région rétro-crico-aryténoïdienne ; 5. Trachée ; 6. Œsophage ; 7. Limite supérieure horizontale de l'hypopharynx ; 8. Repli pharyngo-épiglottique ; 9. Fosse sous-amygdalienne ; 10. Pilier postérieur.

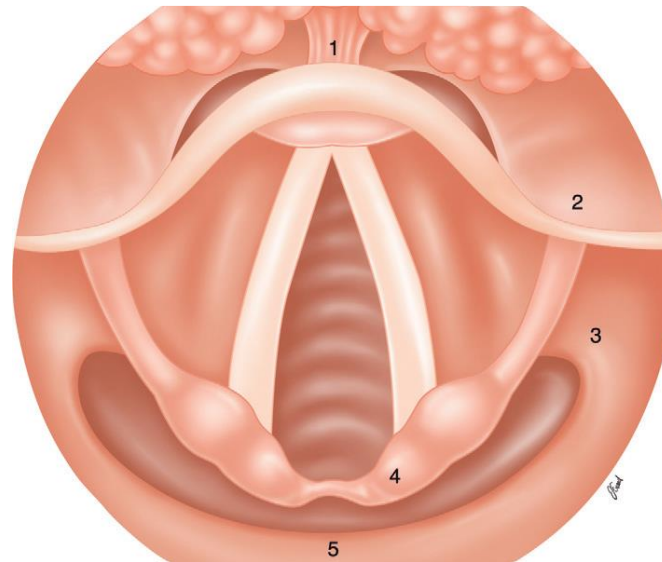


Figure 4 : Vue schématique endoscopique de l'hypopharynx.

Source : EMC - Oto-rhino-laryngologie

1. Vallécules (sillon glosso-épiglottique médian) ; 2. Carrefour des trois replis droit ; 3. Sinus piriforme ; 4. Région rétro-crico-aryténoïdienne ; 5. Paroi pharyngée postérieure.

Les métastases ganglionnaires cervicales sont plus fréquentes qu'au niveau laryngé, et peuvent parfois être importantes alors que la tumeur primitive semble peu évoluée. L'atteinte ganglionnaire serait bilatérale dans presque 40 % des cas. Le drainage se fait principalement vers les groupes II, III et IV, plus rarement V, mais les tumeurs hypopharyngées les plus inférieures donnent également des métastases dans le groupe VI.

Les métastases à distance sont également plus fréquentes que pour les cancers du larynx, touchant principalement les poumons, les ganglions médiastinaux, le foie et l'os (9).

1.4. Classification des cancers du larynx et de l'hypopharynx

La classification actuellement utilisée est la Classification TNM des tumeurs malignes de l'Union for International Cancer Control, publiée en 2009 et utilisée depuis janvier 2010 (15).

Elle est réalisée à l'aide de l'examen clinique, de l'imagerie et de l'endoscopie.

Elle est reportée de manière systématique sur un schéma semblable à celui présenté page suivante (Figure 5), qui doit être daté et signé par le chirurgien.

Informations patient Nom : Prénom : Numéro de dossier :

Informations médecin Nom : Date de l'examen :

Oesophagoscopie :

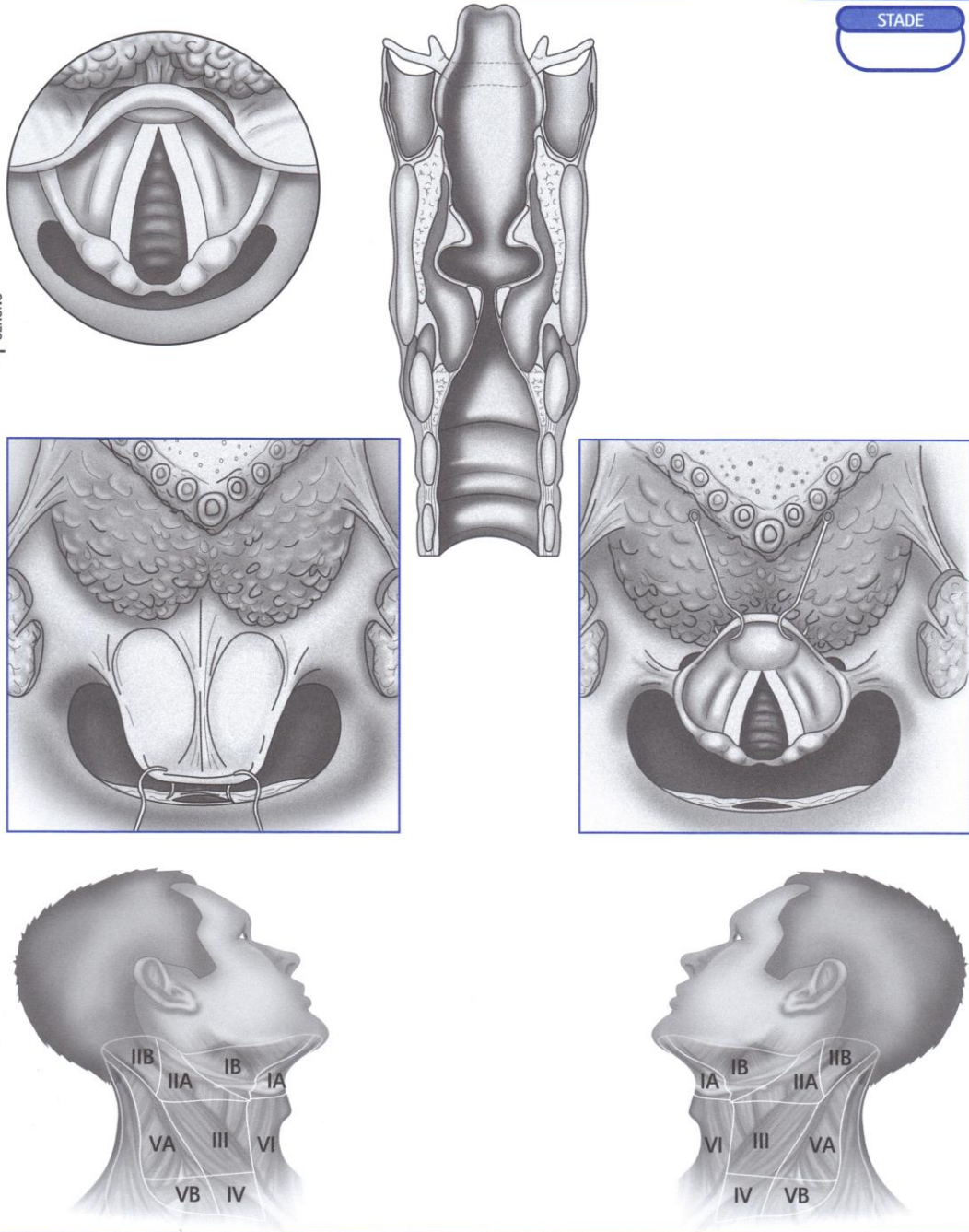
Bronchoscopie :

CLASSIFICATION TNM

T	N	M

STADE

Ces planches anatomiques ont été réalisées en collaboration avec le Dr Philippe Céruse, Hôpital Lyon Sud, avec le soutien de MERCK SERONO



Indication thérapeutique _____

Figure 5 : Schéma d'une panendoscopie du larynx et de l'hypopharynx

Source : Laboratoire Merck Serono

1.4.1. Extension ganglionnaire

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

- Nx : extension ganglionnaire non évaluable ou inconnue
- N0 : pas d'adénopathie métastatique
- N1 : adénopathie métastatique unique homolatérale de moins de 3 cm dans sa plus grande dimension
- N2a : adénopathie métastatique unique homolatérale de plus de 3 cm et de moins de 6 cm dans sa plus grande dimension
- N2b : adénopathies métastatiques multiples homolatérales, dont aucune ne dépasse 6 cm dans sa plus grande dimension
- N2c : adénopathies métastatiques multiples bilatérales, dont aucune ne dépasse 6 cm dans sa plus grande dimension
- N3 : adénopathie(s) métastatique(s) supérieure(s) à 6 cm dans sa(ses) plus grande(s) dimension(s).

Les adénopathies médianes sont considérées comme des adénopathies homolatérales.

Dans la classification histologique (pN), c'est la taille de la métastase et non la taille du ganglion qui est prise en compte.

1.4.2. Extension tumorale

Quelle que soit l'origine de la tumeur, ces éléments sont communs à leur stadification :

- Tx : tumeur non évaluable
- T0 : pas de signe de tumeur primitive
- Tis : carcinome in situ

1.4.2.1. Cancers du larynx

Trois sites anatomiques sont décrits :

- La sus-glotte :
 - L'épiglotte supra-hyoïdienne (incluant le bord libre, la face linguale (antérieure) et la face laryngée)
 - Le repli ary-épiglottique, versant laryngé
 - L'aryténoïde ; formant, avec les trois précédents, l'épilarynx, incluant la margelle laryngée

- L'épiglotte infra-hyoïdienne
- Les bandes ventriculaires
- La glotte :
 - Les cordes vocales
 - La commissure antérieure
 - La commissure postérieure
- La sous-gllotte

La classification diffère selon que l'origine de la tumeur est sus-glottique, glottique ou sous-glottique.

Pour l'étage sus-glottique :

- T1 : tumeur limitée à un site sus-glottique avec corde vocale mobile
- T2 : tumeur envahissant la muqueuse de plus d'un site sus-glottique, glottique ou en dehors (base de langue, vallécule, paroi médiale du sinus piriforme) sans fixation du larynx
- T3 : tumeur limitée au larynx avec fixation de la corde vocale et/ou envahissant une de ces structures : le rétro-cricoïde, les tissus pré-épiglottiques, l'espace para-glottique, et/ou la corticale interne du cartilage thyroïde (Figures 6 et 7)
- T4a : tumeur traversant le cartilage thyroïde et/ou envahissant les tissus extra-laryngés, comme la trachée, les tissus mous du cou incluant la musculature intrinsèque/extrinsèque de la langue (généioglosse, hyoglosse, palatoglosse, et styloglosse), le muscle sternohyoïdien, la thyroïde ou l'œsophage
- T4b : tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, le médiastin ou l'artère carotide.

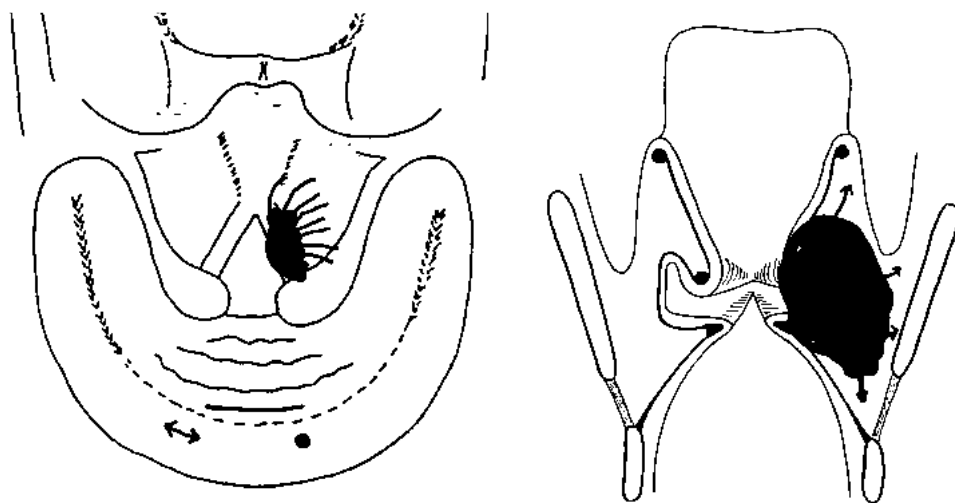


Figure 6 : Exemple de tumeur sus-glottique.

Source : ONCOLIM

Vue schématique d'une tumeur T3 du ventricule laryngé droit.



Figure 7 : Vue endoscopique d'une tumeur du ventricule laryngé droit

La tumeur part du ventricule laryngé droit et déborde vers le ventricule gauche. L'hémi-larynx droit est fixé, il s'agit d'une tumeur classée T3.

Pour l'étage glottique :

- T1 : tumeur limitée à la corde vocale (pouvant envahir la commissure antérieure ou postérieure) sans atteinte de la mobilité (Figure 8)
 - T1a : tumeur limitée à une corde vocale
 - T1b : tumeur envahissant les deux cordes vocales
- T2 : tumeur envahissant la région sus- et/ou sous-glottique et/ou altérant la mobilité de la corde vocale
- T3 : tumeur limitée au larynx avec fixation de la corde vocale et/ou envahissement de l'espace para-glottique et/ou la corticale interne du cartilage thyroïde (Figure 9)
- T4a : tumeur traversant le cartilage thyroïde et/ou envahissant les tissus extra-laryngés, comme la trachée, les tissus mous du cou incluant la musculature intrinsèque/extrinsèque de la langue (génioglosse, hyoglosse, palatoglosse, et styloglosse), le muscle sternohyoïdien, la thyroïde ou l'œsophage (Figure 9)
- T4b : tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, le médiastin ou l'artère carotide.

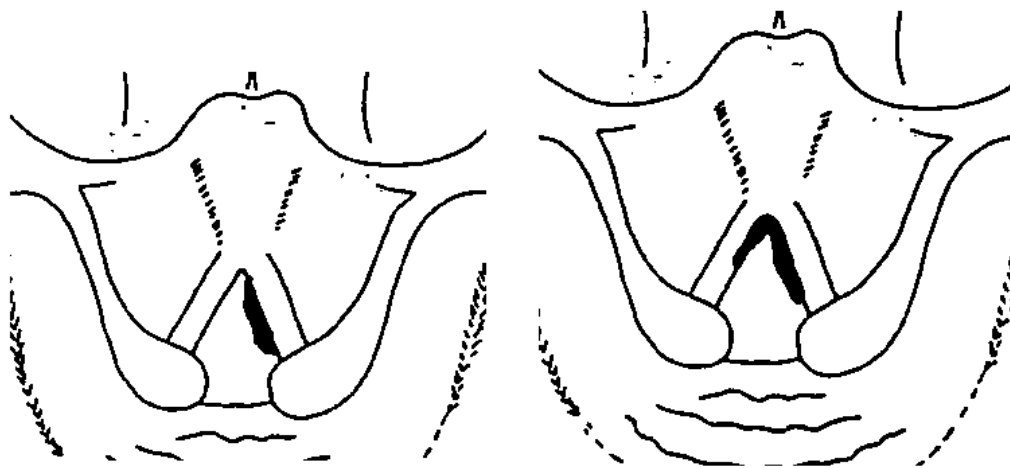


Figure 8 : Exemples de tumeurs T1 du plan glottique.

Source : ONCOLIM

Vue schématique endoscopique. À droite : tumeur T1a de la corde vocale droite. À gauche : tumeur T1b de la corde vocale droite.

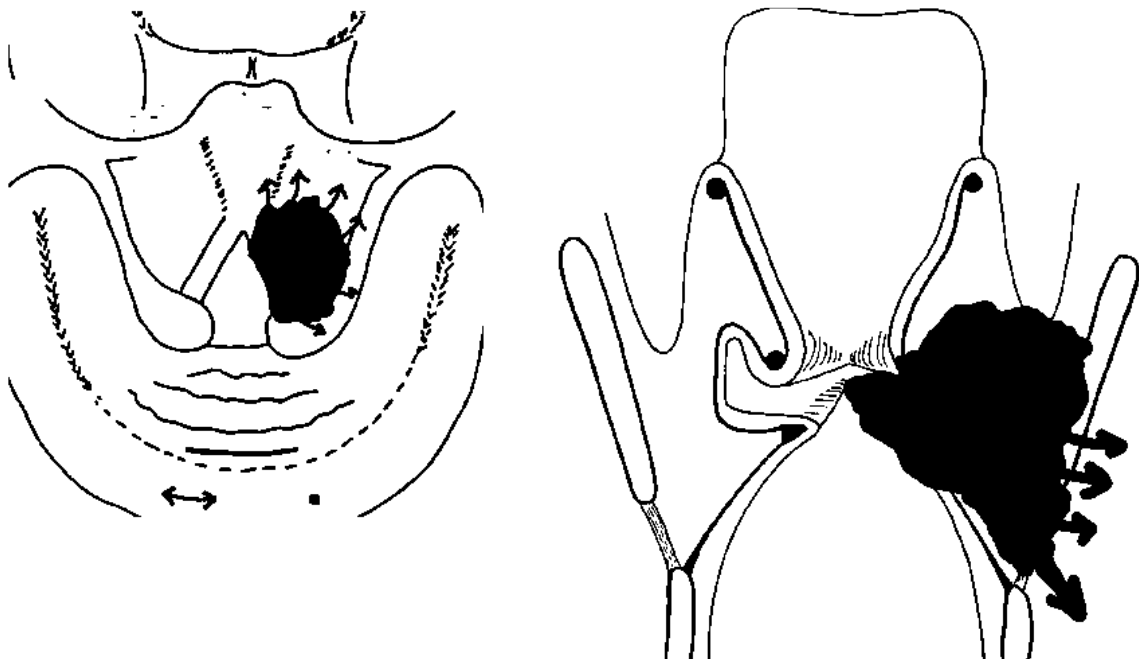


Figure 9 : Exemples de tumeurs T3 et T4 du plan glottique.

Source : ONCOLIM

Vue schématique. À droite : tumeur T3 de la corde vocale droite. À gauche : tumeur T4a de la corde vocale droite.

Pour l'étage sous-glottique :

- T1 : tumeur limitée à la sous-glotte
- T2 : tumeur atteignant la corde vocale avec ou sans altération de sa mobilité
- T3 : tumeur limitée au larynx avec fixation de la corde vocale (Figure 10)
- T4a : tumeur traversant le cartilage thyroïde et/ou envahissant les tissus extra-laryngés, comme la trachée, les tissus mous du cou incluant la musculature intrinsèque/extrinsèque de la langue (génioglosse, hyoglosse, palatoglosse, et styloglosse), le muscle sternohyoïdien, la thyroïde ou l'œsophage
- T4b : tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, le médiastin ou l'artère carotide.

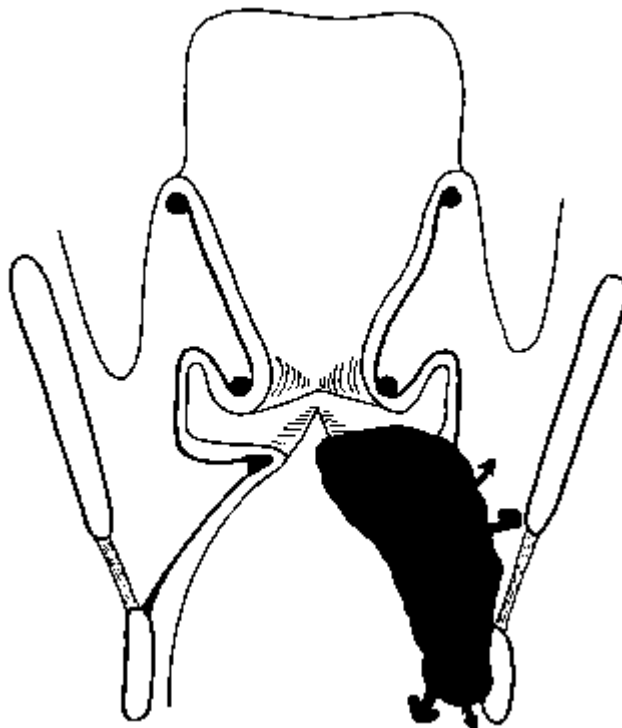


Figure 10 : Exemple de tumeur T3 sous-glottique droite.

Source : ONCOLIM

La 6^e classification TNM, datant de 2002, décrivait le stade T3 en évoquant une lyse minimale possible du cartilage thyroïde (16). La 7^e, datant de 2009 et utilisée actuellement, est donc plus précise en précisant la notion d'érosion de la corticale interne du cartilage thyroïde. À noter que dans la 5^e édition, datant de 1997, aucune mention n'était faite de l'envahissement minimal du cartilage thyroïde pour les stades T3 (17). L'ajout de cette précision a permis de mieux poser les indications thérapeutiques, notamment dans le cadre des protocoles de préservation laryngée.

L'analyse scanographique est une aide importante à la classification des tumeurs laryngées (Figures 11-13).

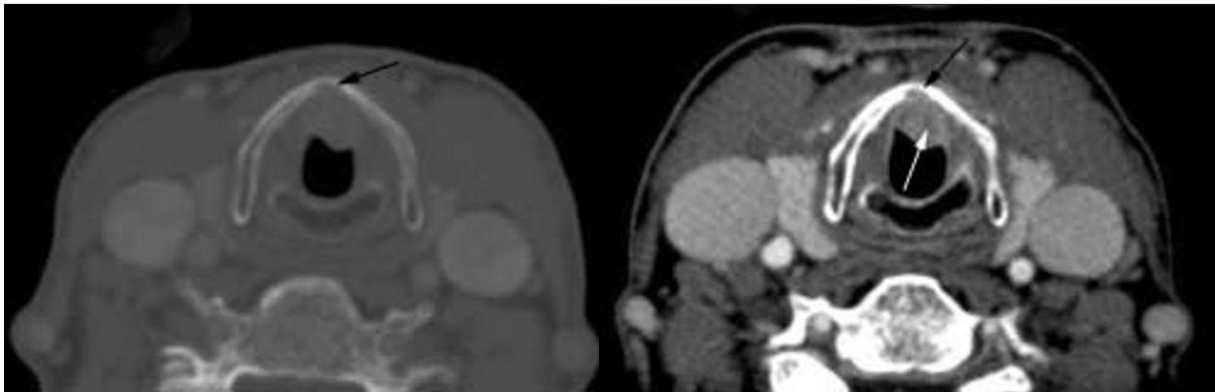


Figure 11 : Coupe tomодensitométrique axiale d'une tumeur de la corde vocale droite, fenêtre osseuse (à gauche) et parenchymateuse (à droite).

Source : Dubrulle, J Radiol, 2008

Aspect d'érosion de la corticale interne du cartilage thyroïde (flèche noire). Tumeur classée T3.



Figure 12 : Coupe tomодensitométrique axiale d'une tumeur de la corde vocale gauche.

Source : Dubrulle, J Radiol, 2008

Présence d'une condensation adjacente du cartilage thyroïde (flèches noires) et d'une lyse franche de la partie antérieure de l'aile thyroïdienne gauche (flèche blanche). Tumeur classée T4a.

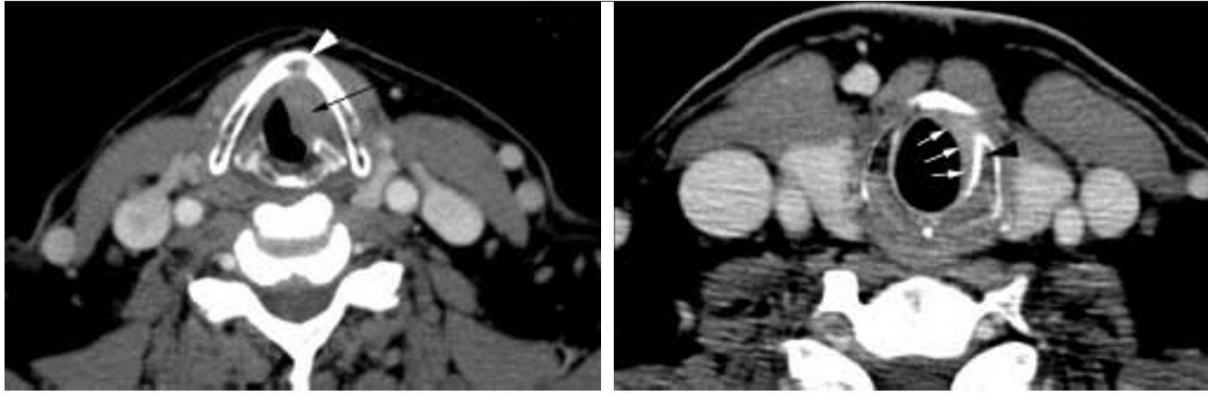


Figure 13: Coupe tomodensitométrique axiale d'une tumeur de la corde vocale gauche.

Source : Dubrulle, *J Radiol*, 2008

Image de droite : érosion du cartilage thyroïde en regard de la commissure antérieure. Image de gauche : présence d'une extension sous-glottique (flèches blanches), avec condensation du cartilage cricoïde au contact de la tumeur (tête de flèche noire). Tumeur classée T3.

1.4.2.2. Cancers de l'hypopharynx

Trois sites anatomiques sont décrits également :

- La jonction pharyngo-œsophagienne (rétro-cricoïdienne) s'étend de la hauteur du cartilage aryénoïde et relie les replis au bord inférieur du cartilage thyroïde, formant le mur antérieur de l'hypopharynx.
- Le sinus piriforme s'étend du repli pharyngo-épiglottique à l'extrémité supérieure de l'œsophage. Il est délimité latéralement par le cartilage thyroïde et médialement par la face hypopharyngée du repli ary-épiglottique et les cartilages aryénoïde et cricoïde.
- La paroi pharyngée postérieure s'étend de la partie supérieure de l'os hyoïde (ou du bas de la vallécule) au bord inférieur du cartilage cricoïde et de l'apex d'un sinus piriforme à l'autre

La classification est la même quel que soit le site anatomique.

- T1 : tumeur limitée à un site anatomique et/ou de moins de 2 cm de plus grand axe
- T2 : tumeur envahissant plus d'un site anatomique de l'hypopharynx ou un site adjacent, ou dont le plus grand axe mesure entre 2 et 4 cm, sans fixation de l'hémilarynx (Figure 14)
- T3 : tumeur de plus de 4 cm de plus grand axe, ou avec fixation de l'hémilarynx, ou extension à l'œsophage (Figures 14, 15)
- T4a : tumeur envahissant : le cartilage thyroïde/cricoïde, l'os hyoïde, la glande thyroïde, l'œsophage, les tissus mous du compartiment central (incluant les muscles pré-laryngés et la graisse sous-cutanée) (Figure 16)

- T4b : tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, le médiastin ou l'artère carotide.

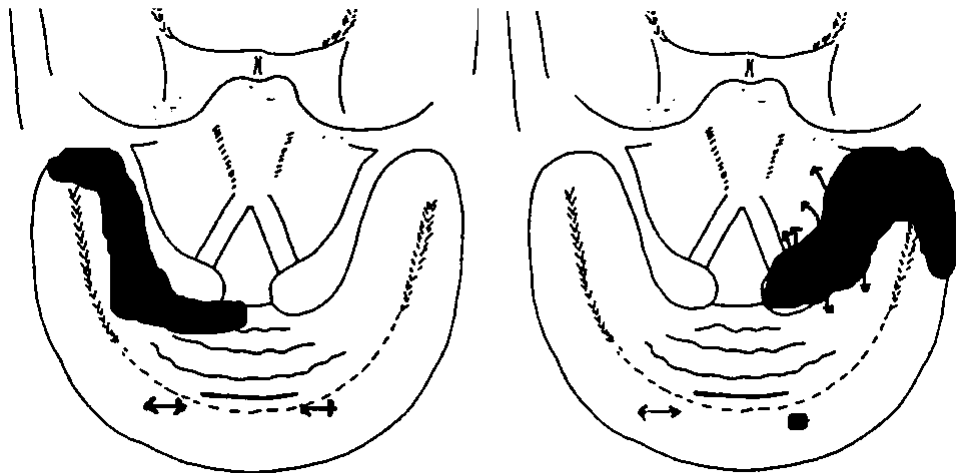
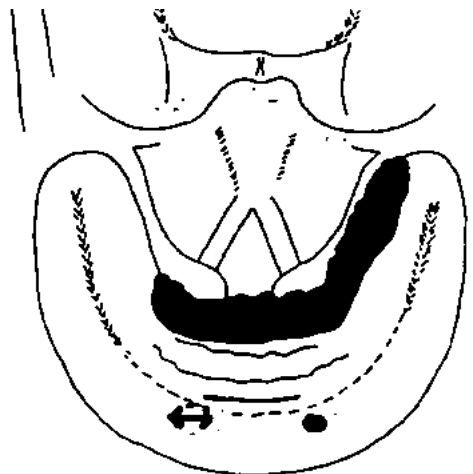


Figure 14 : Exemples de tumeurs du sinus piriforme.

Source : ONCOLIM

Vue schématique endoscopique. À droite : tumeur du sinus piriforme gauche envahissant le rétro-cricoïde < 4 cm dans sa plus grande dimension ; tumeur classée T2. À gauche : tumeur du sinus piriforme droit avec fixation de l'hémi-larynx ; tumeur classée T3.



Source : ONCOLIM

Figure 15 : Tumeur de la région rétro-cricoïdienne envahissant le sinus piriforme droit avec fixité de l'hémi-larynx. Tumeur classée T3

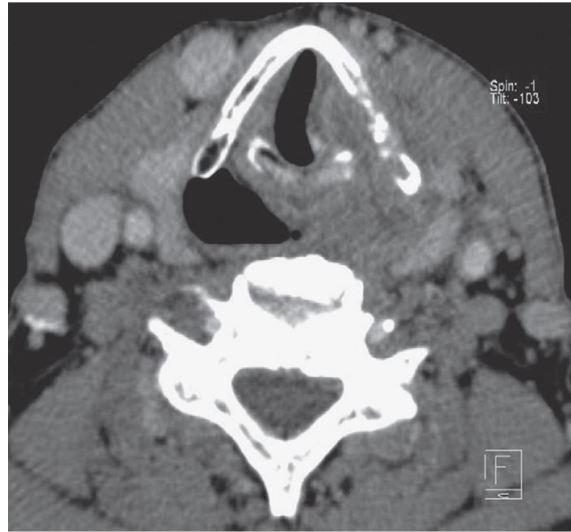


Figure 16 : Coupe tomodensitométrique axiale avec manœuvre de Valsalva d'une tumeur du sinus piriforme gauche.

Source : *EMC - Oto-rhino-laryngologie*

Présence d'une lyse de la partie postérieure de l'aile thyroïdienne. Tumeur classée T4a.

1.4.3. Métastases à distance

- M0 : pas de métastase clinique à distance évidente
- M1 : présence de métastase à distance.

1.4.4. Stadification

Plusieurs stades ont été décrits, ils sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 1):

Tableau 1 : Classification par groupes de stades

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

1.5. Modalités thérapeutiques

1.5.1. Chirurgie

Trois types de chirurgie sont décrits : chirurgie endoscopique au laser CO₂, chirurgie endoscopie robotisée, et chirurgie par voie externe (18, 19).

1.5.1.1. Cancers du larynx

Le développement de la chirurgie endoscopique a profondément modifié la prise en charge chirurgicale des cancers du larynx, avec des techniques moins mutilantes, permettant de préserver les structures anatomiques indispensables aux fonctions physiologiques, diminuant ainsi la morbidité et permettant de maintenir l'insertion sociale des patients (20).

Cinq types de cordectomie endoscopique ont été décrits par la Société européenne de laryngologie en 2000 (22) :

- Type I : cordectomie sous-muqueuse, extra-ligamentaire (Figure 17)
 - o Elle permet la résection de la muqueuse de la corde vocale, à travers la couche superficielle de la lamina propria.
 - o Elle est indiquée pour les lésions suspectes ou précancéreuses de la corde vocale.
- Type II : cordectomie sous-ligamentaire (Figure 18)

- Elle emporte la muqueuse, l'espace de Reinke et le ligament vocal. Elle est effectuée en coupant entre le ligament vocal et le muscle vocal, qui est préservé autant que possible.
- Elle est indiquée pour les leucoplasies sévères, en cas de signes cliniques de transformation néoplasique, et de suspicion d'extension profonde en stroboscopie. Elle est donc réalisée en pratique surtout pour les carcinomes micro-invasifs ou les carcinomes in situ avec possible micro-invasion.
- Type III : cordectomie transmusculaire (Figure 19)
 - Elle implique une résection partielle du muscle vocal. Elle emporte la muqueuse, la lamina propria, et une partie du muscle vocal. Une résection partielle de la bande ventriculaire peut permettre d'améliorer l'exposition.
 - Elle est indiquée pour les petits cancers de la corde vocale.
- Type IV : cordectomie totale (Figure 20)
 - Elle s'étend du processus vocal à la commissure antérieure. En profondeur, l'exérèse atteint le périchondre interne de l'aile du cartilage thyroïde, l'emportant parfois. En avant, l'exérèse va jusqu'à la commissure antérieure. Une résection partielle de la bande ventriculaire peut également permettre d'améliorer l'exposition.
 - Elle est indiquée pour les cancers T1a infiltrant la corde vocale, dont la preuve histologique a été faite avant la cordectomie.
- Type Va : type IV étendue à la commissure antérieure voire à la corde vocale controlatérale (Figure 21)
 - Elle emporte, en plus, la commissure antérieure, et soit une partie, soit la totalité de la corde vocale controlatérale. Une résection partielle de la bande ventriculaire reste possible pour améliorer l'exposition.
 - Elle est surtout indiquée pour les cancers atteignant la corde vocale controlatérale en traversant de manière superficielle la commissure antérieure sans l'infiltrer, et sans infiltrer non plus la base de l'épiglotte ou la sous-glotte.
- Type Vb : type IV étendue au cartilage aryénoïde (Figure 22)
 - Elle emporte le cartilage, en partie ou totalement, et préserve la muqueuse postérieure de l'aryénoïde.
 - Elle est indiquée pour les cancers de la corde vocale atteignant en arrière le processus vocal mais épargnant l'aryénoïde qui doit être mobile. Selon certains auteurs, cette cordectomie reste possible si la corde vocale est fixée mais pas l'aryénoïde.

- Type Vc : type IV étendue à la bande ventriculaire (Figure 23)
 - o Elle est indiquée pour les cancers du ventricule ou pour les cancers transglottiques qui s'étendent de la corde vocale vers le ventricule, envahissant la bande ventriculaire et le ventricule de Morgani.
- Type Vd : type IV étendue à la sous-glote (Figure 24)
 - o Si besoin, la résection peut être étendue jusque 1 cm sous la glotte pour exposer le cartilage cricoïde, même si elle reste une contre-indication pour certaines équipes.

Une révision de cette classification a été proposée en 2007, avec l'ajout d'une cordectomie de type VI, spécifiquement pour les cancers de la commissure antérieure n'infiltrant pas le cartilage thyroïde (23). Il s'agit d'une résection de la commissure antérieure et du tiers antérieur de chaque corde vocale (Figure 25). Si la tumeur est très proche du cartilage thyroïde, la résection peut emporter l'angle antérieur de ce cartilage. Si besoin, la résection peut emporter la muqueuse sous-glottique et la membrane crico-thyroïdienne.

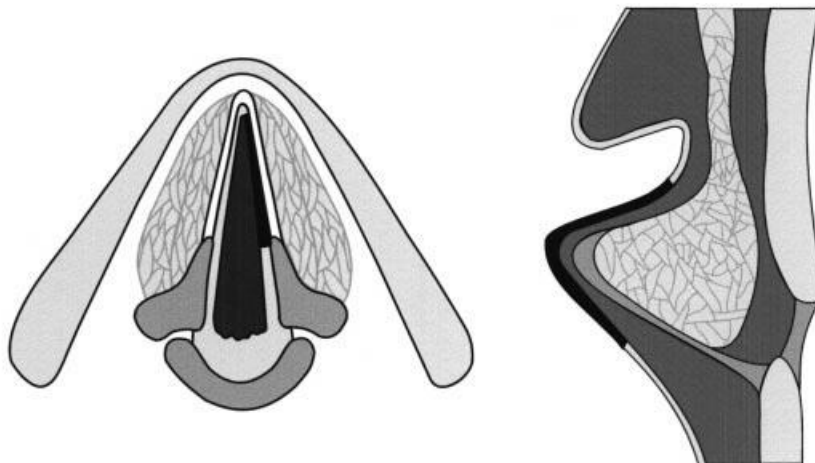


Figure 17 : Cordectomie sous-muqueuse, extra-ligamentaire (Type I).

En noir : schéma de l'exérèse.

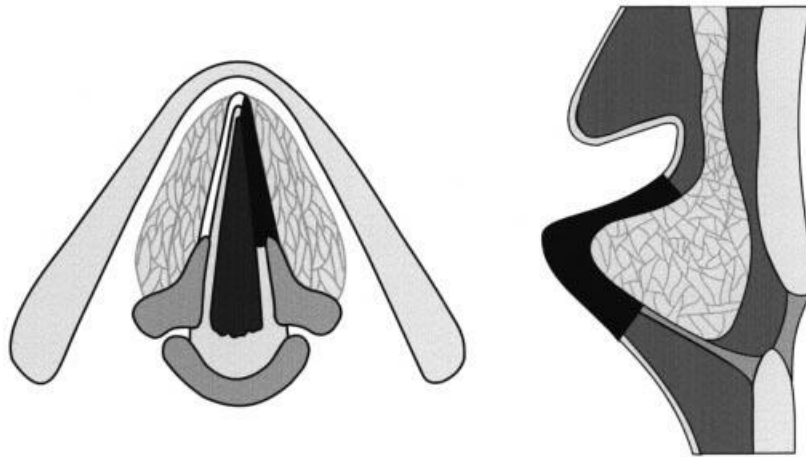


Figure 18 : Cordectomie sous-ligamentaire (Type II).

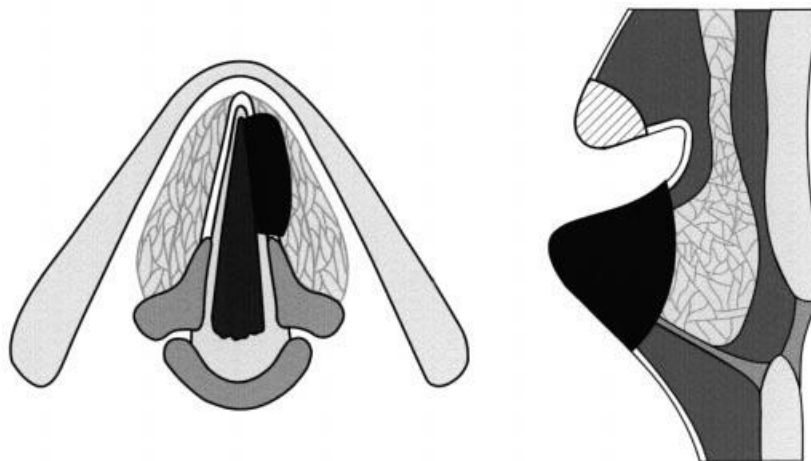


Figure 19 : Cordectomie transmusculaire (Type III).

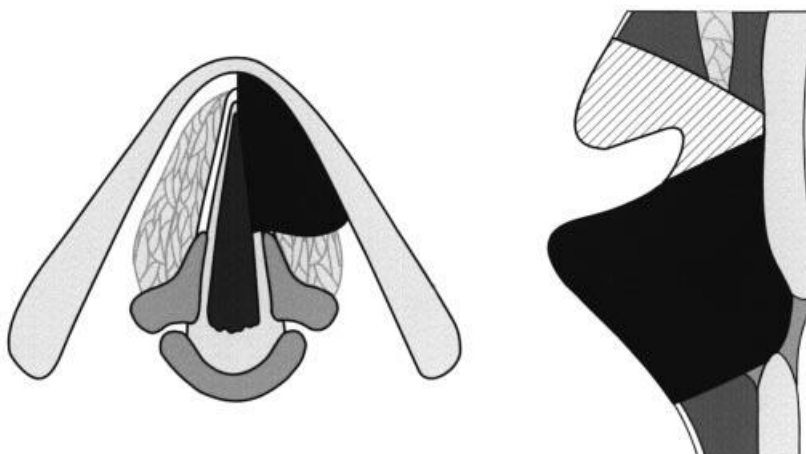


Figure 20 : Cordectomie totale (Type IV).

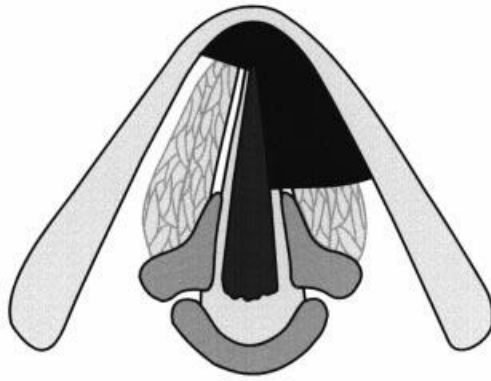


Figure 21 : Cordectomie type IV étendue à la commissure antérieure voire à la corde vocale controlatérale (Type Va).



Figure 22 : Cordectomie type IV étendue au cartilage aryténoïde (Type Vb).



Figure 23 : Cordectomie type IV étendue à la bande ventriculaire (Type Vc).



Figure 24 : Cordectomie type IV étendue à la sous-glotte (Type Vd).

Source : Remacle, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2000

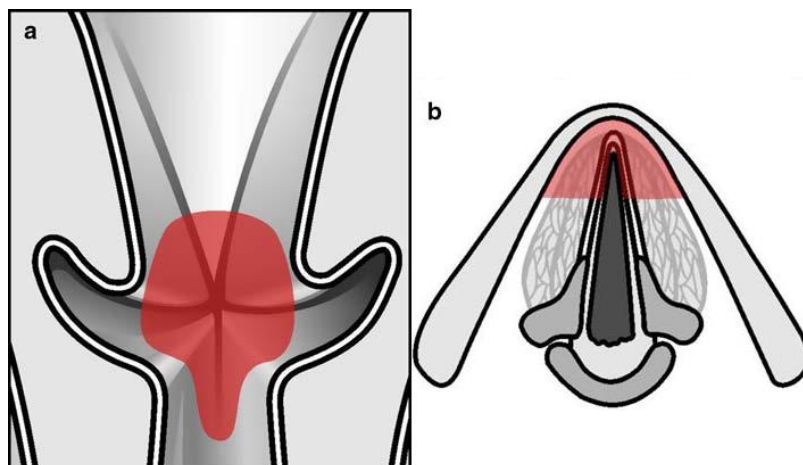


Figure 25 : Cordectomie antérieure bilatérale et commissurectomie (Type VI).

Source : Remacle, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2007

En rouge : schéma de l'exérèse.

La chirurgie partielle par voie externe permet de réaliser une exérèse carcinologique satisfaisante tout en respectant au maximum les fonctions laryngées de phonation, déglutition et respiration. Des troubles de la déglutition peuvent néanmoins persister, avec risque de pneumopathie d'inhalation, et la voix peut également être altérée, malgré une rééducation orthophonique qui garde son importance.

Plusieurs types d'intervention sont décrits (18, 24):

- La cordectomie par voie de thyrotomie médiane, permettant l'exérèse de tout le plan glottique et l'espace para-glottique (Figure 26)

- La laryngectomie fronto-latérale, permettant l'exérèse de la commissure antérieure et du plan glottique (Figure 27)
- La laryngectomie frontale antérieure avec épiglottoplastie (Tücker), permettant l'exérèse du plan glottique et de la bande ventriculaire avec la partie antérieure du cartilage thyroïde (Figure 28)
- La laryngectomie partielle supra-cricoïdienne avec crico-hyoïdoépiglottopexie (CHEP), permettant l'exérèse du plan glottique et sus-glottique en préservant l'os hyoïde et la partie supra-hyoïdienne de l'épiglotte en haut, le cartilage cricoïde en bas, et au moins une articulation cricoaryténoïdienne (Figure 29)
- La laryngectomie partielle supra-cricoïdienne avec crico-hyoïdopexie (CHP), permettant l'exérèse du plan glottique et sus-glottique, emportant la totalité de la loge pré-épiglottique, contrairement à l'intervention précédente (Figure 30)
- La laryngectomie supra-glottique, permettant l'exérèse de la sus-glotte, avec l'épiglotte et les bandes ventriculaires (Figure 31).

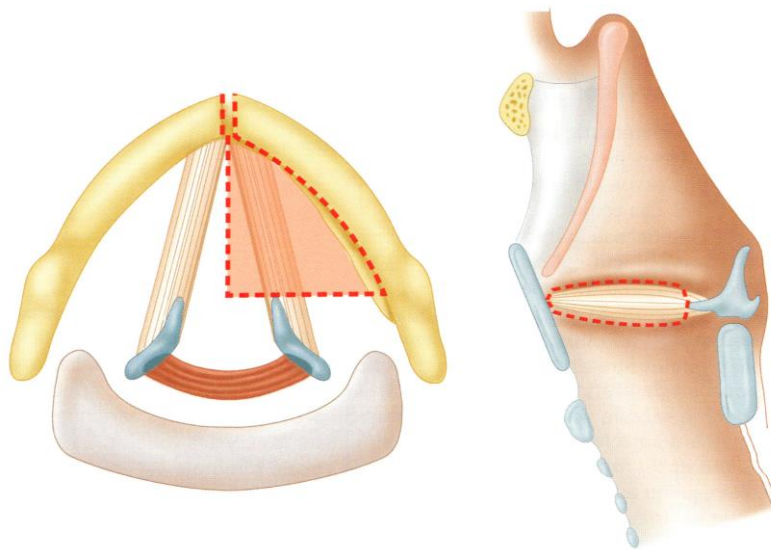


Figure 26 : Cordectomie par voie de thyrotomie médiane.

Schéma de l'exérèse. Vue supérieure et latérale.

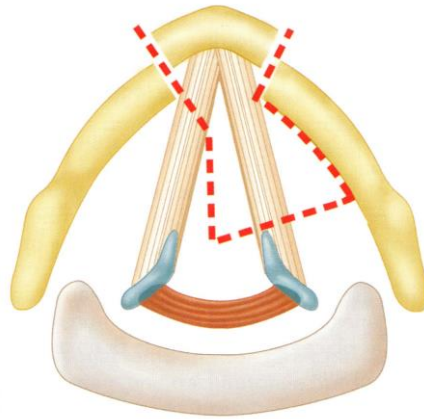


Figure 27 : Laryngectomie fronto-latérale.

Source : *Les monographies du CCA Wagram*

Schéma de l'exérèse. Vue supérieure.

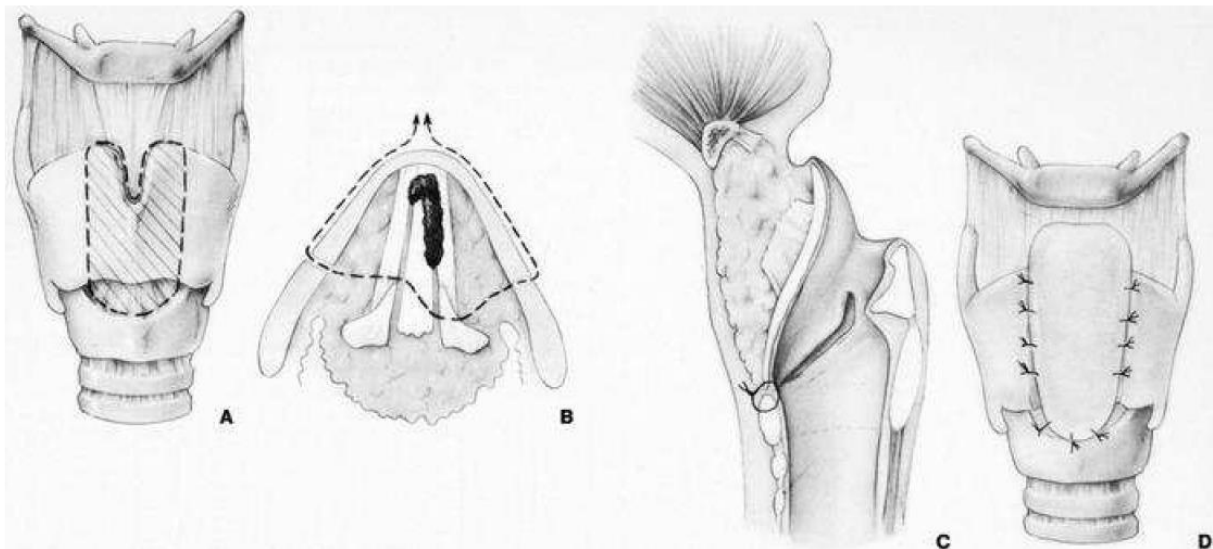


Figure 28 : Laryngectomie frontale antérieure avec épiglottoplastie.

Schéma de l'exérèse. A. Résection cartilagineuse. B. Résection de la tumeur avec le cartilage sous-jacent. C. Descente de l'épiglotte. D. Suture de l'épiglotte.

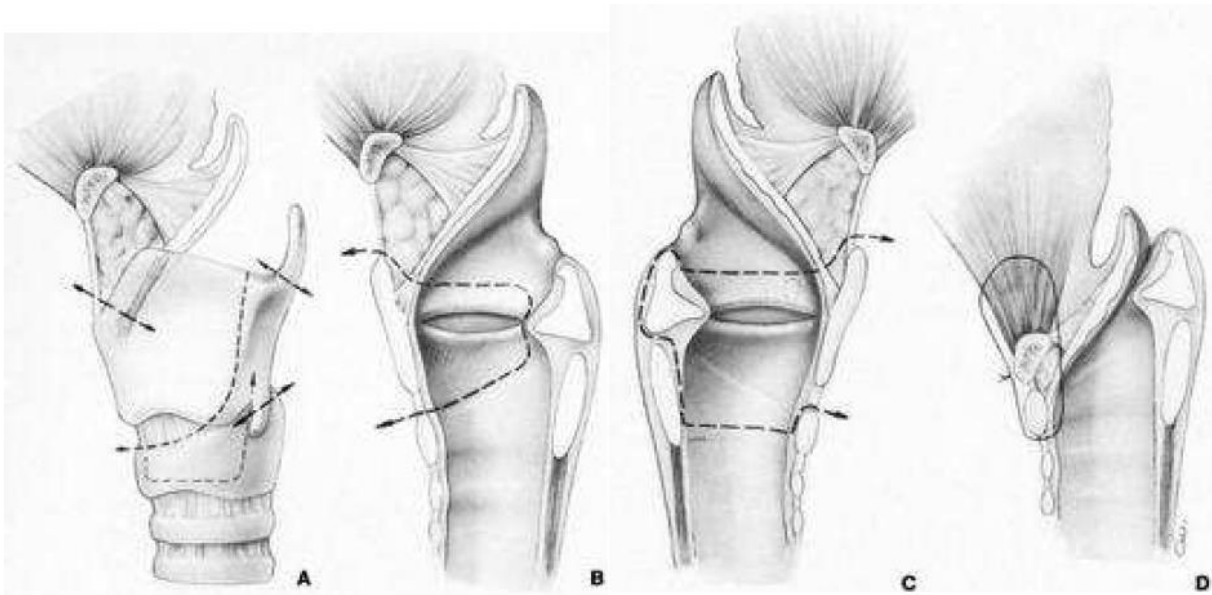


Figure 29 : Laryngectomie partielle supra-cricoïdienne avec crico-hyoïdoépiglottopexie (CHEP).

Schéma de l'exérèse. A. Incision du cartilage thyroïde et du pied de l'épiglotte. B. Résection du côté sain passant au-dessus de la bande ventriculaire. C. Résection du côté malade amputant l'aryténoïde et une partie de la sous-glotte. D. Fermeture par suture crico-hyoïdo-épiglottique, nécessitant de prendre largement la base de langue.

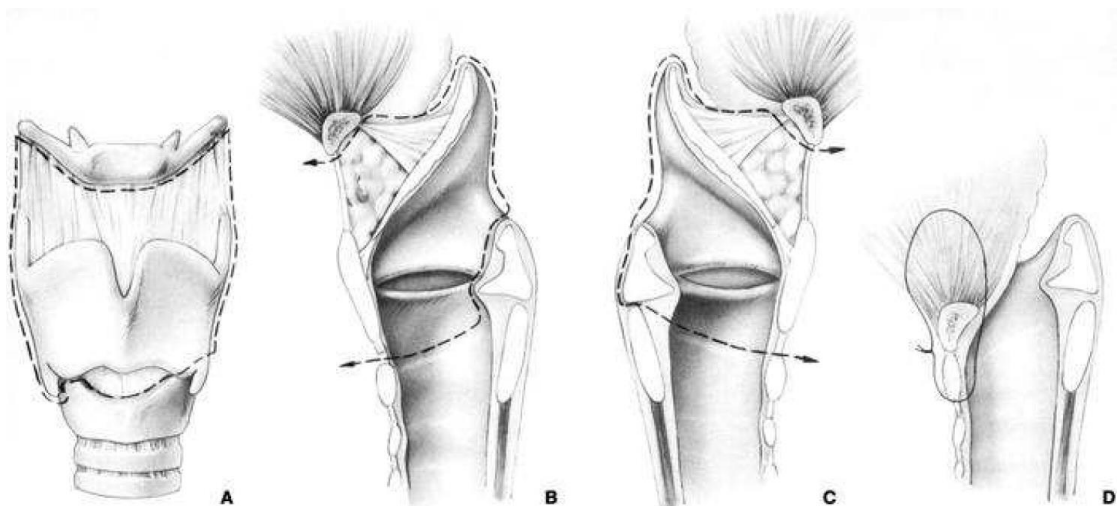


Figure 30 : laryngectomie partielle supra-cricoïdienne avec crico-hyoïdopexie (CHP).

Source : EMC - Oto-rhino-laryngologie

Schéma de l'exérèse. A. Résection antérieure. B. Résection du côté sain. C. Résection du côté malade. D. Fermeture prenant largement la base de langue.

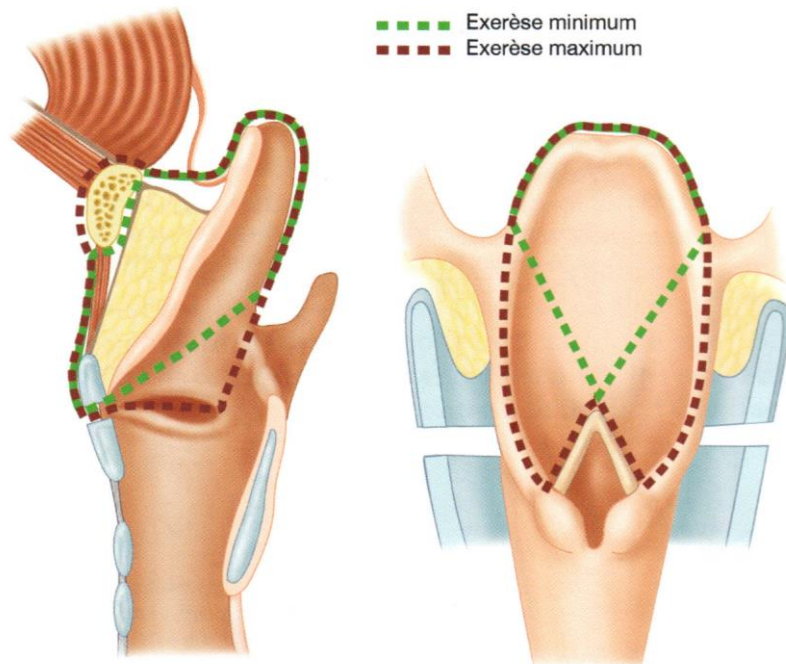


Figure 31 : Laryngectomie supra-glottique.

Source : *Les monographies du CCA Wagram*

Schéma de l'exérèse. En vert : exérèse minimale ; en rouge : exérèse maximale. Tous les intermédiaires sont possibles entre ces deux limites, que l'exérèse soit symétrique ou asymétrique.

La laryngectomie totale permet l'exérèse des trois étages, tout en préservant une filière pharyngée correcte mais avec un trachéostome définitif (Figure 32). Une réhabilitation prothétique phonatoire est possible en fonction de l'exérèse chirurgicale et de l'état du patient, afin de lui permettre de récupérer même partiellement la fonction de phonation.

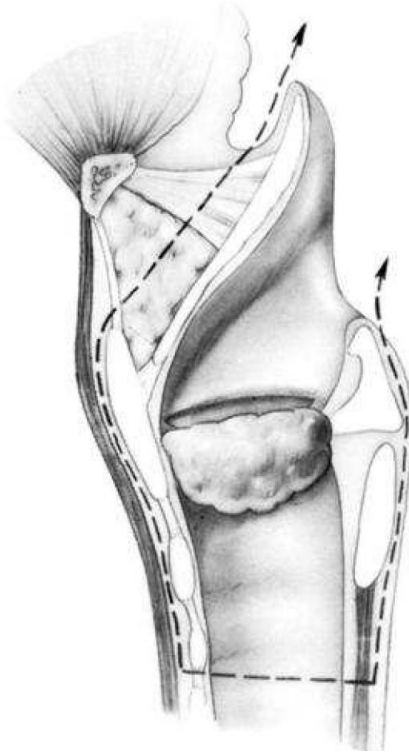


Figure 32 : Laryngectomie totale.

Source : EMC - Oto-rhino-laryngologie

Schéma de l'exérèse en coupe sagittale.

1.5.1.2. Cancers de l'hypopharynx

La chirurgie demeure le pilier de la prise en charge thérapeutique des cancers de l'hypopharynx. Elle concerne aussi bien la tumeur primitive que les aires ganglionnaires cervicales, et doit permettre l'exérèse complète de la lésion avec des marges suffisantes (9, 24, 25).

La chirurgie par voie externe est largement indiquée, qu'elle soit partielle ou totale, même si la chirurgie endoscopique, notamment par voie transorale robot-assistée, s'est considérablement développée ces dernières années.

Plusieurs types de pharyngectomies ou pharyngo-laryngectomies partielles par voie externe sont décrits :

- La pharyngectomie latérale, permettant l'exérèse des petites tumeurs de la paroi latérale du sinus piriforme (Figure 33)
- L'hémipharyngo-laryngectomie supra-glottique, permettant l'exérèse de la paroi médiale du sinus piriforme ou de son angle antérieur, de la margelle laryngée latérale ou du carrefour des trois replis, sans toucher au plan glottique ni aux aryténoïdes (Figure 34)

- L'hémi-pharyngo-laryngectomie supra-cricoïdienne, permettant l'exérèse de la paroi médiale du sinus piriforme et de son angle antérieur, si l'extension tumorale ne permet pas la conservation de l'aryténoïde homolatérale. L'exérèse emporte donc le sinus piriforme atteint et l'hémi-larynx homolatéral, incluant donc l'hémi-loge hyo-thyro-épiglottique (Figure 35)
- La pharyngectomie postérieure, permettant l'exérèse de petites tumeurs de la paroi pharyngée postérieure n'infiltrant pas l'aponévrose pré-vertébrale.

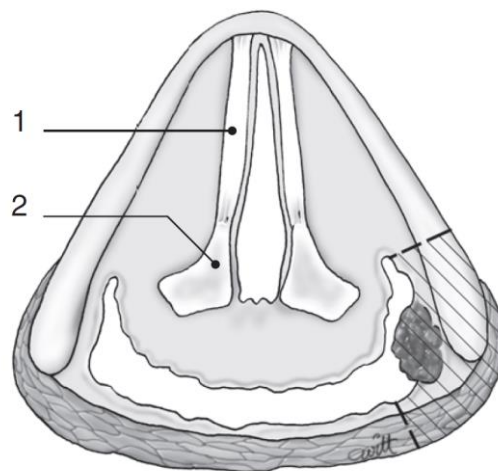


Figure 33 : Pharyngectomie latérale.

Source : EMC - Oto-rhino-laryngologie

Schéma de la résection en coupe axiale. 1. Aryténoïde. 2. Corde vocale. --- Ligne de résection.

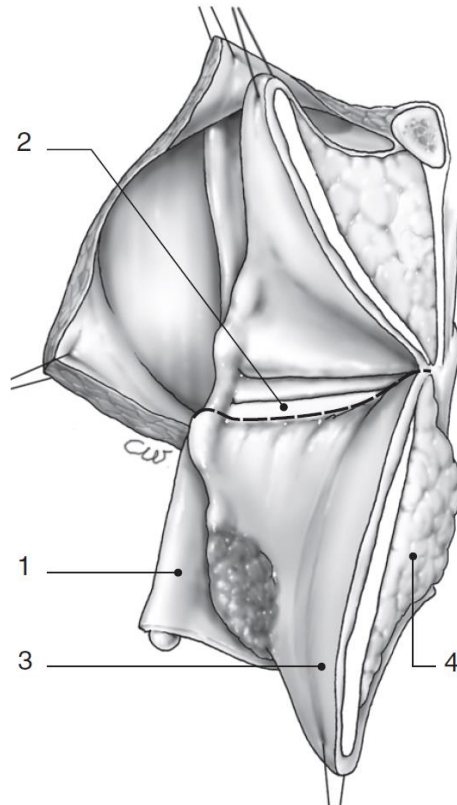


Figure 34 : Hémipharyngo-laryngectomie supra-glottique.

Source : *EMC - Oto-rhino-laryngologie*

Schéma de l'exérèse en vue antérieure. 1. Aile thyroïdienne. 2. Corde vocale. 3. Épiglote. 4. Loge pré-épiglottique.

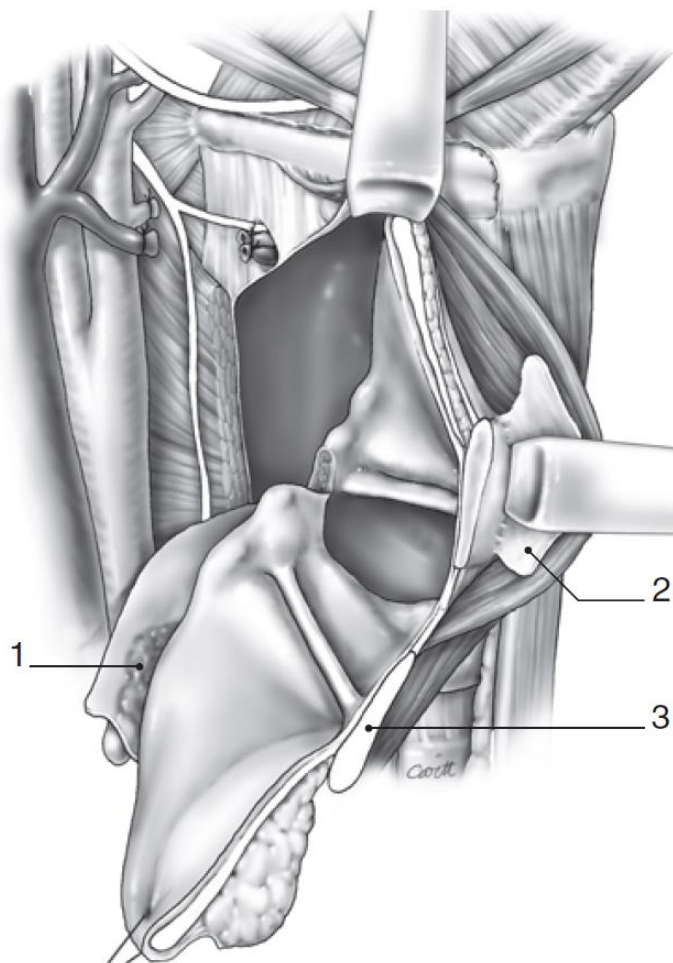


Figure 35 : Hémi-pharyngo-laryngectomie supra-cricoïdienne.

Source : EMC - Oto-rhino-laryngologie

Schéma de l'exérèse en vue antérieure. 1. Tumeur. 2. Lambeau myopérichondral. 3. Bord antérieur de l'aile thyroïdienne.

Par voie endoscopique, certaines petites tumeurs de l'hypopharynx peuvent être réséquées au laser CO₂. On peut ainsi faire l'exérèse de petites lésions haut situées sur la paroi médiale du sinus piriforme et au niveau de la margelle laryngée latérale, ou situées à la partie haute de la paroi hypopharyngée postérieure.

La chirurgie transorale robot-assistée permet de réaliser l'exérèse de tumeurs de la margelle laryngée latérale et de la paroi médiale du sinus piriforme, ou encore de la paroi pharyngée postérieure. De même que par voie endoscopique, les suites opératoires sont plus simples que la chirurgie par voie externe, avec notamment moins de trachéotomie, de nutrition entérale, de troubles de la déglutition et des durées d'hospitalisation moins longues.

La, ou plutôt les pharyngo-laryngectomies totales, permettent l'exérèse des tumeurs du sinus piriforme. La pharyngo-laryngectomie totale circulaire permet l'exérèse, en plus, de tout

l'hypopharynx, notamment si la paroi pharyngée postérieure ou la région rétro-cricoïdienne est atteinte (Figure 37). Une œsophagectomie plus ou moins totale peut être associée pour réaliser l'exérèse de l'œsophage cervical. La phonation peut partiellement être rétablie grâce à l'aide notamment d'implants phonatoires de plus en plus utilisés, par reconstruction type Pearson lorsque l'exérèse carcinologique le permet, ou par rééducation de la voix œsophagienne.

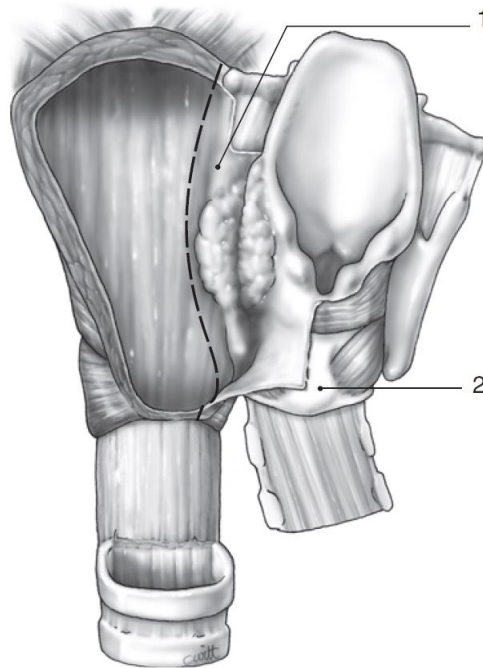


Figure 36 : Pharyngo-laryngectomie totale.

Source : EMC - Oto-rhino-laryngologie

Vue antérieure après dissection du pharyngo-larynx après bascule de la pièce opératoire du côté atteint après ouverture du pharynx du côté sain. 1. Bord postérieur de l'aile thyroïdienne du côté atteint. 2. Cricoïde.

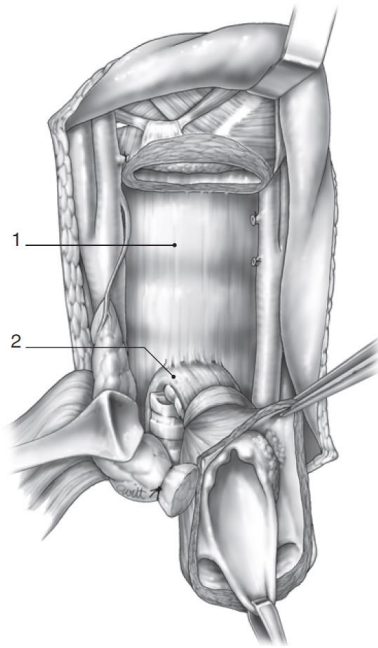


Figure 37 : Pharyngo-laryngectomie totale circulaire.

Source : EMC - Oto-rhino-laryngologie

Exérèse de haut en bas. 1. Aponévrose pré-vertébrale. 2. Œsophage cervical.

1.5.1.3. Métastases ganglionnaires cervicales

Deux principaux types d'évidement ganglionnaire ou curage cervical sont habituellement décrits, le troisième en étant une variante (24, 26):

- L'évidement conservateur ou fonctionnel, conservant les structures nobles du cou : muscle sterno-cléido-mastoïdien, veine jugulaire interne, nerf spinal, peau du cou
- L'évidement radical, emportant le muscle sterno-cléido-mastoïdien, la veine jugulaire interne, et le nerf spinal
- L'évidement radical modifié n'emportant qu'un ou plusieurs des éléments sus-cités en en conservant au moins un.

1.5.1.4. Principales indications chirurgicales

Sans vouloir être exhaustif, nous exposons ici les principales indications chirurgicales en fonction de la localisation et du stade T de la tumeur initiale (8, 9, 18, 19, 24, 25, 27-29).

1.5.1.4.1. Cancers du larynx

Cancers du plan glottique :

- T1a : cordectomie endoscopique laser, ou cordectomie translaryngée, ou laryngectomie fronto-latérale
- T1b : cordectomie endoscopique laser, ou laryngectomie fronto-latérale ou frontale antérieure, ou CHEP, ou laryngectomie partielle verticale
- T2 : laryngectomie frontale antérieure, ou CHEP
- T3 : laryngectomie totale, ou laryngectomie presque totale de Pearson
- T4a : laryngectomie totale, ou laryngectomie presque totale de Pearson

Cancers sus-glottiques :

- Ventricule laryngé :
 - o T1, T2 : CHEP ou CHP, ou laryngectomie partielle sus-glottique
 - o T3, T4a : laryngectomie totale, laryngectomie presque totale de Pearson
- Vestibule laryngé :
 - o T1, T2 : laryngectomie partielle sus-glottique, ou CHP
 - o T3, T4a : laryngectomie supra-glottique (si cartilage thyroïde intègre en totalité), ou laryngectomie partielle supra-cricoïdienne avec CHP, ou laryngectomie totale, ou type Pearson
- Épiglote sous-hyoïdienne :
 - o T1 : épiglotectomie endoscopique laser, transorale robot-assistée, ou laryngectomie partielle sus-glottique
 - o T2 : laryngectomie partielle sus-glottique
 - o T3, T4a : laryngectomie totale, laryngectomie presque totale de Pearson
- Bande ventriculaire et complexe pied-bande :
 - o T1 : laryngectomie partielle sus-glottique ou CHP
 - o T2 : laryngectomie partielle sus-glottique ou glottique sans fixation du larynx
 - o T3, T4a : laryngectomie totale, laryngectomie presque totale de Pearson
- Face laryngée de l'épiglotte sous-hyoïdienne :
 - o T1 : hyo-thyro-épiglotectomie
 - o T2 : sub-glosso-hyo-thyro-épiglotectomie
 - o T3 : subglosso-pharyngo-laryngectomie totale ou pharyngo-laryngectomie totale
 - o T4 : pharyngo-laryngectomie totale
- Repli ary-épiglottique :
 - o T1, T2 : pharyngo-laryngectomie partielle sus-glottique ou hémi-laryngo-pharyngectomie
 - o T3, T4a : pharyngo-laryngectomie totale
- Aryténoïde :

- T1, T2 : pharyngo-laryngectomie partielle supra-cricoïdienne avec CHEP
- T3, T4a : pharyngo-laryngectomie totale.

Cancers sous-glottiques :

- T1, T2, sous-glotte antérieure : laryngectomie partielle supracricoïdienne avec crico-trachéo-hyoïdo-épiglottopexie
- T1, T2, sous-glotte latérale : CHP et résection aryénoïdienne
- T1, T2, atteignant le bord supérieur du cricoïde : laryngectomie totale.

L'évidement ganglionnaire cervical n'est pas indiqué pour les tumeurs T1 du plan glottique. En cas de traitement chirurgical, le curage est bilatéral pour les tumeurs T2 et supérieures du plan glottique ou sus-glottique (Figure 38), alors qu'il est systématique pour toutes les tumeurs sous-glottiques, emportant alors, en plus des groupes II, III et IV, les groupes récurrentiels et une partie ou tout de la thyroïde.

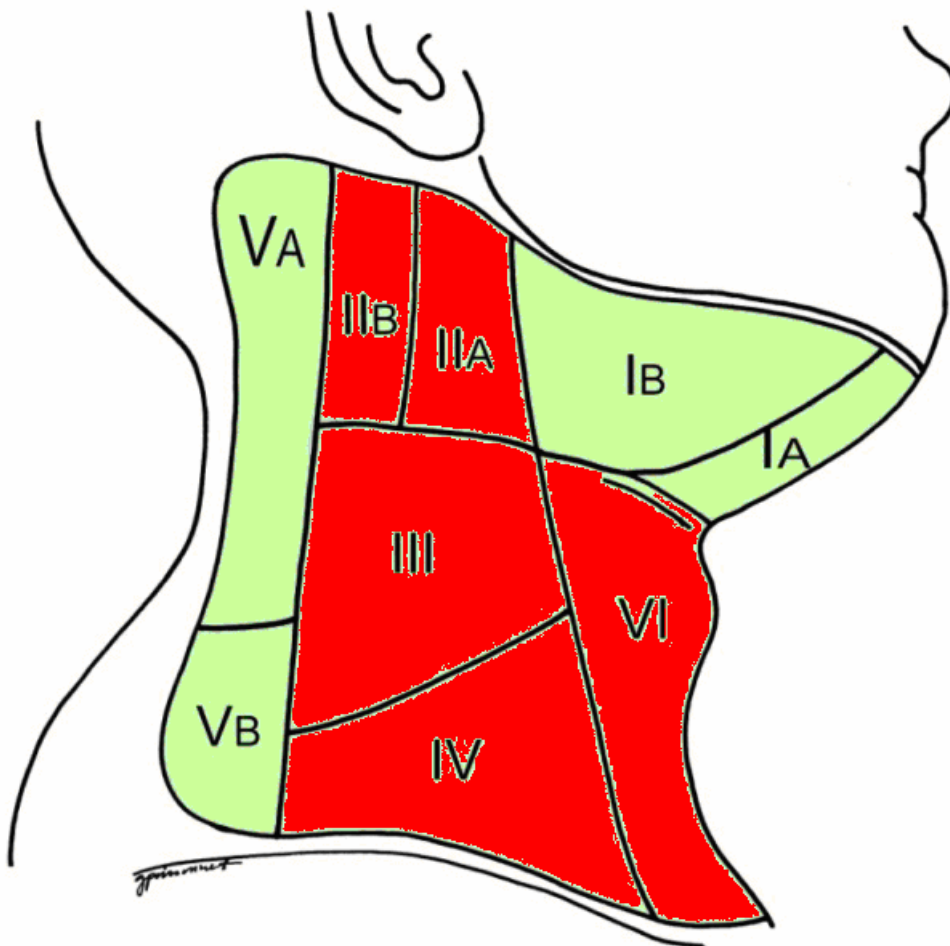


Figure 38 : Aires ganglionnaires des curages pour un cancer glottique classé T3

Source : ONCOPACA

1.5.1.4.2. Cancers de l'hypopharynx

Cancers du sinus piriforme :

- T1 : pharyngectomie partielle ou pharyngo-laryngectomie partielle supra-glottique ou héli-laryngo-pharyngectomie
- T2 :
 - o pour les tumeurs envahissant le repli ary-épiglottique : pharyngo-laryngectomie partielle supra-glottique ou héli-laryngo-pharyngectomie
 - o pour les tumeurs envahissant le rétro-cricoïde : pharyngo-laryngectomie partielle supra-glottique ou héli-laryngo-pharyngectomie, ou pharyngo-laryngectomie
 - o pour les tumeurs envahissant la paroi postérieure : pharyngo-laryngectomie partielle supra-glottique ou héli-laryngo-pharyngectomie, ou pharyngo-laryngectomie totale
- T3 : pharyngo-laryngectomie totale
- T4a : pharyngo-laryngectomie totale ou pharyngo-laryngectomie totale circulaire ou œso-pharyngectomie totale

Cancers de la paroi pharyngée postérieure :

- T1 : pharyngectomie partielle
- T2 : pharyngectomie partielle ou totale
- T3 : pharyngectomie totale ou pharyngo-laryngectomie totale circulaire ou œso-pharyngo-laryngectomie totale
- T4a : pharyngo-laryngectomie totale circulaire ou œso-pharyngo-laryngectomie totale

Cancers du rétro-cricoïde :

- T1 : pharyngectomie partielle
- T2 : pharyngo-laryngectomie totale
- T3, T4a : pharyngo-laryngectomie totale ou pharyngo-laryngectomie totale circulaire ou œso-pharyngo-laryngectomie totale

L'évidement ganglionnaire cervical homolatéral est systématique lors d'une chirurgie, quel que soit le stade N, emportant alors les groupes II, III et IV (Figure 39), le groupe VI étant également retiré en cas d'extension tumorale vers la jonction pharyngo-œsophagienne. Pour les tumeurs classées T3 et T4, l'évidement est en général bilatéral. Une héli-thyroïdectomie est réalisée pour tous les cancers du sinus piriforme, et pour les cancers du rétro-cricoïde et de la paroi pharyngée postérieure en cas d'atteinte ganglionnaire N2 ou N3.

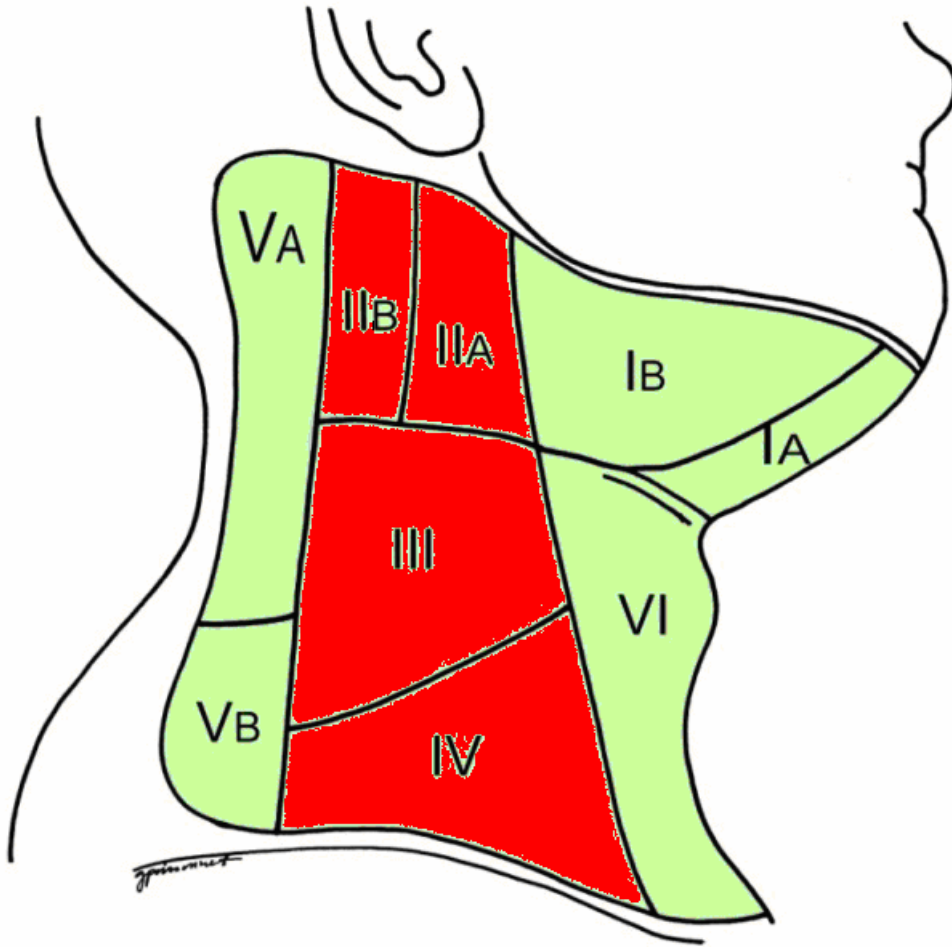


Figure 39 : Aires ganglionnaires des curages pour un cancer latéral de l'hypopharynx

Source : ONCOPACA

1.5.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie garde une place très importante pour tous les cancers des VADS, qu'elle soit utilisée seule, en néo-adjuvant, en adjuvant, ou de manière concomitante à la radiothérapie externe. Les années 1980 ont vu apparaître les premiers bons résultats et ainsi l'essor et le développement de nouvelles molécules (30).

1.5.2.1. Historique

Entre les années 1960 et 1980, plusieurs molécules ont successivement été étudiées, du cyclophosphamide des années 1960, avec des résultats rarement spectaculaires mais souvent décevants, à la bléomycine des années 1970, à l'efficacité modeste, en passant par le méthotrexate, principalement utilisé dans le cadre de récives, avec des résultats

encourageants, et d'autres protocoles utilisant parfois des poly-chimiothérapies sans que les résultats ne soient convaincants.

Au début des années 1980, les sels de platine (cisplatine, carboplatine) ont commencé à être utilisés, d'abord seuls, puis en association au 5-fluoro-uracile (5FU), avec des taux de réponse tumorale intéressants, notamment des réponses cliniques complètes allant de 10 à 50 % et des réponses histologiques complètes de 5 à 30 %.

Au début des années 2000 ont commencé à être utilisées en ORL les taxanes (paclitaxel, docétaxel), initialement utilisés pour les cancers d'origine gynécologique et pulmonaire. Leur efficacité est d'autant plus importante qu'ils sont associés aux sels de platine et au 5FU.

Des études sont actuellement en cours pour explorer la voie des thérapeutiques moléculaires ciblées, mais leur place n'est pas encore définie (30).

1.5.2.2. Principales molécules utilisées

1.5.2.2.1. Le docétaxel

Le docétaxel est une molécule de la famille des taxanes. Cette famille comprend le paclitaxel (Taxol ®) et le docétaxel (Taxotère ®) qui est deux fois plus actif (Figure 40). Contrairement au paclitaxel qui est extrait de l'écorce de l'if de l'ouest, le docétaxel est extrait de son aiguille.

Le principal mécanisme d'action de la classe des taxanes est l'inhibition de la fonction des microtubules. Les microtubules sont essentiels pour la division cellulaire, et les taxanes bloquent la division normale des cellules. Les taxanes jouent donc le rôle de poison du fuseau. Ils sont également supposés être radio-sensibilisants.

Le paclitaxel, par exemple, se fixe sur l'extrémité amino-terminale de la tubuline β , ce qui bloque la dépolymérisation du microtubule et entraîne la stabilisation de celui-ci par formation d'un manchon. Il favorise également la polymérisation des microtubules qui se dispersent alors de manière anarchique dans la cellule. Les chromosomes ne peuvent donc plus migrer à chaque pôle de la cellule, ce qui bloque la division cellulaire juste avant l'anaphase. La cellule étant bloquée, elle reçoit un message d'apoptose. Le paclitaxel est donc un antimitotique très puissant. Les cellules cancéreuses sont connues pour être sans cesse en division, il va donc agir sur ces cellules en bloquant leur division et en entraînant leur mort (30, 31).

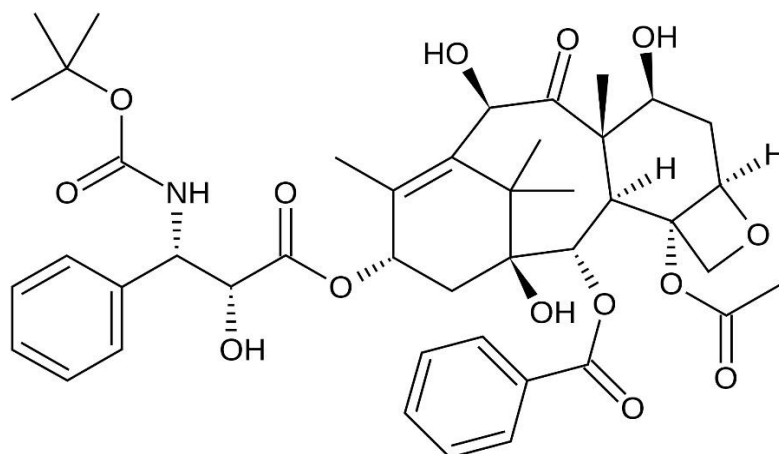


Figure 40 : Formule chimique du docétaxel.

Source : Wikipedia

Les taxanes ont surtout été utilisés dans les cancers du sein et de l'ovaire, du poumon non à petites cellules, de la prostate... Leur utilisation en ORL remonte au début des années 2000.

Comme toutes les molécules utilisées en ORL, le docétaxel est administré par voie intraveineuse. L'injection se fait en perfusion courte, toutes les trois semaines en général. La posologie varie entre 75 et 100 mg/m² à chaque administration. Une corticothérapie orale est systématiquement associée, poursuivie jusque trois jours après l'injection, en raison du risque d'hypersensibilité et de rétention hydrique.

Comme toute drogue utilisée en chimiothérapie, les effets secondaires et indésirables du docétaxel sont nombreux (30) (Figure 43):

- La toxicité hématologique n'est pas négligeable, avec des risques de neutropénie, voire d'agranulocytose. Un traitement par Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) permet d'en limiter la durée et le risque d'infection.
- Le docétaxel peut également induire une neuropathie périphérique sensitive, souvent accompagnée de myalgies et d'arthralgies.
- Une toxicité colique a été décrite, avec diarrhées sévères, colites nécrotiques et perforations.
- La toxicité cutanée du docétaxel se manifeste par une éruption maculo-papuleuse, érythémateuse, souvent douloureuse et suivie d'une desquamation des mains et des pieds.
- Une rétention hydrique est fréquente, avec des œdèmes périphériques, une prise de poids, voire la constitution d'un troisième secteur, avec parfois ascite, pleurésie ou péricardite. Ce phénomène semble lié à une augmentation de la perméabilité capillaire, est dose-dépendant et apparaît en général après trois ou quatre injections. Sa réversibilité est lente, peu influencée par les corticoïdes et les antihistaminiques. Un

traitement diurétique par furosémide ou spironolactone peut parfois améliorer la symptomatologie.

- L'alopécie est un effet secondaire fréquent également.

1.5.2.2.2. Le cisplatine

Le cisplatine ou cis-diaminedichloroplatine(II) (CDDP) est une molécule de la famille des platines (Figure 41), appartenant à la classe thérapeutique des alkylants.

Le platine est un métal noble, rare, qui, sous forme de sels, est un puissant toxique, détruisant l'ADN en l'empêchant de se dérouler. Il bloque alors le processus de division rapide de certaines cellules, notamment les cellules cancéreuses.

La cytotoxicité du cisplatine vient du fait qu'il se fixe sélectivement sur les bases puriques de l'ADN (adénosine ou guanine) et induit une variation de la conformation locale du double brin d'ADN. Cette déformation inhibe la réplication et la transcription de l'ADN en ARN, et induit ainsi la mort cellulaire.

L'autre forme de sels platine fréquemment utilisée en cancérologie est le carboplatine, mais son efficacité semble moins importante en ORL.

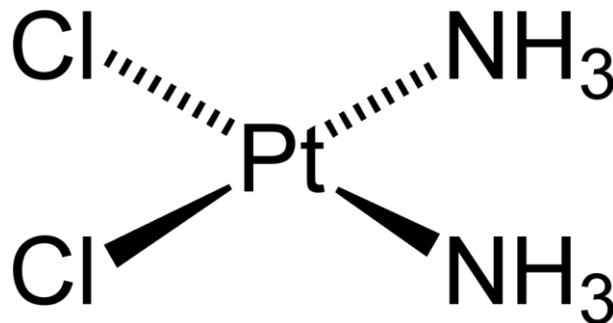


Figure 41 : Formule chimique du cisplatine

Source : Wikipedia

En dehors des cancers de la sphère ORL, le cisplatine est indiqué pour le traitement de divers cancers, dont ceux du testicule, de l'ovaire, du col de l'utérus, de l'endomètre, de l'œsophage, de la vessie, de l'estomac... Il est souvent utilisé en polychimiothérapie, en association avec d'autres antinéoplasiques (30, 32).

Le cisplatine est injecté en perfusion courte, fractionnée ou continue, à des doses variant entre 75 et 100 mg/m² toutes les trois semaines. Son administration est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min) ; elle est accompagnée

d'une hyperhydratation 12 heures avant et 24 heures après son injection, afin de maintenir un débit urinaire correct pour diminuer sa toxicité (30).

Ses principaux effets indésirables sont :

- Toxicité hématologique avec risque de neutropénie et d'agranulocytose
- Nausées très fréquentes, nécessitant l'utilisation de corticoïdes, d'aprépitant (Emend®) et de sétrons
- Poly-neuropathie sensitive distale, généralement après une dose cumulée de 300 mg/m²
- Ototoxicité, avec surdité de perception irréversible, débutant sur les fréquences aiguës. Le risque est plus important en cas d'administration rapide d'une forte dose par voie intraveineuse, et diminue avec des posologies plus faibles sur une longue période.
- Toxicité rénale, avec risque d'insuffisance rénale notamment sévère. Cette toxicité est liée à la destruction des cellules des tubules par les dépôts de platine, favorisée par les anti-inflammatoires et l'hypoperfusion rénale.

1.5.2.2.3. Le 5-fluoro-uracile

Le 5FU appartient à la classe des anti-métabolites, sous-classe des analogues de la pyrimidine (Figure 42).

Il s'intègre au sein de l'ARN et de l'ADN à la place de la thymine ou de l'uracile. L'uracile est incorporé dans l'ARN sous forme d'UTP (uridine triphosphate), et constitue la source principale de TTP (thymidine triphosphate) incorporée dans l'ADN. Le 5FU agit principalement sur la synthèse d'ADN sous forme de 5-FdUMP (5 fluorod soxy-uracile monophosphate) en bloquant l'activité de la thymidylate synthase, et un autre de ses métabolites, le 5-FUTP, a la capacité de s'incorporer dans les divers types d'ARN, La transcription se faisant ainsi de manière erronée. Son action anti-tumorale est potentialisée par l'association à l'acide folinique. Le 5FU est transformé au niveau hépatique par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Certaines mutations concernant le gène codant pour cette enzyme, présentes dans 0,2 à 5 % de la population générale, exposent le patient à une toxicité aigu e ou grave. En cas d'effet indésirable majeur, elle est recherch e, et si elle retrouvée de manière homozygote, la drogue est généralement contre-indiquée par la suite (30).

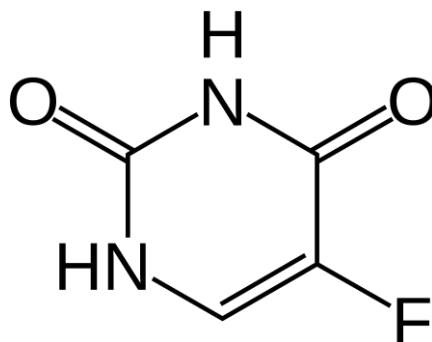


Figure 42 : Formule chimique du 5-fluoro-uracile

Source : Wikipedia

L'indication historique et majeure du 5FU reste le cancer du côlon, dont il a été pendant des décennies la chimiothérapie de choix. Pour les cancers des VADS, il est utilisé en association avec d'autres drogues, notamment le cisplatine et plus récemment le docétaxel.

Il est utilisé en bolus ou en perfusion continue de 5 à 7 jours, à des posologies allant de 750 à 1000 mg/m²/j. Le but est d'augmenter la durée d'exposition des cellules à la molécule pour accroître sa cytotoxicité. Elle peut être commencée à l'hôpital et continuée à domicile.

Il présente également des effets indésirables qui peuvent être graves :

- La toxicité hématologique existe, comme pour les autres drogues citées précédemment.
- La toxicité muqueuse est fréquente, avec notamment des risques de diarrhées et de mucites qui peuvent être très invalidantes, nécessitant parfois des hospitalisations de plusieurs jours jusqu'à une reprise correcte de l'alimentation orale.
- La toxicité cardiaque survient plus fréquemment lors des perfusions continues, se manifestant par des douleurs angineuses, des troubles du rythme, et parfois des réelles nécroses myocardiques.

1.5.2.2.4. Le cetuximab

Le cetuximab est un anticorps monoclonal murin humanisé, bloquant le récepteur au facteur de croissance épidermique (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) surexprimé à la surface de certaines cellules tumorales.

Il est utilisé en ORL principalement pour les tumeurs de stades III et IV localement avancées en association avec la radiothérapie, en alternative à la radiochimiothérapie concomitante,

ainsi que pour les tumeurs métastatiques ou en récurrence locorégionale, en association avec le cisplatine et éventuellement le 5FU.

Son principal effet secondaire est un rash acnéiforme, dont la sévérité serait un facteur prédictif d'efficacité du traitement (33).

SUIVI DE TOXICITE		TYPE DE CHIMIOTHERAPIE :			
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 requise
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 corrigible	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.)

Figure 43 : Fiche standardisée de recueil de toxicité chimio-induite.

1.5.2.3. Modes d'utilisation

1.5.2.3.1. Chimiothérapie néo-adjuvante

Également appelée chimiothérapie d'induction, elle précède un traitement qui sera complété en fonction de la réponse tumorale.

Depuis le début des années 1980, c'est un protocole associant cisplatine et 5FU qui est le plus utilisé en ORL, avec de bons résultats sur les carcinomes épidermoïdes localement avancés. Puis plusieurs études au début des années 2000 ont montré une amélioration de la réponse lors de l'adjonction à ce protocole d'une molécule de la famille des taxanes, soit le paclitaxel soit le docétaxel (34-41). Les gains en termes de réponse complète étaient alors plus importants dans le groupe ayant reçu les trois molécules par rapport au groupe n'ayant reçu que l'association cisplatine-5FU. Le principal effet indésirable de cet ajout concerne le risque de neutropénie qui augmente, mais le taux de report des cures de chimiothérapies reste faible (30). Ce protocole, que nous détaillerons plus loin, est désormais le standard de la chimiothérapie néo-adjuvante. En France, Il est communément appelé TPF, du nom des trois molécules qui le composent : Taxotère® (docétaxel), Platine (cisplatine) et Fluoro-uracile (5FU).

La chimiothérapie d'induction est actuellement validée dans le cadre de la préservation laryngée pour les tumeurs avancées et résécables du larynx et de l'hypopharynx, mais elle ne l'est pas encore pour celles de la cavité buccale et de l'oropharynx. Elle est par ailleurs actuellement utilisée dans certains centres pour les tumeurs non résécables des VADS, avant une radiochimiothérapie concomitante, même si elle n'est pas encore le traitement de référence (30).

1.5.2.3.2. Chimiothérapie exclusive

Elle a été proposée ces dernières années suite à une chimiothérapie néo-adjuvante, afin de garder l'option radiothérapie pour une éventuelle récurrence ou seconde localisation tumorale métachrone (43-46).

Les quelques études menées sur le sujet n'ont pas permis de recommander la chimiothérapie exclusive comme un traitement standard (30, 47). Elle n'est actuellement pas utilisée en curatif pour les carcinomes épidermoïdes des VADS.

1.5.2.3.3. Chimiothérapie adjuvante

Elle serait utilisée après une chirurgie et/ou une radiothérapie, et agirait en détruisant les micro-métastases et les micro-reliquats tumoraux afin de réduire le taux de récurrence locale et de métastases.

Aucune étude n'a mis en évidence de bénéfice en termes de survie (48-51), mais l'apparition récente des taxanes mérite d'être mieux évaluée chez les patients à haut risque de récurrence ou de métastase.

1.5.2.3.4. Chimiothérapie concomitante

La radiothérapie externe exclusive a très longtemps été utilisée pour le traitement des cancers des VADS non résecables (30, 52). Afin d'améliorer ses résultats, l'utilisation d'une chimiothérapie de manière concomitante à la radiothérapie, c'est-à-dire durant le même temps de traitement, a été étudiée. Il existerait des interactions à type de potentialisation entre ces deux traitements (meilleure oxygénation des cellules et blocage du cycle cellulaire grâce à la chimiothérapie rendant les cellules plus radiosensibles, développement retardé d'une résistance de la tumeur aux traitements) (53), avec en contrepartie des effets secondaires plus importants.

Depuis les années 1980, de nombreux essais ont montré la supériorité de l'association radiochimiothérapie concomitante à la radiothérapie externe seule pour les cancers avancés des VADS (30, 50). Plusieurs drogues ont été étudiées, avec des résultats prometteurs pour le 5FU et pour l'association 5FU-cisplatine (54). La chimiothérapie alternée avec la radiothérapie, jusque-là quasi abandonnée, a été relancée récemment dans des études récentes, qui ont permis de mettre en évidence une moindre toxicité et avec un contrôle local et une survie améliorés (55, 56).

La radiochimiothérapie concomitante exclusive est utilisée actuellement pour le traitement des cancers des VADS au stade avancé, et pour les tumeurs non résecables (30).

L'association radiochimiothérapie concomitante reste un standard thérapeutique en situation adjuvante, soit en postopératoire pour les tumeurs à haut risque de récurrence (berges d'exérèse envahies, envahissement de plusieurs ganglions, rupture capsulaire, engainements péri-nerveux, embolies vasculaires) (30), soit dans le cadre d'un protocole de préservation laryngée en cas de bonne réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante (cf infra).

Actuellement, le schéma standard utilise une chimiothérapie par cisplatine en complément de la radiothérapie.

1.5.3. Radiothérapie externe

1.5.3.1. Principe

Elle est utilisée depuis le début du 20^e siècle pour traiter les patients atteints de cancers, notamment ORL (58).

Elle utilise la production de rayons X et d'électrons par des accélérateurs de particules de haute énergie. Les énergies des photons utilisés en ORL varient de 4 à 6 MeV, et celles des électrons de 6 à 15 MeV. Les rayons gamma produits par une source artificielle de cobalt 60 sont aussi employés, avec des énergies fixes de 1,17 et 1,33 MeV. L'unité de mesure des radiations ionisantes est le Gray (Gy).

En fonction de l'indication thérapeutique, la dose totale est définie et caractérisée par deux paramètres, le fractionnement et l'étalement.

Elle peut être utilisée seule ou associée à une chimiothérapie (cf. supra), soit de manière exclusive, soit en tant que traitement adjuvant. Le fractionnement correspond au nombre total de séances de radiothérapie, et l'étalement au temps séparant le premier du dernier jour de l'irradiation. Classiquement, cinq séances hebdomadaires de 1,8 à 2 Gy/j sont réalisées. En cas d'irradiation biquotidienne, on parle d'hyper-fractionnement, avec des doses délivrées réduites, de 1 à 1,3 Gy par séance, un intervalle de 4 à 6 heures devant être respecté entre chaque séance afin de permettre une réparation suffisante des tissus sains qui possèdent des systèmes enzymatiques plus performants que ceux des cellules tumorales (58).

1.5.3.2. Radiothérapie externe exclusive

La radiothérapie exclusive reste une alternative à la chirurgie pour les stades localisés des cancers des VADS (52).

Alors qu'elle a été pendant très longtemps le traitement standard des stades avancés des cancers des VADS, elle n'est désormais plus recommandée en première intention, mais reste utilisée en cas d'impossibilité ou de contre-indication à un traitement par chimiothérapie. Mais dans ce cas, la contrôle local ne reste que partiel (52).

Ses principales indications dans les cancers du larynx et de l'hypopharynx sont (27-29, 52) :

- Cancers T1 du plan glottique
- Cancers T1 et certains cancers T2 sus-glottiques
- Cancers T1 et certains cancers T2 de l'hypopharynx.

1.5.3.3. Radiothérapie postopératoire

Elle a pour but d'obtenir une stérilisation du site tumoral et des aires ganglionnaires par l'utilisation de doses dites prophylactiques. Le bénéfice a été démontré par de nombreuses études, aussi bien termes de contrôle local que de survie (59-62).

L'indication dépend des données de l'examen anatomo-pathologique des pièces opératoires. La radiothérapie postopératoire est en général indiquée en cas de marges positives ou incertaines (< 5 mm), d'atteinte ganglionnaire avec extension extra-capsulaire, en cas de ganglions atteints supérieurs ou égaux à 2, en cas d'atteinte des structures de voisinage ou en cas d'engainements péri-nerveux.

1.5.3.4. Radiochimiothérapie concomitante

Elle a été décrite précédemment. Pour mémoire, elle peut être utilisée soit seule, soit en adjuvant après une chirurgie, soit en adjuvant après une chimiothérapie d'induction.

1.5.3.5. Complications de la radiothérapie

Les patients atteints de cancers des VADS ont déjà pour la plupart une altération de fonctions essentielles, que ce soit la phonation, la déglutition, ou la respiration. L'utilisation de traitements combinés (association radiochimiothérapie, combinaison de plusieurs chimiothérapies) a également tendance à augmenter la fréquence et la gravité des effets toxiques (52).

Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants (52, 58):

- Mucite :
 - Effet secondaire quasi constant en ORL, elle se manifeste par une inflammation de la muqueuse avec réaction érythémateuse et parfois ulcérations (63).
 - Elle apparaît en moyenne deux semaines après le début de l'irradiation et est maximale 4 à 5 semaines après.
 - Dans les formes très importantes, on peut avoir besoin de recourir à une nutrition entérale sur sonde naso-gastrique ou gastrostomie, en évitant au maximum l'administration prolongée d'une nutrition parentérale sur un port-à-cath en raison du risque d'infection.
- Dermite :
 - La toxicité secondaire cutanée est très fréquente, pouvant aller d'un érythème cutané à la nécrose tissulaire. Certaines chimiothérapies comme le cetuximab augmentent ce risque.
 - À long terme, les séquelles sont surtout esthétiques, avec de fréquentes alopecies, hyperpigmentation ou troubles des phanères.
 - Au niveau sous-cutané, la radiothérapie entraîne une fibrose, parfois un trismus en raison de l'atteinte secondaire des muscles masticateurs. Cette fibrose rend souvent difficile une chirurgie post-radiothérapie, que ce soit une chirurgie de rattrapage ou une chirurgie d'une nouvelle localisation. La palpation du cou est également rendue facile, on parle alors de « cou blindé », dont le statut ganglionnaire est difficile à évaluer, et qui rend parfois l'exposition au laryngoscope difficile lors d'une endoscopie des VADS.
- Œdème des muqueuses :

- La radiothérapie au niveau laryngé ou hypopharyngé peut entraîner un œdème laryngé, rendant parfois difficile le suivi.
- Secondairement peut également apparaître une mono voire une diplégie laryngée responsable de dyspnée aiguë, justifiant parfois une trachéotomie, ou pouvant faire craindre à tort une récurrence tumorale éventuellement sous-muqueuse.
- Xérostomie :
 - Très fréquente également, elle représente un véritable inconfort pour le patient (64). Elle augmente le risque de candidose oropharyngée, et fait souvent suite à l'irradiation des glandes salivaires.
 - Les premiers signes apparaissent en moyenne trois semaines après le début de la radiothérapie, et peuvent être réversibles si la dose totale délivrée ne dépasse pas 30 Gy.
- Ostéo-radionécrose mandibulaire :
 - Elle est liée à la fois à l'hyposialie et à l'irradiation des dents et de la mandibule.
 - Sa prise en charge est difficile, et son diagnostic ne doit pas faire méconnaître les principaux diagnostics différentiels, notamment une seconde localisation tumorale ou une métastase d'un autre cancer lymphophile (type poumon).
 - Elle doit être prévenue systématiquement par la remise en état bucco-dentaire avant la radiothérapie, et par le port de gouttières fluorées à vie par le patient.

Les dernières évolutions de la radiothérapie, notamment la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI ou IMRT pour Intensity-Modulated Radiation Therapy), sont censées réduire de manière significative ces effets secondaires en épargnant notamment au maximum les glandes salivaires des champs d'irradiation (65, 66).

1.5.4. La préservation laryngée

1.5.4.1. Principe et historique

Les protocoles de préservation laryngée reposent sur des indications précises, dont le but est d'obtenir un contrôle carcinologique optimal tout en conservant au maximum les trois fonctions du larynx que sont la phonation, la déglutition et la respiration. Ils sont basés sur l'hypothèse qu'une tumeur chimio-sensible serait également radiosensible. L'idée serait alors de sélectionner les patients ayant bien répondu à une chimiothérapie d'induction pour leur proposer un traitement à base de radiothérapie en complément (67).

La chimiothérapie d'induction a été initiée par Jacobs à la fin des années 1980 (68), après avoir traité par chimiothérapie à base de cisplatine et de 5FU des patients atteints de cancers

avancés des VADS, qu'il a ensuite divisé en deux groupes : un groupe de répondeurs traités de manière adjuvante par radiothérapie seule, et un groupe de non répondeurs traités par chirurgie et radiothérapie. Les survies étaient comparables dans les deux groupes, et Jacobs avait alors choisi le traitement adjuvant en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction. Est née dans le même temps la notion de préservation d'organe, avec des patients non opérés à la survie comparable à celle de patients opérés et « mutilés ».

L'étude Veterans reste l'étude pionnière pour la préservation laryngée (69, 70). Elle a comparé une chimiothérapie d'induction par cisplatine-5FU suivie de radiothérapie externe à une laryngectomie totale suivie de radiothérapie, chez 332 patients atteints de cancers laryngés stades III et IV. Les taux de survie étaient alors identiques dans les deux groupes, avec une préservation laryngée de 62 % à 5 ans. Les métastases à distance étaient moins fréquentes avec la chimiothérapie d'induction, mais les récurrences locales étaient plus nombreuses.

L'étude de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) s'est, elle, intéressée aux cancers avancés de l'hypopharynx, en utilisant le même protocole que l'étude des Veterans (71-73). La survie était également comparable dans les deux groupes, avec une conservation laryngée à 5 ans de 35 %. Les métastases à distance étaient moins fréquentes avec la chimiothérapie d'induction.

Le standard thérapeutique pour les tumeurs avancées du larynx et l'hypopharynx (stades T2 et T3 relevant d'une chirurgie non conservatrice) a alors été la chimiothérapie d'induction par PF suivie d'une radiothérapie externe en cas de bonne réponse.

Puis le début des années 2000 a vu l'essor de l'association radiochimiothérapie concomitante, avec la publication d'une méta-analyse montrant une amélioration de la survie par rapport à la chimiothérapie d'induction pour les cancers localement avancés des VADS (50). La chimiothérapie utilisée avec la radiothérapie était alors à base de cisplatine.

L'étude du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) comparant trois protocoles de préservation laryngée chez 518 patients porteurs d'un cancer avancé du larynx a été publiée en 2003. L'association radiochimiothérapie a été comparée à une chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie chez les patients bons répondeurs et à une radiothérapie externe exclusive (74, 75). Même s'il n'y avait pas de différence significative sur la survie entre ces trois protocoles, le contrôle local était meilleur dans le groupe radiochimiothérapie, de même que le taux de préservation laryngée.

Une étude publiée en 2010 a comparé la radiochimiothérapie concomitante à la chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie externe chez les patients répondeurs dans une population de 71 patients atteints de cancers avancés opérables du sinus piriforme (T3N0) (76). Le taux de préservation laryngée était significativement meilleur pour la radiochimiothérapie concomitante, sans différence de survie à 2 ans.

Ces différentes études ont alors remis en question l'intérêt de la chimiothérapie d'induction par rapport à la radiochimiothérapie, mais l'adjonction de taxanes au schéma de chimiothérapie a permis d'en améliorer les résultats.

Le protocole TPF, ajoutant donc un taxane (docétaxel ou paclitaxel) à la chimiothérapie d'induction par TPF, a été décrit au début des années 2000 pour tous les cancers avancés des VADS, sans arrière-pensée de préservation laryngée (34, 35). Les différentes études montraient alors des bénéfices notamment en termes de survie par rapport à la radiochimiothérapie concomitante (36-40).

Une étude publiée en 2009 comparant les schémas TPF et PF chez 213 patients avec un cancer avancé du larynx et de l'hypopharynx a montré des résultats supérieurs en termes de préservation laryngée dans le groupe TPF par rapport au groupe PF (77). La réponse globale était également plus élevée dans le groupe TPF, mais la survie était comparable dans les deux groupes.

Aucune étude n'a cependant comparé de manière prospective le schéma TPF à une radiochimiothérapie en première intention.

Certains auteurs ont proposé de réaliser une laryngectomie partielle après chimiothérapie d'induction pour une tumeur relevant initialement d'une laryngectomie totale. Cette notion de chirurgie du reliquat tumoral serait proposée aux patients en réponse incomplète après chimiothérapie d'induction (réponse tumorale supérieure ou égale à 80 % mais inférieure strictement à 100 %), et serait suivie d'une radiothérapie systématique complémentaire (30). Dans une étude rétrospective publiée en 2000 étaient comparés 3 schémas : chimiothérapie d'induction, suivie soit de laryngectomie partielle, soit de laryngectomie totale, soit de radiothérapie (78). Il était alors retrouvé une survie et un contrôle locorégional comparables entre ces trois groupes. Cette attitude n'est néanmoins pas recommandée actuellement, dans l'attente d'études prospectives contrôlées.

Certains auteurs ont cherché à évaluer si la mauvaise réponse de la tumeur à la chimiothérapie d'induction était corrélée à une faible expression de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ou de l'ERCC1, sans que les résultats n'aient pu être reproduits dans d'autres études (79, 80).

Trois revues systématiques de la littérature publiées en 2013 confirment la faisabilité de tels protocoles de préservation, sans que les auteurs ne puissent conclure et recommander un protocole par rapport à un autre (81-83). Ils reconnaissent néanmoins que l'adjonction des taxanes a été une étape décisive en faveur de la chimiothérapie d'induction.

1.5.4.2. Protocole de préservation laryngée

Les conditions des protocoles de préservation laryngée ont été définies de manière consensuelle et publiées en 2009 (88, 89). Ces recommandations, établies par un panel d'experts européens et américains, le Larynx Preservation Consensus Panel, décrivent en fait les conditions dans lesquelles doivent être réalisées les études voulant évaluer des protocoles de préservation laryngée.

Les patients sélectionnés doivent avoir un cancer à type de carcinome épidermoïde, classé T2 ou T3, de localisation laryngée (glottique ou sus-glottique) ou hypopharyngée, inaccessible à une laryngectomie partielle. Ne doivent pas être inclus les patients avec une dysfonction laryngée préalable : trachéotomie, dysphagie en lien avec la tumeur nécessitant une nutrition entérale, ou pneumopathie dans les douze mois précédents. Il est recommandé également de ne pas inclure de patient âgé de plus de 70 ans.

L'évaluation doit porter sur la voix et la déglutition, en utilisant des questionnaires standardisés, voire un transit baryté œsophagien.

Le critère principal d'évaluation doit combiner évaluation de la survie et préservation d'organe. On évalue alors la notion nouvelle de survie sans dysfonction laryngo-œsophagienne : décès, mais également récurrence locale, laryngectomie partielle ou totale, trachéotomie à deux ans et plus, ou nutrition entérale à deux ans et plus.

Il est recommandé également d'évaluer de nouveaux marqueurs, tels l'EGFR, l'ERCC-1, etc. il est également recommandé de fixer et conserver les échantillons pré-thérapeutiques.

Les protocoles de chimiothérapie d'induction se font donc généralement selon les modalités suivantes :

- Sont inclus les patients avec un carcinome épidermoïde classé T2 ou T3, de localisation laryngée (glottique ou sus-glottique) ou hypopharyngée.
 - o Les deux principaux essais initiaux, ceux des Veterans (69) et ceux de l'EORTC (71, 73), ont montré les bons résultats de la préservation laryngée respectivement des cancers du larynx et de l'hypopharynx. Les plupart des autres études se sont intéressées soit à l'une, soit à l'autre des localisations.
 - o Les patients avec une tumeur classée T4 ont un moins bon pronostic, avec des moins bonnes réponses à la chimiothérapie et plus de laryngectomies totales de rattrapage par rapport aux tumeurs classées T3 (90). En pratique, les patients avec une tumeur T4 du larynx ou de l'hypopharynx, notamment en cas de franchissement du cartilage thyroïde pour les tumeurs laryngées, subissent normalement d'emblée une laryngectomie totale. Rappelons que les dernières éditions de la classification TNM classent T3 une tumeur laryngée avec érosion

de la corticale interne du cartilage thyroïde, ce qui les maintient éligibles à un protocole de préservation d'organe.

- Concernant le statut ganglionnaire, les différentes études ont inclus des patients au statut variable, notamment des stades N2 et N3 (91). Le risque d'effraction extra-capsulaire augmente avec le stade N (92), augmentant la probabilité de combiner chimiothérapie et radiothérapie pour les patients opérés d'emblée. Il est recommandé de ne pas exclure les patients en fonction de leur statut ganglionnaire, dès lors que la tumeur est opérable.
- Sont exclus les patients avec une dysfonction laryngée pré-thérapeutique : trachéotomie, dysphagie liée à la tumeur requérant une nutrition entérale, ou pneumopathie récurrente ayant nécessité une hospitalisation dans les douze mois précédents.
 - Certaines études ont inclus des patients avec une trachéotomie préalable (75). Il n'a pas été possible de conclure si cet élément était un facteur de risque de récurrence (93).
 - Les pneumopathies à répétition sont un élément important du suivi, et il est important de ne pas confondre les pneumopathies liées au traitement avec celles liées au terrain préexistant. De plus, les pneumopathies représentent une morbidité importante chez les patients souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).
- La mobilité laryngée est systématiquement relevée. L'imagerie préopératoire repose sur une tomodensitométrie cervico-thoracique injectée, avec étude minutieuse de l'extension tumorale notamment au niveau du cartilage thyroïde. Une tomographie par émission de positons (TEP-scan) est réalisée pour les tumeurs classées T3 et T4a dès lors qu'il s'agit d'une indication de (pharyngo-)laryngectomie totale.
- Une fois les patients inclus, la réponse et la restauration de la mobilité laryngée (si elle est initialement altérée) est évaluée après la 2^e cure de chimiothérapie d'induction en consultation. À moins que la tumeur n'ait progressé après la 2^e cure, le traitement est poursuivi et la décision thérapeutique est prise après la dernière cure de chimiothérapie, généralement la 3^e, suite à la réalisation d'une endoscopie.
 - La notion de mobilité laryngée n'a pas la même importance en Europe et aux États-Unis. Une étude européenne a suggéré que les patients avec un larynx fixé avaient de moins bons résultats dans les stratégies de préservation laryngée (94). La survie était plus courte chez les patients dans le groupe chimiothérapie d'induction par rapport au groupe laryngectomie totale d'emblée. Aux États-Unis, les patients sont inclus dans ces protocoles indépendamment de la mobilité laryngée.

- La réalisation d'un TEP-scan d'évaluation a été évoquée, potentiellement utile dans certains cas pour évaluer la réponse à la chimiothérapie d'induction.
- Une étude a montré une corrélation entre la réponse après un seul cycle de chimiothérapie et la réponse finale de l'ordre de 90 %. Néanmoins, les experts considèrent que la réponse devrait être évaluée après les 2^e et 3 cures. À moins d'une progression tumorale après la 2^e cure, le traitement doit être poursuivi.
- Une réponse partielle est définie comme une régression tumorale de plus de 50 %, mesurée dans trois axes perpendiculaires entre eux, sans progression tumorale ni nouvelle lésion.
 - Les experts ont convenu qu'une réponse supérieure à 50 % à l'issue de la chimiothérapie d'induction était suffisante pour poursuivre le protocole de préservation.
 - En revanche, aucun accord n'a été trouvé sur la nécessité de remobilisation laryngée en fin de chimiothérapie d'induction afin de poursuivre la préservation, et aucune recommandation n'a donc été faite dans ce sens.
- L'évaluation après la radiochimiothérapie, dans le cas d'une réponse complète, s'effectue entre deux et trois mois après le dernier jour de la radiothérapie. Il est recommandé de réaliser systématiquement une endoscopie et une imagerie qui sera comparée à l'imagerie initiale. En cas de persistance tumorale à l'issue de ce traitement, une chirurgie de rattrapage à type de laryngectomie totale est préférée, même si une laryngectomie partielle n'est pas exclue en fonction des habitudes locales. Un curage cervical n'est pas recommandé en cas de disparition de l'atteinte ganglionnaire, même s'il reste possible. Un curage fonctionnel est alors préféré en cas de disparition tumorale complète.

1.5.4.3. Déroulement du protocole actuel

Nous décrivons dans ce chapitre le protocole qui est actuellement pratiqué et appliqué dans le service d'oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale du CHU de Limoges.

1.5.4.3.1. Diagnostic

Le patient est vu en consultation où la suspicion de tumeur laryngée ou hypopharyngée est faite lors d'une nasofibroscopie. La mobilité laryngée est alors relevée à ce moment-là. Le patient subit ensuite une endoscopie des VADS, sous anesthésie générale, avec biopsies confirmant le diagnostic histologique de carcinome épidermoïde. Un tatouage des limites tumorales est parfois réalisé à l'encre de Chine pour apprécier plus précisément la réponse tumorale.

Les aires ganglionnaires cervicales sont systématiquement palpées.

Un schéma daté et signé est alors réalisé, avec l'extension tumorale dans les trois plans, la mobilité laryngée et l'extension ganglionnaire.

Les patients bénéficient d'un scanner cervico-thoraco-abdominal avec injection de produit de contraste afin d'évaluer l'extension locorégionale, dont le statut ganglionnaire et l'extension à distance, notamment pulmonaire et hépatique. La classification TNM est faite à cette occasion, avec l'aide du scanner cervico-thoracique injecté afin de bien évaluer l'extension cartilagineuse éventuelle ainsi que l'atteinte extra-laryngée. Certains patients dont le statut ganglionnaire est supérieur à N2b bénéficient d'une tomographie par émission de positons (TEP-scan).

Le dossier est ensuite présenté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), en présence du chirurgien ORL, de l'oncologue, du radiothérapeute, et éventuellement du radiologue.

Si le patient répond aux critères d'inclusion cités précédemment, et s'il ne présente aucun critère d'exclusion, il est alors inclus dans un protocole de préservation laryngée.

Il est ainsi clairement expliqué au patient les deux possibilités thérapeutiques :

- soit une (pharyngo-)laryngectomie totale d'emblée, avec ses bénéfices et risques,
- soit le protocole de préservation laryngée avec chimiothérapie d'induction, avec ses bénéfices et risques.

Le patient doit être informé qu'en cas de réponse insuffisante à la chimiothérapie, la seule option thérapeutique restante sera une (pharyngo-)laryngectomie totale. En cas de réponse suffisante, la préservation laryngée sera poursuivie par une radiochimiothérapie concomitante.

1.5.4.3.2. Chimiothérapie d'induction

La chimiothérapie néo-adjuvante se fait initialement à base de Taxotère® (docétaxel), sels de Platine® (cisplatine) et Fluoro-uracile (5FU).

Suite à la RCP, une consultation avec l'oncologue est prévue dans les jours qui suivent, puis la pose d'un port-à-cath est programmée avant de débiter la chimiothérapie. Un bilan sanguin avec créatininémie, albuminémie et hémogramme est prescrit, à réaliser dans les jours qui précèdent la future première cure de chimiothérapie.

Les cures se font lors d'une hospitalisation courte en service d'oncologie médicale.

La fonction rénale est vérifiée par le calcul de la clairance de la créatinine, qui doit être supérieure à 60 ml/min, et un hémogramme s'assure de l'absence de cytopénie.

En l'absence de contre-indication, la première cure (C1) chimiothérapie est alors administrée selon le schéma suivant :

- La veille de l'hospitalisation, le patient doit prendre de la prednisolone à la dose de 50 mg deux fois par jour. En cas d'oubli, un rattrapage peut être effectué par 120 mg de prednisolone 30 minutes avant l'injection de la première drogue.
- La première drogue à passer est le docétaxel, à la dose de 75 mg/m², sur une durée d'une heure.
- Le patient reçoit ensuite une combinaison de traitements à but antiémétique : 80 mg de prednisolone et 8 mg d'ondansetron (Zophren ®), tous deux en perfusion, et 125 mg per os d'aprépitant.
- L'hydratation est ensuite assurée par 1 litre de poly-ionique, puis 1 litre de sérum physiologique, le tout sur 6 heures.
- La deuxième drogue est alors injectée : le cisplatine, à la dose de 75 mg/m², sur une durée de deux heures.
- La troisième drogue, le 5FU, est ensuite injectée, à la dose de 3750 mg/m², sur une durée de 120 heures, qui sera donc poursuivie à domicile.
- En même temps que l'injection de 5FU sont injectés à nouveau deux litres d'hydratation, respectivement un litre de sérum physiologique et un litre de poly-ionique, chacun sur trois heures.
- La sortie est autorisée à domicile le lendemain, en l'absence de survenue d'effets indésirables graves immédiats, avec poursuite de l'aprépitant 80 mg per os le matin pendant deux jours.
- L'infirmière à domicile stoppe la perfusion de 5FU après 120 heures, soit au cinquième jour du début de la cure.

Une injection de Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF, par exemple pegfilgrastim Neulasta ®) est systématiquement réalisée à domicile 24 heures après la fin du cycle de chimiothérapie, c'est-à-dire 24 heures après la fin de l'injection de 5FU, soit au sixième jour.

La cure suivante (C2) se déroule alors trois semaines après la première.

Un questionnaire standardisé permet ensuite de relever les principaux effets indésirables survenus après la première cure. En cas de survenue d'effets indésirables graves, plusieurs conduites peuvent être tenues.

- S'il existe une neutropénie avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) < 1500 mm³, la cure est reportée. En l'absence de fièvre < 38 °C, un hémogramme est réalisé toutes les 48 heures jusqu'à remontée du taux de PNN, et la cure peut alors être

commencée. En cas de fièvre, le patient est alors hospitalisé dans le cadre d'une prise en charge d'aplasie fébrile.

- En cas de mucite sans aphagie, la chimiothérapie n'est pas reportée. En cas d'aphagie, le patient est hospitalisé pour une nutrition entérale et la chimiothérapie est reportée.
- En cas d'insuffisance rénale sévère imputable au cisplatine, celui-ci est définitivement contre-indiqué pour la suite. Si elle n'est pas imputable au cisplatine, une hydratation intraveineuse est assurée pour rétablir la fonction rénale, jusqu'à son rétablissement, afin de reprendre la chimiothérapie dès que possible.
- En cas d'évènement cardio-vasculaire jugé grave par le cardiologue (ischémie aiguë de membre, syndrome coronarien aigu...), le 5FU est définitivement contre-indiqué pour la suite. Il est par ailleurs contre-indiqué en cas de fragilité du terrain cardio-vasculaire avant même le début de la chimiothérapie.

En l'absence de contre-indication, la cure est administrée selon le même protocole que pour la première.

Entre la 2^e et la 3^e cure (C3), une consultation ORL est programmée. Le but est surtout de vérifier l'absence de progression tumorale après 2 cures, qui contre-indiquerait la poursuite du protocole de préservation. Un examen complet avec notamment nasofibroscopie est donc systématiquement réalisé.

En cas de progression tumorale, la chimiothérapie est arrêtée et le patient est programmé pour une (pharyngo-)laryngectomie totale.

Sinon, la chimiothérapie d'induction est poursuivie jusque la 3^e cure selon les mêmes modalités que pour la 2^e, notamment l'évaluation de l'inter-cure.

Après la 3^e cure est programmée une endoscopie sous anesthésie générale, ainsi qu'un scanner cervico-thoracique injecté. Lors de l'endoscopie, un nouveau schéma est réalisé, comparé à celui de la première endoscopie, et la réponse tumorale est ainsi évaluée en pourcentage par rapport à la tumeur initiale, de même que la réponse sur les aires ganglionnaires. Des biopsies systématiques sont réalisées sur le lit tumoral initial et l'éventuel résidu suspect. Le scanner cervico-thoracique permet de vérifier à nouveau l'absence de lyse de la corticale externe du cartilage thyroïde.

1.5.4.3.3. Traitement adjuvant

Le dossier est ensuite présenté de nouveau en RCP, et trois cas de figure sont alors définis :

- La réponse est considérée complète en cas de réponse tumorale macroscopique supérieure à 70 % avec remobilisation d'une ou des deux cordes vocales initialement éventuellement immobiles (Figures 44, 45).

- L'absence de réponse correspond à une réponse tumorale inférieure à 50 % ou une progression tumorale (Figure 46).
- La réponse est estimée partielle en cas de fonte tumorale entre 50 et 70 % et/ou absence de remobilisation d'une ou des deux cordes vocales initialement éventuellement immobiles.

Dans tous les cas, c'est l'évaluation tumorale qui est prise en compte, indépendamment de la réponse ganglionnaire.

- Si le patient est considéré en réponse complète, il est alors traité par radiochimiothérapie concomitante.
- Si le patient est considéré non répondeur, il subit alors une (pharyngo-)laryngectomie totale.
- Si le patient est considéré répondeur partiel, il subit alors une (pharyngo-)laryngectomie totale.

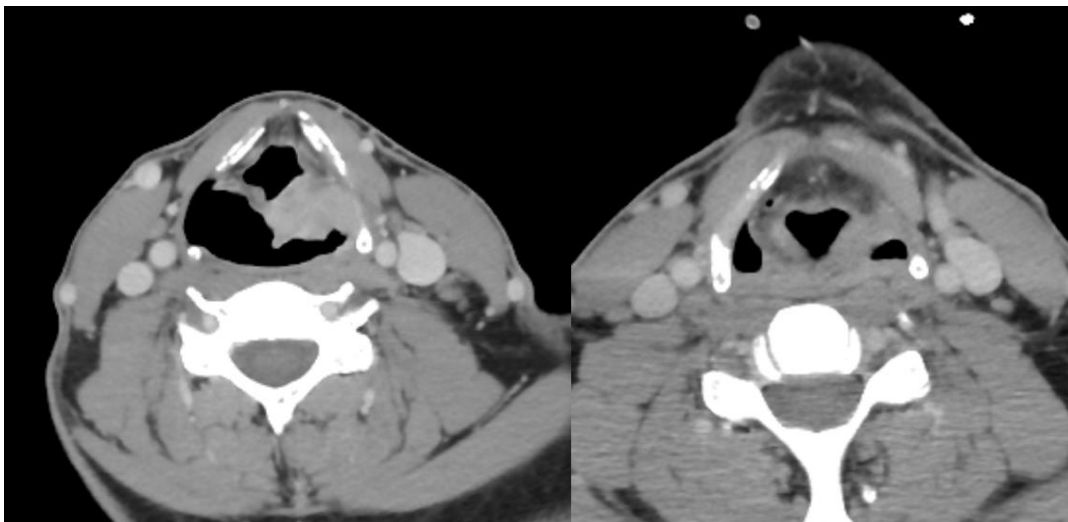


Figure 44 : Coupe tomodensitométrique axiale d'une tumeur du sinus piriforme gauche traitée par chimiothérapie d'induction.

Image de droite : avant traitement. Image de gauche : après chimiothérapie d'induction. Fonte tumorale radiologique complète. Patient considéré en réponse complète (remobilisation laryngée).

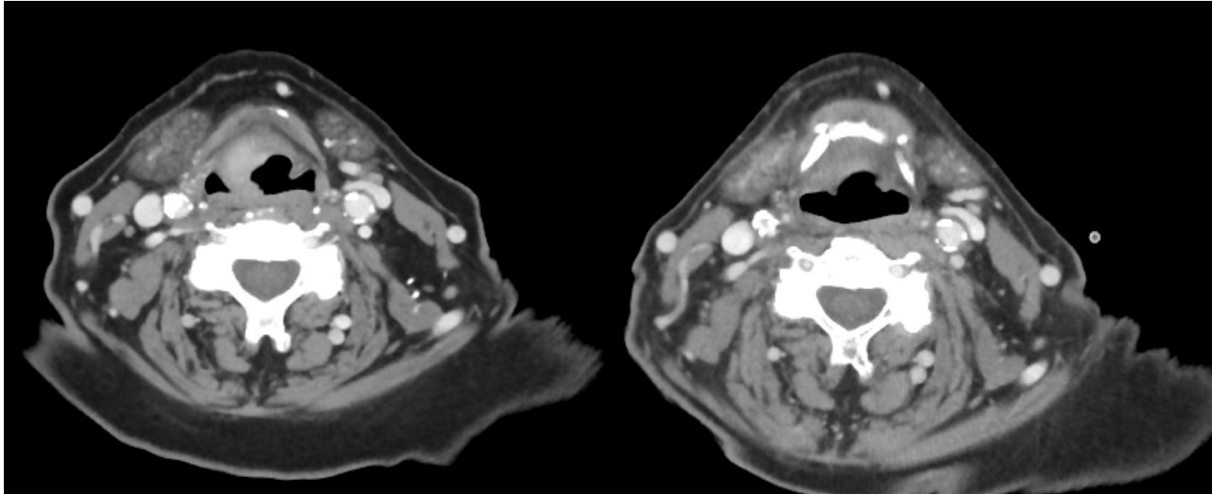


Figure 45 : Coupe tomodensitométrique axiale d'une tumeur de l'étage sus-glottique droit traitée par chimiothérapie d'induction.

Image de droite : avant traitement. Image de gauche : après chimiothérapie d'induction. Fonte tumorale radiologique complète, persistance d'un œdème sans prise de contraste suspecte. Patient considéré répondeur complet (remobilisation laryngée).

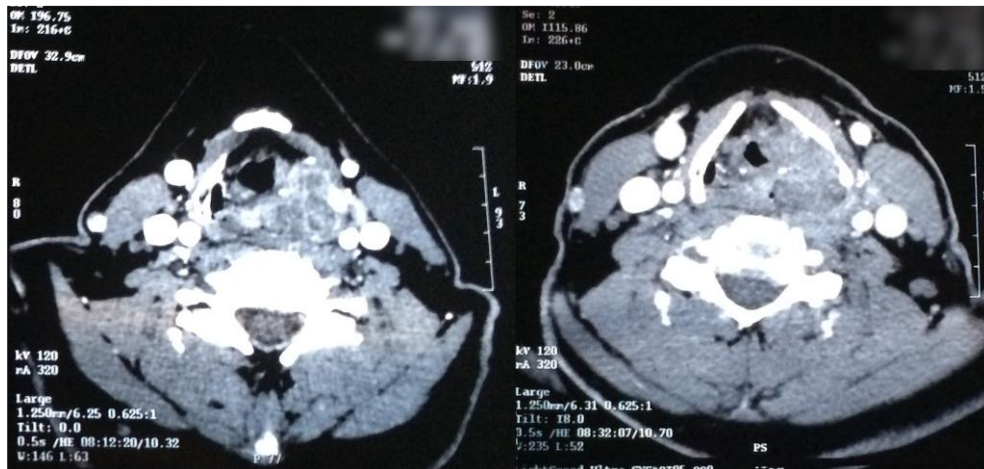


Figure 46 : Coupe tomodensitométrique axiale d'une tumeur de la margelle laryngée gauche prenant le sinus piriforme traitée par chimiothérapie d'induction.

Image de droite : avant traitement. Image de gauche : après chimiothérapie d'induction. Persistance radiologique de la lésion sans régression tumorale. Patient considéré non répondeur.

1.5.4.3.3.1. Radiochimiothérapie concomitante

Si une radiochimiothérapie est décidée, la première cure de chimiothérapie à base de cisplatine débute le premier jour de l'irradiation. Le patient est préalablement vu en consultation par le radiothérapeute, qui programme un scanner de centrage.

Comme pour le protocole TPF, les cures de cisplatine se font lors d'une hospitalisation dans le service d'oncologie. Le cisplatine est injecté cette fois à la dose de 100 mg/m², toujours sous couverture d'une hyperhydratation (2 litres de sérum physiologique et 2 litres de poly-ionique sur 24 heures) et d'un traitement antiémétique à base de corticothérapie à forte dose, de sétron et d'aprépitant. Aucune prophylaxie par G-CSF n'est nécessaire lors de ce protocole, le risque de neutropénie étant plus faible qu'avec l'association TPF.

Idéalement, la première injection de cisplatine doit débiter deux heures avant la première séance de radiothérapie afin de potentialiser ses effets.

Trois cures sont réalisées au total, à 3 semaines d'intervalle, soit à J1, J22 et J43 de l'irradiation.

Lorsque les doses de cisplatine doivent être espacées, notamment pour préserver la fonction rénale, un schéma avec cure hebdomadaire est possible, étalé alors sur 6 semaines, et la dose de cisplatine est diminuée à 40 mg/m² par injection.

La radiothérapie externe doit délivrer 70 Gy sur la tumeur et 50 Gy sur les aires ganglionnaires. Elle est réalisée 5 jours par semaine, et délivre à chaque séance 2 Gy. La dose totale est donc délivrée en moyenne en 35 séances, sur une durée totale de 7 semaines.

Il est couramment proposé au patient une gastrostomie, en prévention des éventuels troubles de l'alimentation orale qui pourraient être engendrés par le traitement, notamment en cas de mucite importante.

1.5.4.3.3.2. Pharyngo-laryngectomie totale

Si le patient subit une (pharyngo-)laryngectomie totale, une radiothérapie externe peut être réalisée en adjuvant selon certaines indications, dépendantes de l'histologie définitive de la pièce opératoire.

- Si la résection est in sano et que les ganglions ne sont pas métastatiques, la radiothérapie externe est systématique.
- S'il existe une atteinte ganglionnaire histologique et que la résection tumorale est complète, une irradiation ganglionnaire cervicale est indiquée tout en protégeant le larynx. Si les ganglions sont, de plus, en rupture capsulaire, la radiothérapie peut être couplée à une chimiothérapie à base de cisplatine ou de cetuximab, la dose totale de rayons étant alors majorée de 10 à 15 Gy.

- Si la résection tumorale est incomplète, quel que soit le statut ganglionnaire, trois options sont à discuter, en fonction de l'état général du patient et de ses comorbidités : reprise chirurgicale, surveillance rapprochée ou radiothérapie postopératoire sur le lit tumoral. La reprise chirurgicale reste néanmoins souvent difficile voire impossible après une chirurgie non conservatrice ; l'irradiation à fortes doses peut par ailleurs compromettre le résultat fonctionnel en générant un larynx radique.

La dose délivrée est de 45 à 55 Gy sur les aires ganglionnaires et de 65 à 70 Gy sur le lit tumoral.

1.5.4.3.4. Surveillance

Le suivi post-thérapeutique est primordial, notamment pour s'assurer du contrôle carcinologique en recherchant une éventuelle récurrence ou seconde localisation d'un cancer lié à une intoxication tabagique ou éthylique. Il permet également de prendre en charge les éventuelles séquelles des différents traitements et leur retentissement.

En pratique (95):

- Le premier bilan est généralement effectué au 2^e mois après la fin du traitement, puis tous les deux mois la première année.
- Une imagerie peut être réalisée au 3^e mois, et servira de référence post-thérapeutique.
- L'examen clinique est fait ensuite tous les 3 mois la 2^e année, tous les 4 mois la 2^e année, puis tous les 6 mois.
- Un examen odontologique est recommandé tous les 6 mois.
- Une radiographie du poumon et un dosage de la TSH sont proposés tous les six mois les deux premières années, puis une fois par an
- En cas de difficulté d'examen de l'hypopharynx au nasofibroscope, surtout chez les patients irradiés, une panendoscopie peut être nécessaire, associée si besoin à un scanner.

Dans le cadre d'un cancer de l'hypopharynx, un TEP-scan trois mois après la fin du traitement permet de distinguer, en cas de doute, une récurrence d'une lésion séquellaire.

DEUXIÈME PARTIE

NOTRE SÉRIE

2. Notre série

2.1. Matériel et méthode

2.1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, réalisée sur une durée sur 7 ans. Les patients vus initialement au CHU de Limoges mais adressés hors-centre pour la chimiothérapie néo-adjuvante n'ont pas été inclus dans l'étude.

2.1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Ont été inclus tous les patients ayant reçu le protocole TPF pour le traitement d'un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx dans le cadre d'un protocole de préservation laryngée, entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2012, traités et pris en charge au CHU de Limoges.

L'inclusion était basée sur le stade T tumoral, indépendamment du statut ganglionnaire.

Ont été exclus de l'étude les patients avec un cancer d'emblée inopérable, qui ont tout de même reçu le protocole TPF pour une préservation laryngée. Les patients métastatiques d'emblée n'ont pas été inclus dans l'étude.

L'inclusion des patients s'est arrêtée le 31 décembre 2012, et le suivi le 31 décembre 2013.

2.1.3. Protocole diagnostic

Tous les patients ont subi une endoscopie des voies aéro-digestives supérieures, sous anesthésie générale, avec biopsies confirmant le diagnostic histologique de carcinome épidermoïde.

La date de diagnostic choisie était la date de l'endoscopie, date où était faite la biopsie confirmant le diagnostic histologique.

Les patients ont ensuite suivi le protocole décrit précédemment dans le chapitre « déroulement du protocole actuel ».

2.1.4. Critères principaux d'évaluation

Nos trois critères principaux étaient la survie, le contrôle local, et les récurrences ou métastases.

La survie correspondait à la durée entre la date de diagnostic et la date de la fin de suivi pour les patients vivants, entre la date de diagnostic et la date de décès pour les patients décédés.

Le contrôle local était défini par l'absence de résidu, de récurrence tumorale macroscopique, ou de métastase, si besoin confirmé par l'analyse anatomo-pathologique d'une biopsie, après la

fin du traitement et à la fin de l'étude, c'est-à-dire un patient indemne de cancer des VADS ou de ses métastases.

Un patient était considéré en récurrence en cas d'apparition de récurrence tumorale locale ou de métastases ganglionnaires locorégionales, et les métastases à distance étaient considérées si elles étaient liées à la tumeur initiale.

Les cancers autres que ceux des VADS n'étaient pas considérés comme une récurrence.

2.1.5. Critères secondaires

Nous nous sommes également intéressés aux éléments suivants :

2.1.5.1. Avant le traitement

- L'épidémiologie.
 - Nous avons relevé le sexe, l'âge au moment du diagnostic, et la présence d'une éventuelle intoxication alcoolo-tabagique.
- Les antécédents carcinologiques :
 - Nous avons relevé la présence d'antécédents carcinologiques ORL et non ORL.
 - En cas d'antécédent carcinologique ORL, nous avons relevé sa prise en charge thérapeutique.
- L'état général :
 - Il était évalué par l'échelle standardisée *performans status* (PS) de l'OMS :
 - 0 : Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
 - 1 : Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
 - 2 : Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps
 - 3 : Capables de seulement quelques soins personnels. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps
 - 4 : Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

2.1.5.2. Pendant la chimiothérapie d'induction

- Le nombre total de cures reçues par le patient
- Les molécules reçues pendant la chimiothérapie :
 - o En cas d'arrêt ou de changement de chimiothérapie, nous avons relevé le délai et le motif de la modification du protocole.
- Les principaux effets indésirables :
 - o Nous avons relevé les effets secondaires, la façon dont ils avaient été traités, et si cela avait modifié le protocole de chimiothérapie.
- Le résidu néoplasique évalué après la 2^e cure de chimiothérapie :
 - o Le résidu a été évalué en pourcentage de résidu tumoral par rapport à la tumeur initiale, aussi bien sur la tumeur que sur le statut ganglionnaire.
 - o En cas d'altération initiale de la mobilité laryngée, nous avons relevé l'éventuelle remobilisation laryngée.

2.1.5.3. À l'issue de la chimiothérapie d'induction

- Le résidu néoplasique évalué après la 3^e cure de chimiothérapie :
 - o L'évaluation était faite lors d'une endoscopie sous anesthésie générale.
 - o Des biopsies systématiques étaient réalisées sur le lit tumoral initial.
- Le traitement complémentaire décidé en RCP :
 - o Trois groupes de patients étaient alors définis : répondeurs complets, répondeurs partiels et non répondeurs.
 - o Nous avons relevé le type de traitement :
 - Chirurgie : nous avons précisé le type de chirurgie (laryngectomie totale, pharyngo-laryngectomie totale, curages ganglionnaires cervicaux), et si elle avait été suivie d'un autre traitement complémentaire (radiothérapie externe ou radiochimiothérapie concomitante)
 - Radiochimiothérapie concomitante
 - Chimiothérapie seule.

2.1.5.4. Pendant le traitement adjuvant

- Les effets secondaires du traitement :
 - o Nous avons relevé les principaux effets secondaires habituels de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

- Nous avons également relevé si ces effets avaient fait modifier ou non le traitement.

2.1.5.5. À la fin du traitement adjuvant

- La fonction laryngée :
 - Nous avons relevé la qualité de la voix : normale, dysphonie, absente.
 - Nous avons relevé également la qualité de la déglutition (normale ou fausses routes) et de l'alimentation (normale, dysphagie, recours à une nutrition entérale (gastrostomie))

2.1.6 Protocoles statistiques utilisés pour l'étude

Les données ont été colligées dans un tableau Microsoft Excel ®.

Les résultats sont présentés en moyenne \pm déviation standard pour les variables continues et en proportions (pourcentages avec une décimale) pour les variables qualitatives. Pour les variables qualitatives, le test de chi-deux avec ou sans correction de Yates a été utilisé pour les comparaisons inter-groupes. Des courbes de survie de type Kaplan-Meyer ont été réalisées pour comparer le délai de survenue des décès entre différentes catégories de groupes. Les tests de Log Rank (Mantel-Cox) et Breslow (Wilcoxon généralisé) ont permis de comparer statistiquement des courbes de survie quand cela était nécessaire. Les valeurs de $p < 0.05$ ont été considérées comme statistiquement significatives. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS ® pour Windows version 20.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL).

2.2. Résultats

2.2.1. Population étudiée

Entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2012, 114 patients ont été traités au CHU Dupuytren de Limoges pour un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx de stade T2, T3 ou T4a nécessitant une laryngectomie ou une pharyngo-laryngectomie totale. Parmi ces patients, 73 (64 %) ont été opérés d'emblée, et 41 (36 %) ont été inclus dans un protocole de préservation laryngée, 34 hommes (82,9 %) et 7 femmes (17,1 %) (ratio H/F 4,85), dont l'âge moyen était de $58,7 \pm 8,4$ ans. Il était de $59,9 \pm 10,2$ ans dans le groupe cancers du larynx contre $57,8 \pm 7,0$ ans dans le groupe cancers de l'hypopharynx ($p=0,6619$).

2.2.2. Facteurs de risque

Une intoxication mixte alcool-tabagique était retrouvée chez 24 patients, un tabagisme actif seul chez 14 patients, 2 patientes avaient une tumeur avec recherche d'HPV positive dans un contexte d'éthylotabagisme, et aucune intoxication n'était retrouvée chez 1 patiente (Figure 47).

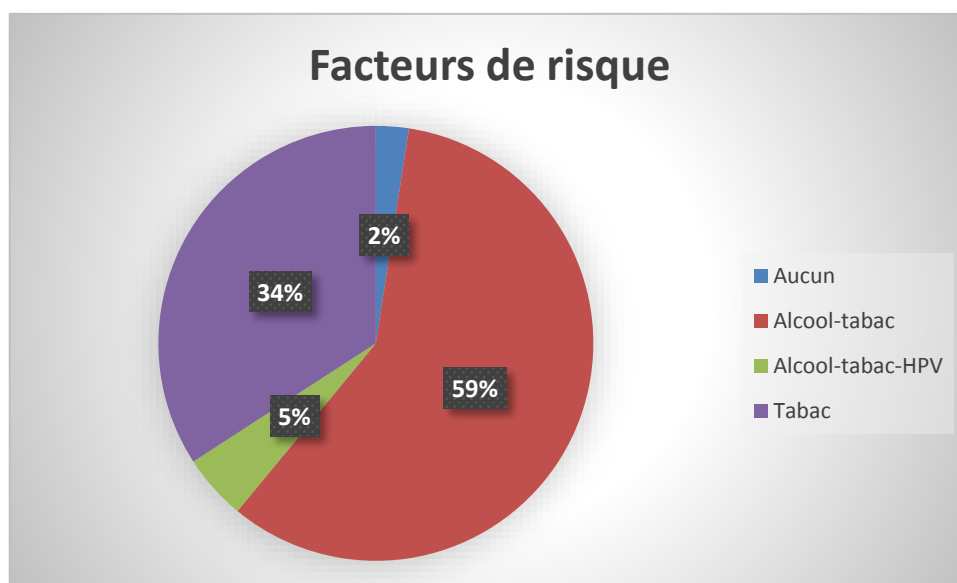


Figure 47 : Intoxications et facteurs de risque.

2.2.3. Antécédents carcinologiques

Six patients avaient déjà été traités pour un autre cancer.

- Cinq patients (12,2 %) avaient des antécédents carcinologiques ORL, 4 sur le même site tumoral, 1 sur un autre site des VADS.

- Un patient (2,44 %) avait des antécédents carcinologiques autres, en l'occurrence un cancer de la prostate traité par radiothérapie externe.

Les cancers ORL retrouvés étaient les suivants :

- 1 cas de carcinome épidermoïde de la bande ventriculaire
- 1 cas de carcinome épidermoïde de la corde vocale
- 2 cas de carcinome épidermoïde du sinus piriforme
- 1 cas de carcinome épidermoïde du maxillaire supérieur.

Le carcinome épidermoïde de la bande ventriculaire et celui de la corde vocale avaient tous deux été traités par cordectomie.

Les 2 cas de cancers du sinus piriforme étaient des récurrences tumorales suite à un protocole de préservation laryngée avec radiochimiothérapie concomitante réalisé hors centre.

Le carcinome épidermoïde du maxillaire supérieur a été traité par chirurgie et radiothérapie 20 ans auparavant.

Une patiente avait été traitée à plusieurs reprises pour des leucoplasies des cordes vocales par pelage sous endoscopie. Elle a récidivé de ses leucoplasies sous forme de carcinome épidermoïde de la corde vocale.

2.2.4. État général

Le *performans status* moyen était de 0,17. Il était de 0,17 dans le groupe cancers du larynx et 0,18 dans le groupe cancers de l'hypopharynx, sans différence significative entre les deux groupes ($p=0,7346$)

2.2.5. Répartition anatomique

Nous avons inclus :

- 17 cas (41,5 %) de cancers du larynx
- 24 cas (58,5 %) de cancers de l'hypopharynx.

2.2.6. Stadification TNM

La classification TNM était faite lors de l'endoscopie diagnostique ainsi qu'avec l'aide soit du scanner cervico-thoraco-abdominal injecté, soit du couple scanner cervico-thoracique injecté-échographie abdominale.

Les résultats pour le stade tumoral étaient les suivants (Figure 48):

- T1 : 0

- T2 : 8 (19,5 %)
- T3 : 32 (78,1 %)
- T4a : 1 (2,4 %)

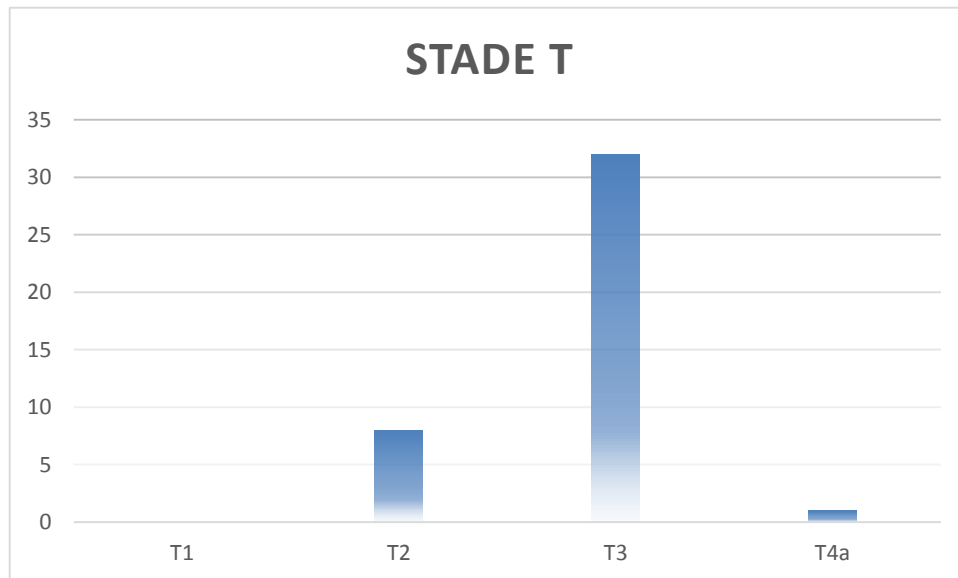


Figure 48 : Représentation des stades tumoraux.

Au niveau laryngé, le point de départ tumoral était l'étage glottique chez 8 patients, l'étage sous-glottique chez 1 patient et l'étage supra-glottique chez 8 patients.

Au niveau hypopharyngé, toutes les tumeurs portaient du sinus piriforme.

Un patient présentait une double localisation ORL (larynx et vallécule controlatérale).

Il n'y avait pas de différence significative de stades tumoraux entre les deux groupes ($p=0,3051$). La répartition entre les cancers du larynx et ceux de l'hypopharynx était la suivante (Tableau 2):

Tableau 2 : Répartition des stades tumoraux selon la localisation tumorale.

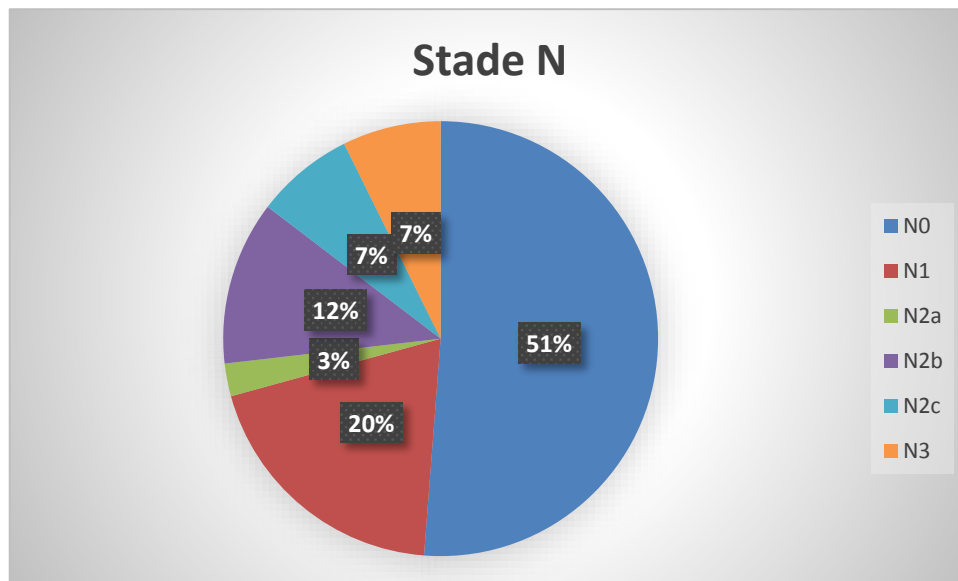
Stade	Total	Cancers du larynx	Cancers de l'hypopharynx
T1	0	0	0
T2	8	5 (29,4 %)	3 (12,5 %)
T3	32	12 (70,6 %)	20 (83,3 %)
T4a	1	0	1 (4,2 %)

Concernant le statut ganglionnaire, les résultats étaient les suivants (Tableau 3) :

- N0 : 21 (51,2 %)

- N1 : 8 (19,5 %)
- N2a : 1 (2,4 %)
- N2b : 5 (12,3 %)
- N2c : 3 (7,3 %)
- N3 : 3 (7,3 %)

Tableau 3 : Représentation des stades ganglionnaires.



Les deux groupes étaient comparables concernant le statut ganglionnaire ($p=0,1496$). La répartition était la suivante (Tableau 4) :

Tableau 4 : Répartition des stades ganglionnaires selon la localisation tumorale.

Stade	Cancers du larynx	Cancers de l'hypopharynx
N0	10	11
N1	1	7
N2a	0	1
N2b	2	3
N2c	3	0
N3	1	2

Chez un patient, un cancer pulmonaire métachrone a été découvert alors que le protocole de préservation avait déjà été décidé. Il avait été suspecté sur le scanner cervico-thoracique initial, mais confirmé par un TEP-scan que 2 mois après le début du traitement.

Aucun patient ne présentait de métastase à distance.

2.2.7. Histologie

L'examen histologique a retrouvé un carcinome épidermoïde chez tous les patients.

2.2.8. Protocole de traitement

Un seul (2,4 %) des patients n'a pas poursuivi la chimiothérapie d'induction jusqu'à la 3^e cure.

Le nombre de cures de chimiothérapie s'est réparti comme suit (Figure 49):

- 1 cure : 1 (2,4 %)
- 2 cures : 0
- 3 cures : 36 (87,8 %)
- 4 cures : 3 (7,3 %)
- 5 cures : 1 (2,4 %).

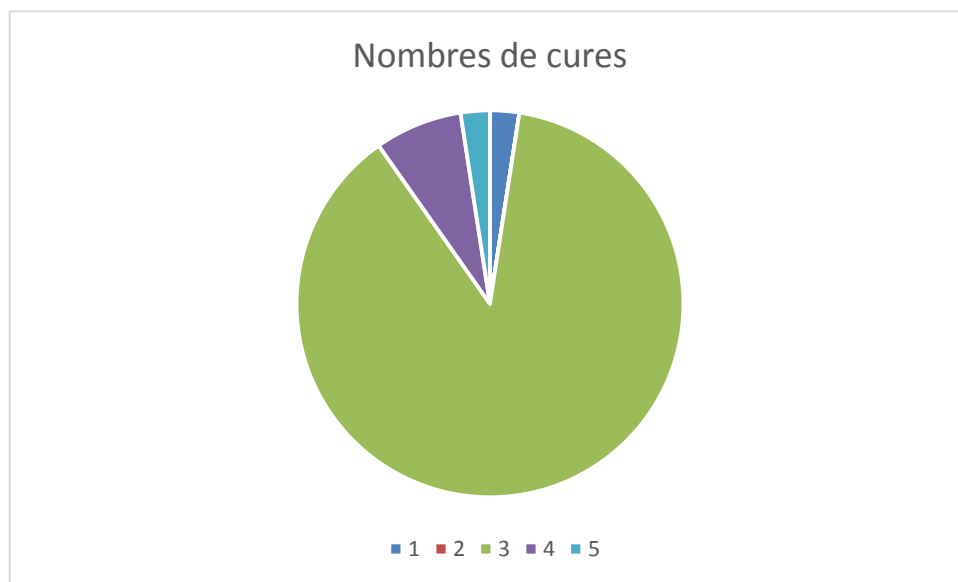


Figure 49 : Répartition du nombre de cures.

En fonction des arrêts et changements, les protocoles se sont répartis comme suit (Tableau 5, Figure 50):

Tableau 5 : Description des cures administrées.

Type de cure	Nombre de cas	Pourcentage
TPF	35	85,4 %
TPF puis 5FU-CDDP-cetuximab	1	2,4 %
PF	1	2,4 %
TPF puis TP	2	4,9 %
PF puis TPF	1	2,4 %
TPF puis PF	1	2,4 %

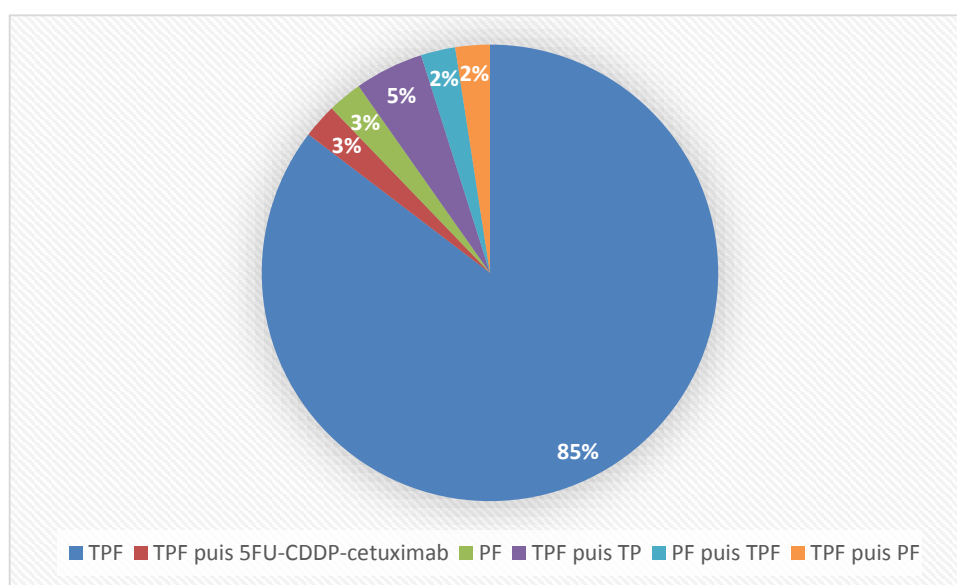


Figure 50 : Description des cures administrées.

2.2.9. Complications de la chimiothérapie d'induction

Des complications notables ont été retrouvées chez 27 patients (65,9 %) pendant la chimiothérapie d'induction.

Les principales complications et effets indésirables pendant la chimiothérapie d'induction étaient les suivants :

- Mucite : 6 cas, dont 1 cas confirmé avec déficit en DPD
- Neutropénie ou aplasie : 7 cas
- Pneumothorax : 2 cas
- Infection de port-à-cath : 2 cas
- Insuffisance rénale : 2 cas
- Choc anaphylactique : 1 cas

- Anémie : 1 cas
- Thrombose veineuse superficielle : 1 cas
- Ototoxicité : 1 cas
- Insuffisance cardiaque : 1 cas
- Syndrome mains-pieds : 1 cas
- Décès : 2 cas :
 - o 1 à 2 mois de cause cardiaque (terrain cardiaque fragile)
 - o 1 à 2 mois de cause inconnue.
- Perte d'appétit : 1 cas
- Érythème diffus : 1 cas

Ces complications ont été responsables :

- Du report de la chimiothérapie chez 3 patients (7,3 %) (2 d'une semaine, 1 de deux jours)
- De la modification des molécules chez 5 patients (12,2 %) :
 - o 1 cas d'arrêt du docétaxel (2,4 %)
 - o 3 cas d'arrêt du 5FU (7,3 %)
 - o 1 cas de remplacement du cisplatine par du carboplatine (2,4 %)
- De la diminution des doses du 5FU chez 2 patients (4,9 %) et du cisplatine chez 1 patient (2,4 %)
- De l'arrêt complet de la chimiothérapie après la 1^e cure chez 1 patient (2,4 %).

Chez 1 patient, un pneumothorax après pose de site a été découvert alors que C1 était en train d'être administré, la chimiothérapie a été temporairement arrêtée et le patient n'a reçu que le docétaxel et un tiers du cisplatine sans 5FU. Il a ensuite reçu le traitement complet lors des deux cures suivantes.

2.2.10. Résultats carcinologiques primaires

2.2.10.1. Après la 2^e cure

La réponse macroscopique était en moyenne de $81,5 \pm 25,7$ %. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,2352$)

Elle était répartie de la façon décrite dans le tableau suivant (Tableau 6):

Tableau 6 : Réponse macroscopique tumorale après la 2^e cure.

Réponse après C2	Nombre de cas	Larynx	Hypopharynx
0 %	1 (2,4 %)	1 (5,9 %)	0
30 %	2 (4,9%)	1 (5,9 %)	1 (4,2 %)
50 %	5 (12,2 %)	1 (5,9 %)	4 (16,7 %)
70 %	5 (12,2 %)	3 (17,6 %)	2 (8,3 %)
80 %	4 (9,8 %)	0	4 (16,7 %)
100 %	22 (53,7 %)	11 (64,7 %)	11 (45,8 %)
NC	2 (4,9 %)	0	2 (8,3 %)

Pour 2 patients, la réponse n'était pas évaluable et ils n'étaient donc pas concernés par l'évaluation post-C2 :

- Pour un patient, la chimiothérapie a été arrêtée après C1.
- L'autre patient a reçu ses 3 cures de chimiothérapie sans être vu par l'ORL après C2 ni même après C3.

2.2.10.2. Après la 3^e cure

40 patients (97,6 %) ont reçu au moins 3 cures.

La réponse macroscopique tumorale moyenne après la 3^e cure était de $86,6 \pm 23,5$ % chez les patients ayant eu au moins 3 cures, sans différence significative entre les deux groupes ($p=0,4065$)

Elle était répartie de la façon suivante (Tableau 7, Figure 51):

Tableau 7 : Réponse tumorale macroscopique après la 3^e cure.

Taux de réponse après C3	Nombre de cas	Larynx	Hypopharynx
0 %	1 (2,4 %)	1 (5,9 %)	0
30 %	1 (2,4 %)	0	1 (4,2 %)
50 %	2 (4,9 %)	1 (5,9 %)	1 (4,2 %)
70 %	4 (9,8 %)	2 (11,8 %)	2 (8,3 %)
80 %	4 (9,8 %)	2 (11,8 %)	2 (8,3 %)
100 %	24 (58,5 %)	11 (64,7 %)	13 (54,2 %)
NC	5 (12,2 %)	0	5 (20,8 %)

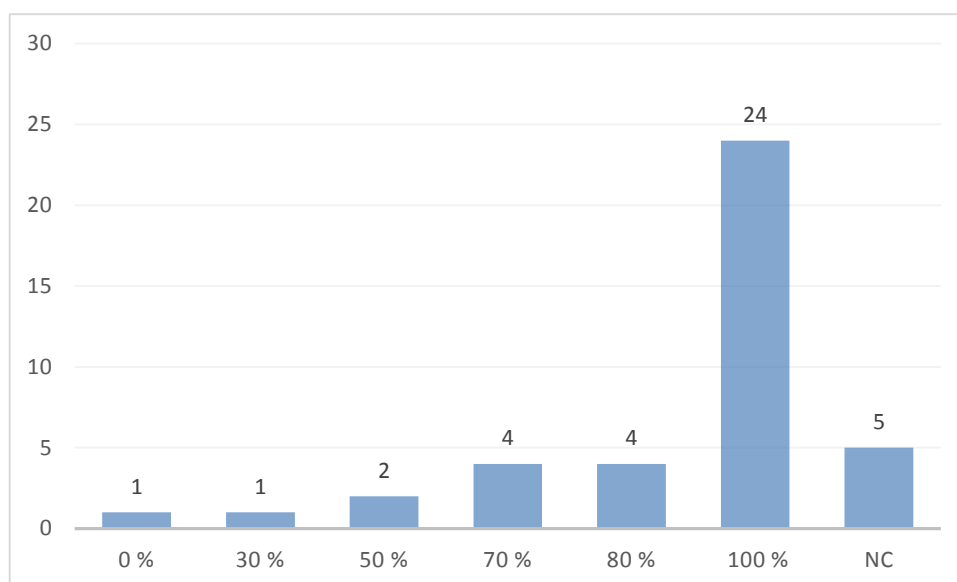


Figure 51 : Représentation de la réponse tumorale macroscopique après la 3^e cure.

Dans le groupe des cancers du larynx, la réponse tumorale moyenne était de $85,3 \pm 26,7$ % contre $87,8 \pm 20,7$ % dans le groupe des cancers de l'hypopharynx.

Il n'y avait pas de différence significative en termes de remobilisation laryngée ($p=0,3443$). Les résultats pour les tumeurs T3 (78,1 %) et T4 (2,4 %) sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 8):

Tableau 8 : Remobilisation laryngée après la 3^e cure.

Remobilisation laryngée	Total	Larynx	Hypopharynx
Oui	21 (63,6 %)	9 (75 %)	12 (57,1 %)
Non	9 (27,3 %)	3 (25 %)	6 (28,6 %)
NC	3 (9,1 %)	0 (0 %)	3 (14,3 %)

Chez les patients avec une tumeur T3 (78,1 %) dont la réponse tumorale était supérieure à 70 % (25 cas, 78,1 %), la remobilisation laryngée était retrouvée chez 19 patients (76 %).

Ceci a permis de définir les 3 groupes de réponse, comparables entre les cancers du larynx et de l'hypopharynx (p=0,3198) (Tableau 9):

- Répondeurs complets : 26 (63,4 %)
- Répondeurs partiels : 10 (24,4 %)
- Non répondeurs : 2 patients (4,9 %)

Tableau 9 : Réponse à la chimiothérapie d'induction en fonction de la localisation.

Groupe	Total	Larynx	Hypopharynx
Réponse complète	26 (63,4 %)	13 (76,5 %)	13 (54,2 %)
Réponse partielle	10 (24,4 %)	3 (17,6 %)	7 (29,2 %)
Absence de réponse	2 (4,9 %)	1 (5,9 %)	1 (4,2 %)
Non évaluable	3 (7,3 %)	0	3 (12,5 %)

2.2.11. Traitement adjuvant

2.2.11.1. Modalités

Les patients ont ensuite reçu le traitement suivant : soit une chirurgie, soit une radiochimiothérapie concomitante (RCC), soit une radiothérapie externe seule (RTE), soit une chimiothérapie (CT).

Certains patients n'ont pas eu le traitement initialement proposé en RCP.

- 1 patient aurait dû avoir une laryngectomie totale (répondeur partiel, pas de remobilisation de la corde vocale) qu'il a refusée, il a été traité par RCC.
- 1 patient aurait dû avoir un curage cervical suivi d'une RTE (persistance des adénopathies avec fonte tumorale) qu'il a refusé, il a été traité par RTE.

Un patient du groupe cancers de l'hypopharynx aurait dû avoir une laryngectomie totale (répondeur partiel, pas de remobilisation de la corde vocale) qu'il a refusée, il a été traité par RCC.

La répartition se faisait comme suit (Tableau 10):

Tableau 10 : Traitement adjuvant selon la localisation.

Traitement	Total	Larynx	Hypopharynx
Chirurgie	10 (24,4 %)	2 (11,8 %)	8 (33,3 %)
RCC	22 (53,7 %)	10 (58,8 %)	12 (50 %)
RTE	5 (12,2 %)	4 (23,5 %)	1 (4,2 %)
CT	1 (2,4 %)	1 (5,9 %)	0
Aucun	1 (2,4 %)	0	1 (4,2 %)

Il n'y avait pas de différence significative de répartition entre les deux groupes ($p=0,1329$).

En fonction de la réponse, le traitement était le suivant (Tableaux 11-13):

Tableau 11 : Traitement adjuvant en cas de réponse complète selon la localisation.

Type de traitement	Larynx	Hypopharynx
Chirurgie	0	0
RCC	9 (69,2 %)	11 (84,6 %)
RTE	4 (30,8 %)	1 (7,7 %)
CT	0	0
Aucun	0	1 (7,7 %)

Tableau 12 : Traitement adjuvant en cas de réponse partielle selon la localisation.

Type de traitement	Larynx	Hypopharynx
Chirurgie	1 (33,3 %)	6 (85,7 %)
RCC	1 (33,3 %)	1 (14,3 %)
RTE	0	0
CT	1 (33,3 %)	0
Aucun	0	0

Tableau 13 : Traitement adjuvant en cas d'absence de réponse selon la localisation.

Type de traitement	Larynx	Hypopharynx
Chirurgie	1 (100 %)	1 (100 %)
RCC	0	0
RTE	0	0
CT	0	0
Aucun	0	0

Deux répondeurs partiels ont été traités par RCC après avoir refusé la chirurgie.

Un patient a dû interrompre la chimiothérapie d'induction après C1 pour cause de toxicité rénale, il a alors été opéré d'une pharyngo-laryngectomie totale.

2.2.11.1.1. Chirurgie

Les patients opérés ont subi :

- Cancers du larynx :
 - o une laryngectomie totale (LT) avec curage ganglionnaire cervical fonctionnel bilatéral : 2 cas (11,8 %).
- Cancers de l'hypopharynx :
 - o une pharyngo-laryngectomie totale (PLT) avec curage ganglionnaire cervical bilatéral : 5 cas (20,8 %)
 - o une PLT type Pearson avec curage bilatéral : 1 cas (4,2 %)
 - o une PLT circulaire sans curage : 1 cas (4,2 %)
 - o une résection du repli ary-épiglottique par voie transorale robot-assistée avec curage cervical bilatéral : 1 cas (4,2 %).

Les résultats histologiques étaient les suivants (10 cas) :

- Au niveau tumoral :
 - o Tous les patients opérés étaient en résection tumorale R0
 - o Il y a eu :
 - 5 cas de carcinome épidermoïde avéré
 - 3 cas d'îlots carcinomateux disséminés sans tumeur formellement identifiée
 - 2 cas de pièce blanche (pas de résidu carcinomateux tumoral retrouvé sur la pièce opératoire).
- Au niveau ganglionnaire (9 cas) :
 - o N0 : 4 cas
 - o N2a : 1 cas
 - o N2b : 4 cas
- Après la chirurgie :
 - o 5 patients ont été traités par RTE.
 - o 4 patients ont été traités par RCC.
 - o 1 patient n'a pas eu de traitement complémentaire.

Aucun patient n'a nécessité de curage ganglionnaire cervical après le traitement adjuvant dans notre étude, tous les patients concernés étant N0 à la fin du traitement.

2.2.11.1.2. Radiochimiothérapie concomitante

La chimiothérapie était à base de cisplatine pour tous les patients.

La radiothérapie a délivré 70 Gy sur la tumeur et 50 Gy sur les aires ganglionnaires cervicales pour tous les patients.

2.2.11.1.3. Radiothérapie externe

Elle a délivré 70 Gy sur la tumeur et 50 Gy sur les ganglions pour tous les patients concernés.

2.2.11.1.4. Chimiothérapie

La patiente avec la double localisation ORL-pulmonaire a été traitée par CDDP et 5FU en 2^e ligne, puis une radiothérapie externe sur le T, le N et le thorax.

2.2.11.2. Complications

2.2.11.2.1. Chirurgie

Un patient (8,3 %) a fait un hématome cervical à J8 postopératoire en rapport avec un lâchage de sutures, ayant nécessité une reprise chirurgicale en urgence.

Un patient (8,3 %) a développé un pharyngostome à 3 mois de la chirurgie, ayant nécessité une alimentation entérale sur jéjunostomie.

Un patient (8,3 %) a présenté une sténose post-radique du néo-œsophage, traitée par dilatation endoscopique.

2.2.11.2.2. Radiochimiothérapie concomitante

Les principaux effets secondaires de la radiochimiothérapie étaient :

- Mucite : 20 cas
- Radiodermite : 10 cas
- Dysphagie : 12 cas
- Xérostomie, hyposialie : 8 cas
- Dysphonie : 3 cas
- Insuffisance rénale : 4 cas
- Dysgueusie : 2 cas
- Infection de port-à-cath : 2 cas
- Œdème laryngé : 2 cas
- Choc anaphylactique : 1 cas
- Diplégie laryngée : 1 cas
- Fausses routes : 1 cas
- Neurotoxicité : 1 cas
- Otoxicité : 1 cas.

Le patient ayant fait une diplégie laryngée post-radique a présenté cette complication à 7 mois du diagnostic initial. Il a été opéré d'une laryngectomie totale dans la crainte d'une récurrence tumorale, non confirmée par l'examen histologique.

Aucun décès imputable à la chimiothérapie n'a été constaté pendant toute la durée de l'étude.

2.2.11.2.3. Radiothérapie externe

Les principaux effets secondaires de la radiothérapie externe étaient :

- Radiodermite : 2 cas
- Mucite : 2 cas
- Dysphonie : 2 cas
- Xérostomie, hyposialie : 1 cas.

2.2.12. Résultats carcinologiques secondaires

2.2.12.1. Contrôle local

Le contrôle local était satisfaisant chez 30 patients (73,2 %) à la fin de l'étude.

- Dans le groupe cancers du larynx, 15 patients (88,2 %) avaient un contrôle local satisfaisant.
- Dans le groupe cancers de l'hypopharynx, 15 patients (62,5 %) avaient un contrôle local satisfaisant.

La différence de contrôle local entre les deux groupes tendait à être significative ($p=0,0669$).

Dans le groupe cancers du larynx, le contrôle était satisfaisant chez :

- 13 patients répondeurs complets (100 %)
- 2 patients répondeurs partiels (66,7 %)
- Aucun patient non répondeur.

Dans le groupe cancers de l'hypopharynx, le contrôle était satisfaisant chez :

- 10 patients (76,9 %) répondeurs complets
- 5 patients (71,4 %) répondeurs partiels
- Aucun patient non répondeur.

En fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction, le contrôle local était le suivant (Tableau 14):

Tableau 14 : Contrôle local en fonction de la chimiothérapie d'induction.

Groupe	Oui	Non
Bonne réponse	23 (88,5 %)	3 (11,5 %)
Réponse partielle	7 (70 %)	3 (30 %)
Absence de réponse	0	2 (100 %)

La différence de contrôle local en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction était significative ($p=0,0091$).

Le contrôle local à 2 ans était de 85,7 % : 100 % dans le groupe cancers du larynx, 70 % dans le groupe cancers de l'hypopharynx, soit une différence de 30 % entre les deux groupes, qui était significative ($p=0,0497$).

Chez les patients répondeurs complets, il était de 100 % et chez les patients répondeurs partiels de 71,4 %. La différence en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction était significative ($p=0,0066$)

2.2.12.2. Récidive et métastases

Les résultats sont les suivants :

- Récidive locale ou locorégionale : 5 cas :
 - o Nodule de perméation cervical : 1 cas
 - o Sinus piriforme : 2 cas
 - o Cutanée thoracique : 1 cas
 - o Œsophage : 1 cas
- Métastases : 4 cas :
 - o Pleurale : 1 cas
 - o Hépatique : 1 cas
 - o Osseuse : 1 cas
 - o Pulmonaire : 1 cas
- Seconde localisation des VADS : aucun cas.

En fonction de la tumeur initiale, la répartition était la suivante (Tableau 15):

Tableau 15 : Récidive et métastases en fonction de la localisation.

Rechute	Larynx	Hypopharynx
Métastases	1 (5,9 %)	3 (12,5 %)
Récidive locale	1 (5,9 %)	4 (16,7 %)

En fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction, les rechutes se classaient comme suit :

- Métastases (Tableau 16):

Tableau 16 : Métastases en fonction de la réponse et de la localisation.

Réponse	Total	Larynx	Hypopharynx
Réponse complète	2 (7,7 %)	0	2 (15,4 %)
Réponse partielle	1 (10 %)	1 (33,3 %)	0
Absence de réponse	1 (50 %)	0	1 (100 %)
Non évalué	0	0	0

- Récidive locorégionale (Tableau 17):

Tableau 17 : Récidive en fonction de la réponse et de la localiation.

Réponse	Total	Larynx	Hypopharynx
Réponse complète	1 (3,8 %)	0	1 (7,7 %)
Réponse partielle	2 (20 %)	0	2 (28,6 %)
Absence de réponse	1 (50 %)	1 (100 %)	0
Non évalué	1 (33 %)	0	1 (100 %)

La différence n'était pas significative selon que la réponse était complète, partielle ou absente ($p=0,6651$), et elle ne l'était pas non plus en fonction de la localisation anatomique ($p=0,8577$).

Dans le groupe cancers du larynx, la récurrence était ganglionnaire.

Dans le groupe cancers de l'hypopharynx, la récurrence était :

- cutanée, en regard du trachéostome, chez le patient non évalué (25 %)
- œsophagienne, à 10 cm de la suture pharyngo-œsophagienne, chez un patient répondeur partiel (25 %)
- locale, sur le sinus piriforme chez l'autre patient répondeur partiel, ayant par ailleurs refusé la chirurgie après la chimiothérapie d'induction
- locale, sur le sinus piriforme chez le patient répondeur complet.

Le délai moyen de survenue des récurrences était de 12,8 mois, celui de l'apparition des métastases de 7,8 mois.

2.2.12.3. Autres cancers

3 patients (7,3 %) ont développé un cancer dans une localisation autre que les VADS, tous dans le groupe cancers du larynx.

Il s'agissait alors de :

- Carcinome neuroendocrine pulmonaire : 1 cas
- Cancer de la vessie : 1 cas
- Adénocarcinome de l'estomac : 1 cas.

Le délai moyen d'apparition d'un autre cancer était de 33,3 mois.

2.2.12.4. Survie

La durée moyenne du suivi était de 28 mois (min : 2 mois, max : 86 mois).

La survie moyenne globale des patients était de $58,6 \pm 6,2$ mois (Figure 52).

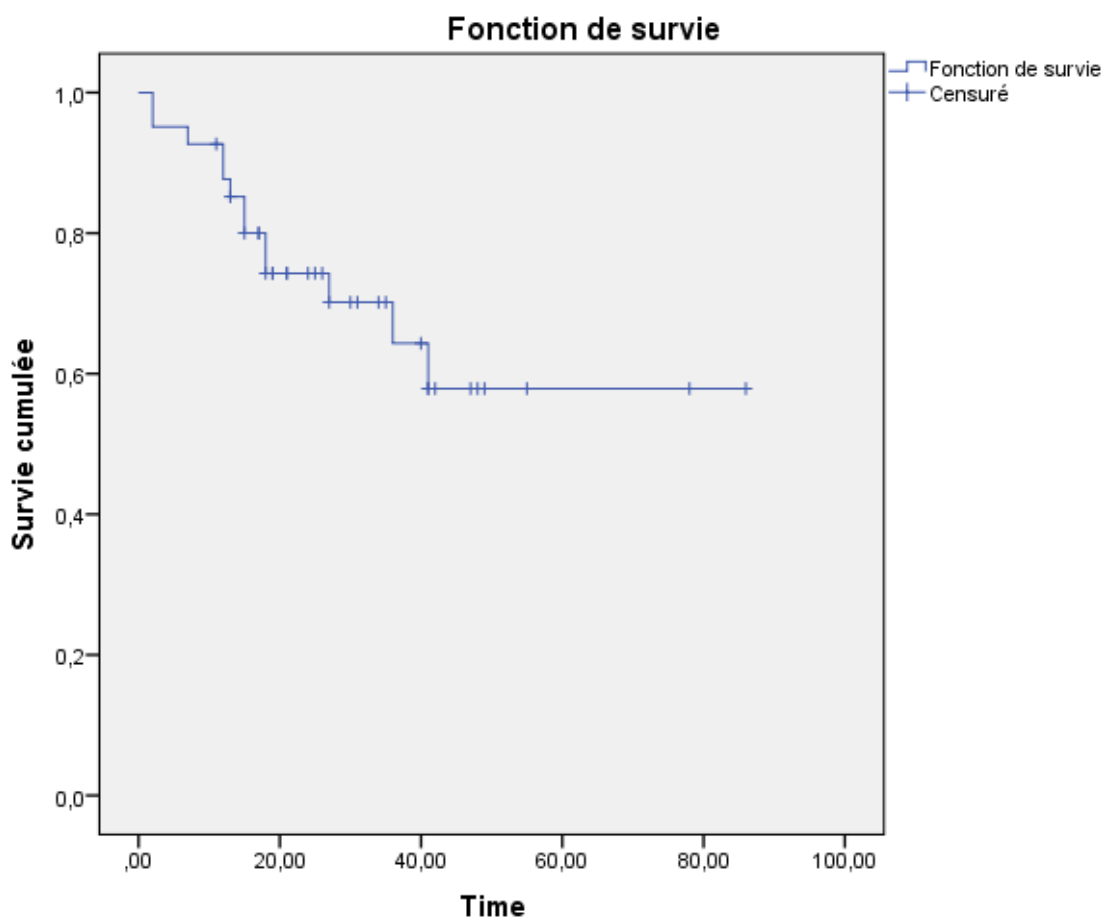


Figure 52 : Courbe de survie globale en mois.

La survie moyenne était de (Figure 53):

- $66,5 \pm 6,9$ mois chez les patients répondeurs complets
- $42,3 \pm 4,1$ mois chez les répondeurs partiels
- 10 ± 3 mois chez les non répondeurs.

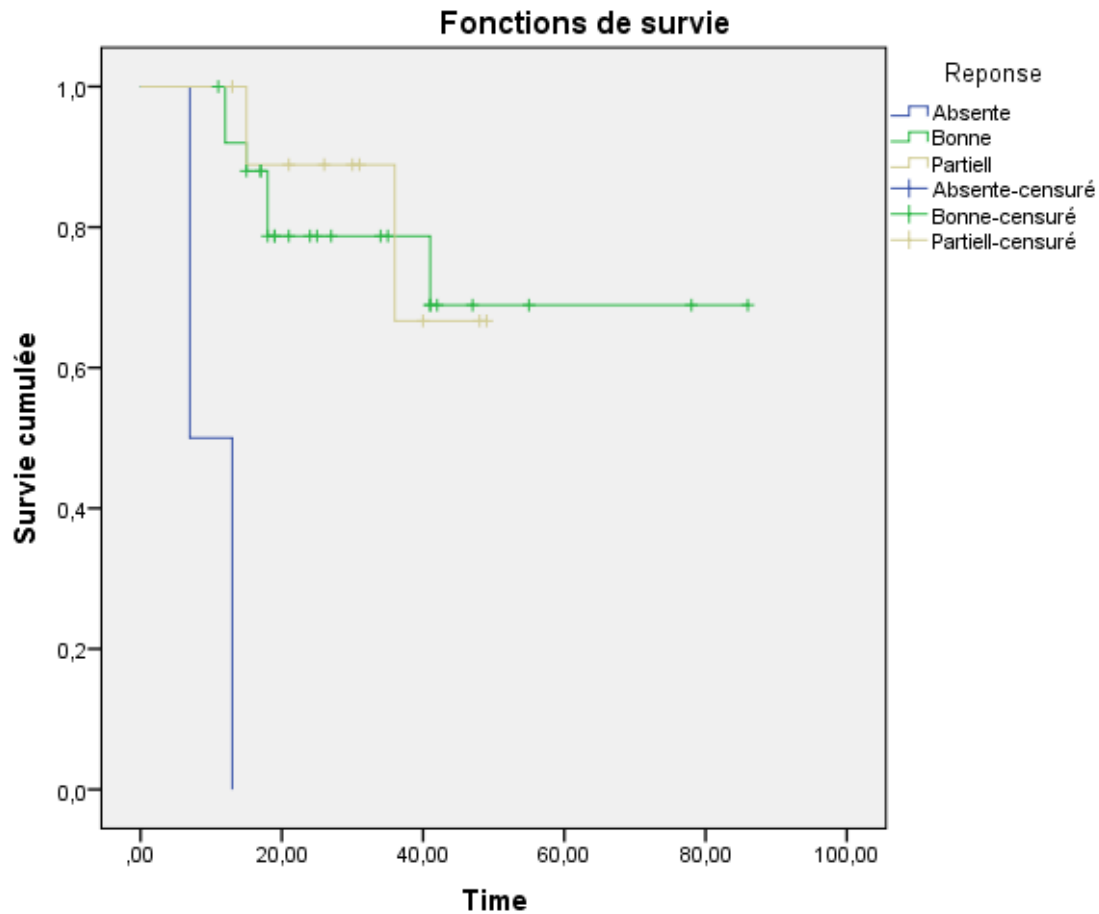


Figure 53 : Courbe de survie en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction en mois.

La survie était significativement plus élevée en cas de réponse complète à la chimiothérapie d'induction ($p < 0,0001$).

La survie moyenne était de $70,4 \pm 8,0$ mois dans le groupe cancers du larynx et de $32,6 \pm 3,9$ mois dans le groupe cancers de l'hypopharynx, avec une différence tendant à être significative ($p=0,079$) (Figures 54, 55).

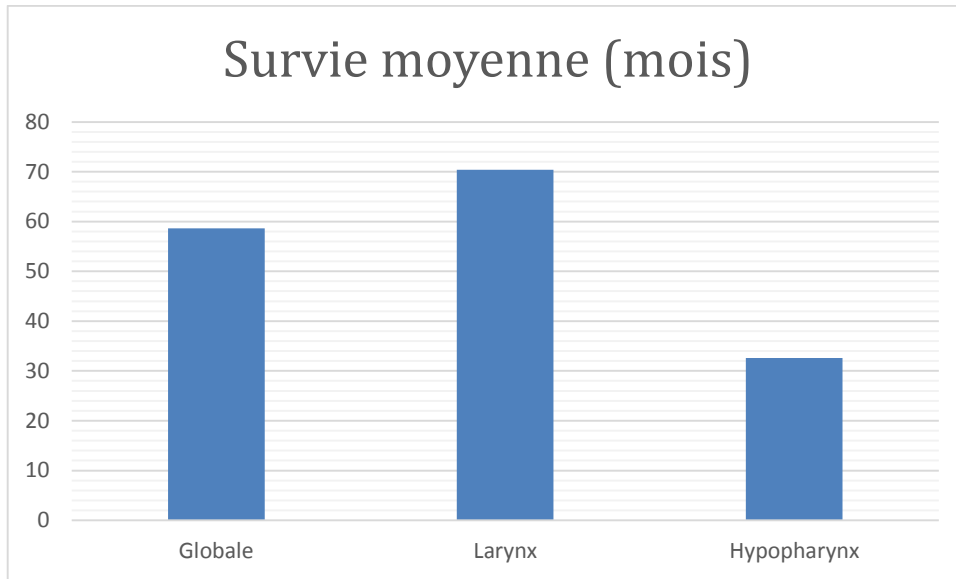


Figure 54 : Survie moyenne en fonction de la localisation.

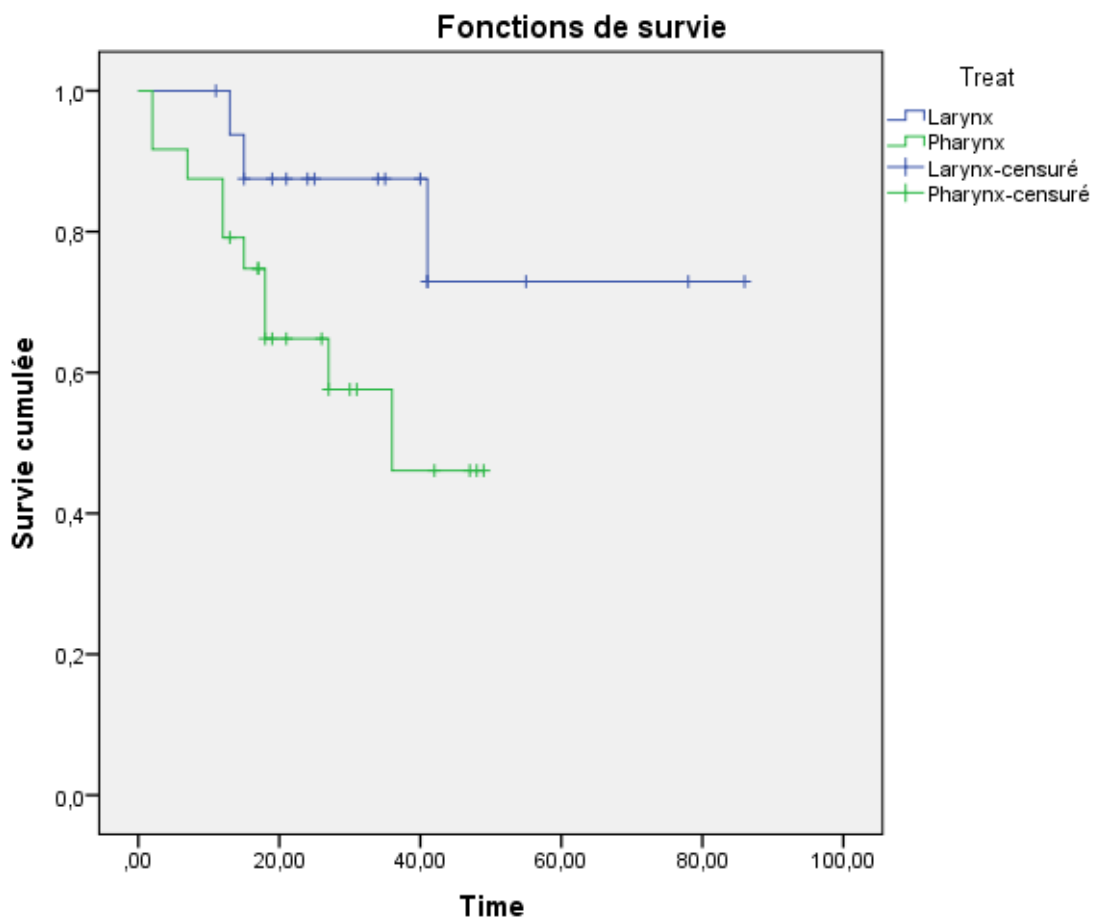


Figure 55 : Courbe de survie en fonction de la localisation en mois.

La survie moyenne à 2 ans était de 88,2 % dans le groupe cancers du larynx, et de 66,7 % dans le groupe cancers de l'hypopharynx, la différence n'étant pas significative ($p=0,1131$). La survie moyenne globale à 2 ans était de 75,6 %.

Treize patients (31,7 %) sont décédés à la fin de l'étude, 3 (17,6 %) dans le groupe cancers du larynx, 10 (41,7 %) dans le groupe cancers de l'hypopharynx. Le délai moyen de survenue des décès était de 16,8 mois, 23 mois dans le groupe cancers du larynx, 14,9 mois dans le groupe cancers de l'hypopharynx.

Les causes de décès étaient les suivantes :

- Cancers du larynx :
 - o Récidive ou métastase du cancer initial : 2 cas
 - o Cancer du poumon : 1 cas
- Cancers de l'hypopharynx :
 - o Récidive ou métastase du cancer initial : 5 cas
 - o Cause inconnue : 3 cas
 - o État de mal épileptique : 1 cas
 - o Cause cardiaque : 1 cas.

Les causes inconnues représentent les décès hors-centre pour lesquels aucune récurrence ou métastase n'était connue, et dont la cause précise du décès n'est pas mentionnée dans le dossier.

2.2.13. Résultats fonctionnels

2.2.13.1. Préservation de l'organe laryngé

À la fin de l'étude, 10 patients (22 %) ont subi une chirurgie pharyngolaryngée non conservatrice et 2 patients (4,9 %) sont décédés pendant la chimiothérapie d'induction. Les autres patients n'ont pas subi d'ablation du larynx.

29 patients (70,7 %) ont donc vu leur larynx préservé, 14 (82,4 %) dans le groupe cancers du larynx, 15 (62,5 %) dans le groupe cancers de l'hypopharynx (Tableau 18). La différence entre les deux groupes n'était pas significative ($p=0,1687$).

Tableau 18 : Préservation laryngée.

Préservation laryngée	Total	Larynx	Hypopharynx
Oui	29 (70,7 %)	14 (82,4 %)	15 (62,5 %)
Non	12 (29,3 %)	3 (17,6 %)	9 (37,5 %)

2.2.13.2. Préservation de la fonction laryngée

2.2.13.2.1. Qualité de la voix

À la fin du suivi, la voix était considérée comme normale chez 24 patients (58,5 %), 12 (70,6 %) dans le groupe cancers du larynx et 12 (50 %) dans le groupe cancers de l'hypopharynx (Tableau 19). La différence n'était pas significative ($p=0,6839$).

Tableau 19 : Qualité de la voix.

Voix	Total	Larynx	Hypopharynx
Normale	24 (58,5 %)	12 (70,6 %)	12 (50 %)
Dysphonie	5 (12,2 %)	3 (17,6 %)	2 (8,3 %)

Une dysphonie était notée chez 3 patients (17,6 %) dans le groupe cancers du larynx, et 2 patients (8,3 %) dont un trachéotomisé dans le groupe cancers de l'hypopharynx, soit 5 patients (12,2 %) au total.

Parmi les patients ayant subi une (pharyngo-)laryngectomie totale, seuls 2 patients (20 %) avaient acquis une voix œsophagienne. Les 8 autres patients de ce groupe n'avaient pas eu de réhabilitation vocale prothétique par ailleurs.

Deux patients (4,9 %) sont décédés pendant la chimiothérapie d'induction, leur voix n'a pas été évaluée.

2.2.13.2.2. Déglutition, alimentation

Huit patients (19,5 %) ont conservé une dysphagie, 3 (17,6 %) dans le groupe cancers du larynx, 5 (20,8 %) dans le groupe cancers de l'hypopharynx.

Un seul (2,4 %) a gardé des fausses routes, il s'agissait d'un patient du groupe cancers du larynx.

Un patient (2,4 %) a nécessité la pose d'une jéjunostomie, dans le groupe cancers du larynx.

Neuf patients (22 %) ont nécessité une gastrostomie (Tableau 20):

- 3 (17,6 %) dans le groupe cancers du larynx
- 6 (25 %) dans le groupe cancers de l'hypopharynx.

La différence n'était pas significative ($p=0,5752$).

Tableau 20 : Qualité de la déglutition.

Gastrostomie	Total	Larynx	Hypopharynx
Oui	9	3	6
Non	32	14	18

Un patient (2,4 %) a nécessité une alimentation par sonde naso-gastrique, dans le groupe cancers de l'hypopharynx.

2.2.13.2.3. Respiration

Un seul patient (3,4 %) a eu une altération de la fonction respiratoire, ayant nécessité une trachéotomie, dans le groupe cancers de l'hypopharynx. Cette altération était due à la présence d'une récurrence tumorale inopérable.

TROISIÈME PARTIE

DISCUSSION

3. Discussion

Les premiers patients inclus dans un protocole utilisant le TPF pour une préservation laryngée l'ont été à partir de l'année 2006 au CHU de Limoges. Depuis cette date, ce traitement est utilisé pour la préservation d'organe dans le cadre du traitement de cancers évolués de l'hypopharynx et du larynx. Avant cette date, le protocole utilisait une chimiothérapie à base de PF. Deux patients ont été traités en 2006, alors que ce chiffre a été multiplié par 6,5 six ans après. De plus, certains patients ont été vus dans le centre de référence mais ont effectué leur traitement néo-adjuvant dans un autre hôpital ; ces patients n'ont pu être inclus dans l'étude en raison de l'indisponibilité de leurs données.

Il nous était impossible de réaliser une étude randomisée et comparative, étant donné que nous proposons désormais systématiquement le protocole de préservation laryngée par TPF à tous les patients éligibles. Les patients non inclus avaient une contre-indication au protocole, et tous les patients qui auraient pu être inclus l'ont été.

Dans notre étude, la moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 59,9 ans pour les cancers du larynx, ce qui est proche de la moyenne d'âge observée en France de 63 ans chez l'homme et 64 ans chez la femme (6). Pour les cancers de l'hypopharynx, elle est de 61 ans chez l'homme et 62,8 ans chez la femme (96), un peu plus élevée que la moyenne retrouvée dans notre étude de 57,8 ans. Ces données concordent néanmoins avec la plupart des études retrouvant une moyenne d'âge entre 50 et 70 ans (97).

Nous retrouvons un ratio homme/femme de 4,85 dans notre étude, confirmant que ces cancers sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme. Plus précisément, le ratio est de 4,7:1 dans le groupe cancers du larynx, proche du ratio de 5:1 décrit actuellement (8), et de 5:1 dans le groupe cancers de l'hypopharynx. Ce ratio est vraisemblablement lié à l'intoxication tabagique et éthylique actuellement plus fréquente chez l'homme que chez la femme, même si la différence a tendance à s'amenuiser ces dernières années (6).

L'état général des patients était conservé au début de l'étude avec un *performans status* moyen de 0,17, comparable entre les deux groupes, et seulement 6 patients avec un PS supérieur à 0. Seul un patient avait consulté en urgence en raison d'une dyspnée laryngée avec détresse respiratoire et le diagnostic a été posé à ce moment-là ; pour les autres patients le principal motif de consultation était la dysphonie, la dysphagie, où l'apparition d'une tuméfaction cervicale d'origine ganglionnaire, justifiant simplement une consultation

programmée auprès d'un médecin ORL. Une des caractéristiques des cancers du larynx est que le diagnostic peut être fait de manière précoce, avant que l'état général ne s'altère, en raison d'une symptomatologie apparaissant dès le stade T1, pouvant amener le patient à consulter assez tôt dans l'évolution de la maladie. Dans les cancers de l'hypopharynx, la dysphonie apparaît plus tard, souvent après la dysphagie ou l'odynophagie, et est fréquemment déjà le signe d'une atteinte de la mobilité laryngée (stade T3) (9). Globalement, les cancers de l'hypopharynx sont souvent diagnostiqués à un stade plus tardif que les cancers du larynx.

Seule une patiente ne présentait pas d'intoxication alcoolo-tabagique, tous les autres avaient une intoxication mixte ou tabagique seule. Il est très rare de ne pas retrouver d'intoxication chez ces patients, et leur présence chez ces patients montre bien le caractère cancérigène de l'alcool et du tabac.

HPV a été retrouvé chez une seule patiente, mais il faut noter qu'il n'était pas systématiquement recherché pour ces localisations.

Nous avons retrouvé des antécédents carcinologiques ORL chez 5 patients, dont 4 sur le même site tumoral. Ces patients restent à risque de récurrence tumorale d'autant plus qu'ils poursuivent leur intoxication. Leur suivi régulier est très important, afin de dépister dès que possible une récurrence ou une nouvelle localisation tumorale.

De plus, ils sont à risque également aussi bien de développer un cancer ailleurs que dans les VADS (cas dans notre série d'un cancer du poumon et d'un cancer de l'estomac) que de faire un événement cardio-vasculaire (cas dans notre série d'un décès d'origine cardiaque pendant la chimiothérapie d'induction).

Après le risque de développer un second cancer des VADS, de 36 % à 20 ans, celui de développer un cancer bronchique est le plus important, estimé à 13 % à 20 ans (98). Même s'il n'y a pas de consensus sur la réalisation d'une TDM thoracique dans le suivi (95), et même si l'utilité d'une radiographie thoracique annuelle, à la faible sensibilité pour détecter une localisation pulmonaire, est remise en cause, le suivi pneumologique et globalement cancérologique de ces patients reste très important. La mortalité par cancer du poumon chez les patients traités pour un cancer des VADS n'est pas à négliger.

Le bilan initial doit être axé sur la classification TNM, comprenant l'extension tumorale, en tenant compte de l'absence ou de la présence d'une atteinte cartilagineuse, surtout pour les cancers du larynx. En effet un des points essentiels est de savoir s'il existe ou non une lyse

même partielle des cartilages laryngés. Une lyse partielle du cartilage thyroïde (stade T3) est vraiment très différente d'une lyse totale de ce cartilage ou d'une lyse, même partielle, du cartilage cricoïde, qui classent d'emblée la tumeur en stade T4, ce qui contre-indique en théorie la réalisation de ce protocole. Cette analyse est parfois subjective, certains radiologues pouvant voir une érosion minime de la corticale interne du cartilage thyroïde, là où d'autres la jugeraient importante. Elle a pourtant un impact important, dans la mesure où elle risque de faire récuser un patient pour un protocole de préservation selon l'interprétation de cette érosion. Dans notre expérience, tous les dossiers sont étudiés en RCP avec tous les éléments nécessaires afin de proposer la meilleure solution au patient, en présence du chirurgien, du radiologue, de l'oncologue et du radiothérapeute.

Nous rappelons que la préservation laryngée concerne les patients éligibles à un traitement chirurgical, en général une (pharyngo-)laryngectomie totale, et qu'il est important de bien faire comprendre et accepter au patient qu'en cas d'échec du traitement néo-adjuvant, une laryngectomie totale lui sera forcément proposée.

Les effets indésirables de la chimiothérapie sont nombreux et parfois graves, ce qui peut amener à des changements de molécules, et éventuellement à une altération de l'efficacité du traitement.

Dans notre série, les complications étaient fréquentes, et ont amené à reporter ou à modifier la chimiothérapie chez 26,8 % des patients. Les complications les plus graves étaient représentées par l'insuffisance rénale aiguë sévère ou terminale et le choc anaphylactique. Il y a également eu un cas d'arrêt de la chimiothérapie après une seule cure, en raison d'une insuffisance rénale, ayant nécessité une chirurgie « prématurée » à type de pharyngo-laryngectomie totale, chez un patient qui a ensuite récidivé et est décédé 27 mois après la date de diagnostic. Tous les cas de neutropénie ou d'aplasie fébrile ont été traités avec succès par facteurs de croissance et antibiothérapie à très large spectre.

Aucun décès imputable au traitement n'est survenu pendant la chimiothérapie d'induction.

Dans l'étude Veterans (cancers du larynx) (69), un cas de décès imputable à la chimiothérapie a été relevé, soit 0,6 % du groupe chimiothérapie d'induction, et 12 patients (7,2 %) ont dû arrêter la chimiothérapie à cause de sa toxicité.

Richard et al rapportent dans l'étude du Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC) (cancers du larynx) 45 % de toxicité liée à la chimiothérapie, mais sans aucun arrêt de drogue décrit (94). Ce taux est inférieur à celui de notre étude, sachant que leur protocole de chimiothérapie d'induction n'incluait pas de docétaxel.

L'étude du Groupe français d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou (GORTEC 2000-2001) (cancers du larynx et de l'hypopharynx) retrouve 3 décès (2,7 %) imputables à la chimiothérapie dans le groupe chimiothérapie par TPF (77). Les effets indésirables étaient surtout l'alopecie (19,4 %), la neutropénie (31,5 %) et l'aplasie fébrile (10,9 %). De plus, 62,7 % des patients de ce groupe avaient reçu le protocole complet sans retard ni modification des drogues, soit un taux de 37,3 % de modifications du protocole.

Il faut ainsi garder à l'esprit que ces chimiothérapies comportent de fréquents effets secondaires, et que certains peuvent avoir des conséquences graves. La chirurgie n'est pas exempte de complications non plus, mais ce sont des éléments qui doivent être pris en considération lors de la décision thérapeutique, en prenant en compte notamment les antécédents et le terrain de chaque patient.

Chez les patients avec une réponse tumorale macroscopique supérieure à 70 % après C3, nous avons observé majoritairement une remobilisation de la ou les cordes vocales initialement paralysées (76 %). Ce critère reste important pour le choix du traitement adjuvant, nous préférons dans notre expérience proposer une chirurgie adjuvante aux patients dont la mobilité laryngée reste altérée après une chimiothérapie d'induction, à cause du risque de persistance de résidu tumoral en profondeur, malgré un aspect macroscopique superficiel rassurant.

La réponse tumorale moyenne après la chimiothérapie d'induction était assez élevée dans notre étude, supérieure à 85 % dans les deux groupes. Indépendamment de la remobilisation laryngée, le protocole TPF a déjà une certaine efficacité au niveau de la fonte tumorale macroscopique. Néanmoins, les résultats étaient moins spectaculaires sur la remobilisation laryngée, avec trois quarts des patients du groupe cancers du larynx ayant récupéré la mobilité laryngée, et 57 % dans le groupe cancers de l'hypopharynx. Même si cette différence n'est pas statistiquement significative, elle suggère tout de même une meilleure réponse dans le groupe cancers du larynx. Il est probable que la différence n'ait pu être prouvée en raison d'un nombre insuffisant de patients. C'est pourquoi le taux de réponse complète selon notre définition s'élève à 77 % pour les tumeurs laryngées et seulement 54 % pour les tumeurs hypopharyngées. Le taux de réponse partielle était alors de 18 % dans les cancers du larynx et 29 % dans les cancers de l'hypopharynx.

Il est difficile de comparer ces résultats à la littérature, étant donné l'hétérogénéité de la définition des groupes de réponse.

Ainsi, dans l'étude des Veterans (69), 2 groupes avaient été définis : les répondeurs complets, dont la tumeur avait complètement régressé macroscopiquement, et les répondeurs partiels

ayant répondu à 50 %, sans notion de résultat sur la mobilité laryngée. Les taux de réponse complète et partielle étaient alors respectivement de 31 et 54 %.

Dans l'étude EORTC 24891, les auteurs définissent bien la réponse complète comme une fonte macroscopique tumorale avec nécessité de remobilisation laryngée, et la réponse partielle comme une régression tumorale supérieure à 50 % (71-73). Il y avait 54 % de réponse complète et 32 % de réponse partielle dans le groupe chimiothérapie d'induction.

Dans l'étude du GETTEC, la condition pour poursuivre la chimiothérapie d'induction par une radiothérapie au lieu d'une laryngectomie totale était une régression tumorale de plus de 80 % avec un larynx mobile (94).

Forastiere et al avaient séparé deux groupes dans l'étude du RTOG 91-11, selon que la réponse est supérieure ou inférieure à 50 % sans notion de remobilisation laryngée (74, 75). La proportion de patients répondeurs complets était alors de 21 %, celle des répondeurs partiels de 64 %. Rappelons que le protocole de chimiothérapie était à base de PF et non de TPF.

Plus récemment, dans l'étude du GORTEC 2000-01, le traitement conservateur était proposé aux patients bons répondeurs, définis comme ceux ayant une réponse complète tumorale ou partielle avec remobilisation laryngée (77). Une réponse complète était notée chez 41,8 % des patients, alors qu'elle était partielle chez 38,2 % des patients. Les patients inclus avaient un cancer soit du larynx, soit de l'hypopharynx, mais ces deux localisations n'ont pas été comparées entre elles.

Globalement, il semble se dégager deux attitudes : les européens privilégient une remobilisation laryngée pour poursuivre la radiochimiothérapie concomitante après la chimiothérapie d'induction, alors que les américains auraient tendance à ne pas en tenir compte, se fiant uniquement à la réponse macroscopique tumorale.

Nous avons choisi dans notre centre de considérer en réponse complète uniquement les patients avec un larynx mobile. Malheureusement il n'existe aucun consensus sur cette attitude, uniquement des habitudes locales, malgré les recommandations du Larynx Preservation Consensus Panel (88).

Nous avons pourtant dans notre série deux cas (4,9 %) de laryngectomie (1 totale, 1 partielle) avec aucun résidu tumoral identifié histologiquement. Cela a conduit à une laryngectomie totale chez un patient indemne de tumeur.

Nous avons par ailleurs 3 cas (7,3 %) de réponse macroscopique complète, mais sans remobilisation laryngée, qui ont été opérés ; il a alors été retrouvé des îlots carcinomateux chez 2 patients, sans tumeur identifiable, et un carcinome épidermoïde avéré dans un cas.

Il y avait également 2 cas de régression tumorale complète sans remobilisation laryngée qui ont refusé la chirurgie. Un de ces patients a présenté une récurrence à 23 mois, un autre n'a pas présenté de nouvel événement jusqu'à la fin de l'étude et est considéré en rémission.

Il aurait été intéressant de connaître l'histologie du patient en rémission qui a refusé la chirurgie, mais il aurait également été intéressant de savoir si les patients qui n'avaient que des îlots carcinomateux auraient répondu à la radiochimiothérapie ou non. Le TEP-scan pourrait alors avoir son utilité dans ces cas de fonte tumorale macroscopique avec persistance de la fixation de l'hémi-larynx, en cherchant un résidu tumoral qui fixerait en séquence TEP.

Il est difficile de remettre en cause le critère de remobilisation laryngée simplement sur notre étude, dont le nombre de patients n'est pas suffisant pour en tirer des conclusions, mais il serait intéressant de le prendre en compte de manière systématique pour de futures études.

Dans notre centre, nous utilisons donc actuellement, pour la préservation laryngée des cancers de stade avancés mais opérables du larynx et de l'hypopharynx, la chimiothérapie d'induction par TPF suivie d'une radiochimiothérapie en cas de bonne réponse. Cependant, cette attitude est loin de faire l'unanimité.

Ainsi, aux États-Unis, le National Cancer Institute (NCI) recommande, pour les tumeurs laryngées glottique et sus-glottiques de stade III et IV, une chirurgie en première intention, une radiothérapie suivie de chirurgie de rattrapage pour les échecs, ou, en troisième intention, une radiochimiothérapie concomitante avec chirurgie en cas d'échec (100). La chimiothérapie d'induction reste, pour le NCI, en cours d'évaluation. En revanche, pour les cancers stade III et IV de l'hypopharynx, si la chirurgie suivie de radiothérapie reste le traitement de première intention, le traitement proposé en deuxième intention inclut une chimiothérapie d'induction, mais suivie forcément par une chirurgie et non par une radiochimiothérapie en cas de bonne réponse (101). Néanmoins, les études citées pour justifier cette étude avaient utilisé le protocole PF et non TPF.

Toujours aux États-Unis, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommande, pour les tumeurs glottiques et susglottiques T3 et T4, en première intention soit une radiochimiothérapie adjuvante, soit une chirurgie ouverte préservative chez les patients sélectionnés (102). L'alternative reste la radiothérapie, la laryngectomie totale n'étant pas recommandée en première intention et restant une chirurgie de rattrapage ; la chimiothérapie d'induction reste réservée, dans ces recommandations, aux protocoles d'essais cliniques.

Aux États-Unis également, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommande, pour les patients éligibles à une laryngectomie totale (tumeurs laryngées classées T3), une radiochimiothérapie en première intention (103). Les autres alternatives sont, dans l'ordre, une laryngectomie totale avec thyroïdectomie et curage ganglionnaire bilatéral, une radiothérapie

externe seule en cas de contre-indication à une chimiothérapie, une chimiothérapie d'induction ou d'autres protocoles d'essais cliniques. Pour les tumeurs de l'hypopharynx, dans le cas de tumeurs classées T2 ou T3 requérant une pharyngo-laryngectomie totale, c'est cette fois une chimiothérapie d'induction par TPF qui est proposée en première intention, suivie, en cas de réponse complète, d'une radiothérapie externe ou d'une radiochimiothérapie concomitante, et en cas de réponse partielle d'une radiochimiothérapie complétée si besoin par une chirurgie de rattrapage ou d'une chirurgie. La chimiothérapie d'induction devrait donc être réservée, selon leurs recommandations, aux cancers de l'hypopharynx.

En Asie, les recommandations pour les cancers du larynx ne diffèrent pas de celles de la NCCN ; en revanche, pour les cancers de l'hypopharynx, la radiochimiothérapie concomitante est recommandée en première intention, la place de la chimiothérapie d'induction n'étant pas tout à fait précisée (104). Dans le cas où cette dernière option serait choisie, une chimiothérapie par TPF doit être préférée à une chimiothérapie par PF.

Pour prendre un exemple européen, en Écosse, la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) recommande, pour les tumeurs laryngées de stade avancé mais opérables, soit une laryngectomie totale avec ou sans radiothérapie externe adjuvante, soit une stratégie de préservation d'organe en gardant la laryngectomie comme chirurgie de rattrapage, selon l'état général du patient et son désir de préservation d'organe (105). Leur protocole de préservation d'organe commence par une radiochimiothérapie concomitante, et non pas une chimiothérapie d'induction à base de TPF contrairement à notre attitude. Dans le cas de tumeurs de l'hypopharynx, le choix est donné entre une chirurgie et une préservation d'organe, qui peut se faire alors soit à base de radiochimiothérapie concomitante, soit de chimiothérapie d'induction type PF suivie de radiothérapie externe en cas de bonne réponse à la chimiothérapie d'induction.

Les recommandations de l'European Society of Medical Oncology publiées en 2010 proposent deux options pour la préservation laryngée des cancers opérables du larynx et de l'hypopharynx : soit une chimiothérapie d'induction par TPF suivie d'une radiothérapie chez les patients répondeurs, soit une radiochimiothérapie concomitante d'emblée (106). Néanmoins, les critères de décision entre ces deux options ne sont pas assez explicités (sous-site anatomique, compliance/tolérance du traitement, *performans status*...). Dans tous les cas, ils rappellent que le choix entre ces deux protocoles ne modifie pas la survie.

En France, l'ORL Cancer Groupe Ile de France recommandait en 2006 de traiter toutes les tumeurs T3 du larynx et de l'hypopharynx par une chimiothérapie néo-adjuvante à base de CDDP et de 5FU dès que les extensions tumorales empêchent la réalisation d'une chirurgie partielle avec des marges suffisantes (29). La définition de réponse complète implique un examen clinique et endoscopique normal, et des biopsies négatives. La réponse est partielle

en cas de réponse tumorale supérieure à 50 % avec remobilisation laryngée, et le traitement consiste alors en une chirurgie conventionnelle externe, partielle si possible.

Toujours en France, le référentiel ONCOPACA-Corse propose, depuis 2008, pour les mêmes indications, une chimiothérapie d'induction par TPF pour les sujets « jeunes en bon état général », et par PF pour les patients « vulnérables » (patients très âgés et/ou très fragiles) (107). En cas de bonne réponse, c'est-à-dire une réponse tumorale supérieure à 50 % **et** une remobilisation laryngée, le patient est alors traité par radiothérapie adjuvante si le statut ganglionnaire initial est N0, par radiochimiothérapie s'il est N+. Sinon, et donc si le larynx ne s'est pas remobilisé, la réponse est jugée insuffisante et le patient est orienté vers une chirurgie non conservatrice.

Globalement, les recommandations prenant en compte les études récentes avec le TPF l'indiquent au moins pour les cancers de l'hypopharynx, alors que cette recommandation n'est pas encore validée pour les cancers du larynx. Les recommandations les plus anciennes devraient être mise à jour en prenant en compte les protocoles avec le TPF.

Nous retenons la définition de réponse complète pour une régression tumorale supérieure à 70 % avec remobilisation laryngée, la réponse partielle correspondant à une absence de remobilisation avec une tumeur ayant régressé de plus de 50 % ou une tumeur ayant régressé de 50 à 70 % avec remobilisation. Nous ne faisons pas de différence entre les cancers du larynx et ceux de l'hypopharynx.

Dans l'état actuel des recommandations, peu de sociétés dans le monde recommandent le protocole tel que nous l'avons décrit, avec la chimiothérapie par TPF suivie d'une radiochimiothérapie concomitante en cas de réponse. Dans tous les cas, il convient de se référer aux dernières recommandations locales ou locorégionales, et de prendre les décisions en RCP, en présence du chirurgien, du radiologue, de l'oncologue, et du radiothérapeute.

Notre étude a montré de bons résultats sur le contrôle local, avec près de trois quarts des patients sans récurrence ni métastase à la fin de l'étude. Le contrôle local à 2 ans semble meilleur pour les cancers du larynx, avec 42,9 % de plus par rapport aux cancers de l'hypopharynx, mais cette différence paraît s'amenuiser au fil du temps. Nos résultats sont toutefois difficilement comparables aux autres grandes études sur le sujet, en raison de la différence de durée en termes de suivi. À noter qu'aucune des grandes études sur le sujet, ayant inclus cancers du larynx et de l'hypopharynx, n'a comparé ou conclu à une différence entre ces deux localisations.

Le contrôle local était par contre meilleur en cas de réponse complète à la chimiothérapie, avec 3,3 fois plus de chances d'avoir un contrôle local satisfaisant en cas de réponse complète par rapport à la réponse partielle, ce qui faisait de la réponse complète un facteur prédictif de contrôle local dans notre étude.

Nous n'avons pas trouvé dans notre étude de différence significative en termes de rechute entre les cancers du larynx et de l'hypopharynx, que ce soit au niveau locorégional ou des métastases à distance. Nous n'avons pas non plus trouvé de corrélation significative entre les rechutes et la réponse à la chimiothérapie d'induction.

Tout comme pour le contrôle local, la survie était corrélée de manière significative à la réponse au traitement néo-adjuvant dans notre étude. Ainsi les patients répondeurs complets avaient une survie moyenne plus élevée que les patients répondeurs partiels (+24,2 mois) ou non répondeurs (+56,5 mois).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative de survie entre les cancers du larynx et de l'hypopharynx, vraisemblablement en raison du faible effectif de notre étude, mais nous avons trouvé une tendance en faveur des cancers du larynx sans que celle-ci ne soit significative. Rappelons tout de même que le pronostic des cancers du larynx est globalement moins sombre que celui des cancers de l'hypopharynx (8, 9).

Dans un travail de thèse soutenu en 2010 à l'Université de Nantes, étudiant 177 patients entre 1990 et 2005, les auteurs retrouvaient une survie significativement meilleure chez les patients dont la tumeur avait pour point de départ le larynx comparativement aux patients dont la tumeur avait pour point de départ l'hypopharynx et/ou la margelle laryngée (110). En revanche il n'y avait pas de différence significative au niveau du contrôle local.

La survie globale à 2 ans était de 88,2 % dans le groupe cancers du larynx. Seules deux des principales études sur la préservation laryngée ont évalué la survie à 2 ans, toutes deux pour les cancers du larynx. Il avait alors été retrouvé une survie à 2 ans de 68 % dans l'étude des Veterans (69), et de 69 % dans l'étude du GETTEC (94) dans les groupes chimiothérapie d'induction. Les autres études, généralement plus longues, évaluaient la survie à 3, 5 ou 10 ans. Nos chiffres semblent donc supérieurs à ceux de la littérature, mais nous n'avons pu les comparer qu'à ces deux études. Le faible effectif de notre étude n'a pas permis d'évaluer la survie à 3 ou 5 ans avec des valeurs suffisantes.

Larynx préservé ne signifie pas forcément larynx fonctionnel. Dans notre étude, 29 larynx (70,7 %) étaient préservés à l'issue du traitement adjuvant, et 10 patients (34,5 %) parmi ceux-là avaient perdu une ou deux fonctions du larynx : 5 restaient dysphoniques, 8 patients restaient dysphagiques (certains étant à la fois dysphoniques et dysphagiques) et un présentait des fausses routes, parmi ceux-ci 5 ont nécessité la pose d'une gastrostomie. Un seul patient a nécessité une trachéotomie.

L'étude des Veterans (70) tout comme l'étude EORTC 24891 (73), celle du GETTEC (94) ou encore celle du sous-groupe du TAX 324 (111, 112) parlent de larynx fonctionnel sans parler de qualité de la voix ou de la déglutition ; Lefebvre et al évoquent les patients ayant subi une trachéotomie même provisoire, ainsi que les patients ayant été nourris par sonde nasogastrique ou gastrostomie sans évoquer précisément la mobilité du larynx (73).

Le Larynx Preservation Consensus Panel recommande d'évaluer la fonctionnalité du larynx lors du suivi par diverses méthodes (88):

- Pour l'alimentation et la déglutition : transit œsophagien baryté à 1 et 2 ans, épisodes de pneumopathies dans les 2 ans suivant la fin du traitement, sténose œsophagienne nécessitant une dilatation ou autre technique chirurgicale
- Pour la qualité de la voix : échelles standardisées (ex. VHI-10, V-RQOL) à 1 et 2 ans

Cependant, même la très récente étude TREMLIN, dont les résultats de la phase II ont été publiés en 2013, n'évalue la fonction du larynx préservé que par la présence ou l'absence d'une trachéotomie ou d'une nutrition entérale (114).

Il est important d'essayer de suivre le consensus pour pouvoir comparer les résultats des différentes études entre elles. Malheureusement dans notre étude rétrospective nous n'avons pas pu utiliser de questionnaire de qualité de la voix, nous avons simplement relevé dans les dossiers si une dysphonie était notée. Néanmoins la notion de nutrition entérale était systématiquement notée.

Dans notre étude nous n'avons pas étudié, dans nos critères secondaires, la réponse ganglionnaire à la chimiothérapie d'induction ni au traitement adjuvant.

En effet, il est recommandé d'inclure dans un protocole de préservation laryngée les patients avec des tumeurs laryngées ou hypopharyngées nécessitant une (pharyngo-)laryngectomie totale indépendamment du statut ganglionnaire (88). De même la définition des réponses complète et partielle, ainsi que la décision qui en découle, dépend uniquement de la réponse tumorale, et pas de la réponse ganglionnaire. Il est ainsi recommandé de traiter chirurgicalement les aires ganglionnaires à la fin du traitement adjuvant si jamais le statut ganglionnaire est supérieur à N0. Ainsi le statut ganglionnaire n'a aucune influence sur le choix

du traitement néo-adjuvant ni adjuvant tout au long du protocole. En revanche, un statut ganglionnaire N3 reste une indication à une chimiothérapie d'induction, y compris pour les tumeurs de stade inférieur à T3.

Rappelons simplement qu'aucun patient n'a nécessité de curage ganglionnaire cervical après le traitement adjuvant dans notre étude.

CONCLUSION

Conclusion

La préservation laryngée par protocole de chimiothérapie d'induction type TPF suivie d'une radiochimiothérapie concomitante en cas de bonne réponse est un outil efficace dans le traitement des carcinomes épidermoïdes du larynx et de l'hypopharynx. Elle semble permettre de conserver un larynx fonctionnel chez une majorité de patients qui auraient subi une (pharyngo-)laryngectomie totale, tout en obtenant un contrôle local satisfaisant.

En cas de bonne réponse à la chimiothérapie d'induction, le contrôle local serait plus élevé, ce qui permettrait de prédire l'efficacité du protocole en termes de contrôle local dès la fin de la chimiothérapie d'induction.

Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différence significative en termes de survie entre les deux localisations, probablement en raison d'un effectif insuffisant. Cette étude mériterait d'être prolongée pendant 3 à 4 ans afin d'inclure un plus grand nombre de patients.

Même s'il semble exister une différence en termes de contrôle local et probablement de survie entre les cancers du larynx et de l'hypopharynx, au bénéfice des cancers du larynx, cette stratégie ne devrait pas être proposée uniquement à ces derniers. Le pronostic des cancers de l'hypopharynx est historiquement moins bon que celui des cancers du larynx, et il paraît illusoire de vouloir obtenir des résultats comparables en termes de survie entre ces deux localisations avec le même traitement. Le but premier de la préservation laryngée est de conserver un larynx présent et fonctionnel, sans altérer la survie ou le contrôle local par rapport aux patients qui auraient subi d'emblée une (pharyngo-)laryngectomie totale. La préservation laryngée n'est qu'une alternative thérapeutique à cette chirurgie, dont le patient doit être impérativement informé.

Pour ce faire, il est important de bien sélectionner les patients à inclure. L'analyse précise du scanner cervico-thoracique est un élément très important, indispensable et nécessaire à la prise de décision. À l'issue du traitement néo-adjuvant, il n'existe aucun consensus pour définir les groupes de patients qui seraient éligibles à une chirurgie plutôt qu'à un traitement non chirurgical. Tous s'accordent à définir des répondeurs partiels et des répondeurs complets, qui évitent une chirurgie délabrante, mais les critères de remobilisation et de taille tumorale restent à définir de manière consensuelle pour différencier ces deux catégories. Dans tous les cas, le patient doit être informé dès sa prise en charge qu'en cas de réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction, le meilleur traitement reste la chirurgie non conservatrice.

L'idéal serait de pouvoir prédire dès l'endoscopie, sur les biopsies faites à cette occasion, le potentiel de réponse de la tumeur à la chimiothérapie d'induction. Ainsi un patient potentiellement non répondeur se verrait proposer en première intention une (pharyngo-)laryngectomie totale, afin d'augmenter ses chances de survie, tandis qu'un patient potentiellement répondeur pourrait avoir une chimiothérapie d'induction avec l'assurance que le traitement adjuvant consisterait en une radiochimiothérapie, préservant son larynx. Des recherches sont actuellement en cours afin de prédire l'efficacité de la chimiothérapie sur les tumeurs de la tête et du cou, via des analyses moléculaires qui permettraient de retrouver, sur l'étude histologique, des molécules sensibles aux différentes chimiothérapies. Cette méthode est déjà utilisée dans les cancers du sein, pour proposer aux patientes une chimiothérapie qui a plus de chances d'agir sur la tumeur. Ce sera probablement une prochaine étape dans la recherche sur la préservation laryngée.

En attendant, d'autres études évaluent d'autres molécules dans la préservation laryngée, en remplaçant par exemple le cisplatine par le cetuximab dans la radiochimiothérapie concomitante. L'expression variable de gènes comme l'EGFR et l'ERCC1 semble par ailleurs avoir été corrélée à un meilleur bénéfice de la chimiothérapie et un moindre risque de décès par cancer. D'autres molécules comme la beta-caténine ou l'E-cadhérine sont également étudiées.

Enfin, afin de proposer la meilleure option thérapeutique, les futures études devraient comparer de manière prospective et randomisée la radiochimiothérapie concomitante à base de cisplatine, à la chimiothérapie d'induction par TPF suivie en cas de bonne réponse d'une radiothérapie seule, d'une radiochimiothérapie à base de cisplatine ou d'une radiochimiothérapie à base de cetuximab. Les cancers du larynx et de l'hypopharynx méritent d'être étudiés séparément afin de différencier l'efficacité de la chimiothérapie d'induction sur ces deux localisations.

Bibliographie

1. Cojocariu OM, Huguet F, Lefevre M, Périé S. Facteurs pronostiques et prédictifs des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bull Cancer*. 2009;96(4):369-78.
2. Inca, Pascale G, Laurent R, Aurélien B, Arlette D, Nicole Rasamimanana C, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. INCa ed2013 2013.
3. Jooste V, Grosclaude P, Remontet L, Launoy G, Baldi I, Molinié F, et al. Unbiased estimates of long-term net survival of solid cancers in France. *Int J Cancer*. 2013;132(10):2370-7.
4. Jensen OM, Estève J, Møller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer*. 1990;26(11-12):1167-256.
5. Lefebvre JL, Chevalier D. Épidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures. *EMC - Oto-rhino-laryngologie*. 2012;7(2):1-11.
6. Inca, Boulogne B. Les cancers en France en 20132014 2014/.
7. Institut National du C. Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France: INCa; 2010 2010/11//.
8. Prades JM, Reyt E. Cancers du larynx. *EMC - Oto-rhino-laryngologie*. 2013;8(2):1-15.
9. Bozec A, Poissonnet G, Santini J, Dassonville O. Cancers de l'hypopharynx. *EMC - Oto-rhino-laryngologie*. 2013;8(1):1-17.
10. Righini CA, Karkas A, Morel N, Soriano E, Reyt E. Facteurs de risque des cancers de la cavité buccale, du pharynx (cavum exclu) et du larynx. *La Presse Médicale*. 2008;37(9):1229-40.
11. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*. 2013;23(4):588-93.
12. Brennan P, Boffetta P. Mechanistic considerations in the molecular epidemiology of head and neck cancer. *IARC Sci Publ*. 2004(157):393-414.
13. Jean Lacau St G, Christine C, Gérard A. Papillomavirus et tumeurs des voies aérodigestives supérieures (hors papillomatose juvénile). *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 2010;13(1):62-9.
14. Muscat JE, Wynder EL. Diesel exhaust, diesel fumes, and laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;112(3):437-40.
15. Leslie HS, Mary KG, Christian W, Leslie HS. *TNM Classification of Malignant Tumours - 7th ed*: John Wiley & Sons; 2009 2009/12//.
16. *TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition (UICC)*. Wittekind LHS, Christian, editors: Wiley-Blackwell; 2002 2002/04/12/. 264 p.
17. *TNM Classification of Malignant Tumours, 5th edition (UICC)*. Wittekind LHS, Christian, editors: Wiley-Blackwell; 1997 1997/05/16/. 256 p.
18. Piquet J-J. Laryngectomies partielles, subtotaales et totales. *EMC - Techniques chirurgicales - Tête et cou*. 1993.
19. Dominique C, Jean-Jacques P. *LARYNGECTOMIES PARTIELLES, SUBTOTALES ET TOTALES : Traitement endoscopique des cancers du larynx*. *EMC - Techniques chirurgicales - Tête et cou*. 1997;1.
20. Hartl D. La chirurgie par voie endoscopique au laser en cancérologie cervicofaciale. *Bull Cancer*. 2007;94(12):1081-6.
21. Hartl DM, Ferlito A, Brasnu DF, Langendijk JA, Rinaldo A, Silver CE, et al. Evidence-based review of treatment options for patients with glottic cancer. *Head Neck*. 2011;33(11):1638-48.

22. Remacle M, Eckel HE, Antonelli A, Brasnu D, Chevalier D, Friedrich G, et al. Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257(4):227-31.
23. Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H, Bradley P, Chevalier D, Djukic V, et al. Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264(5):499-504.
24. BRASNU D, LACCOURREYE O, HANS S, MENARD M, MONES ED, BEHM E. La chirurgie conservatrice des caners du larynx et du pharynx. Amplifon, editor: Amplifon; 2005. 168 p.
25. Lefebvre J-L, Mallet Y. Pharyngectomies et pharyngolaryngectomies. EMC - Techniques chirurgicales - Tête et cou. 2005.
26. Duflo S, Zanaret M, Paris J. Évidements ganglionnaires cervicaux. EMC - Techniques chirurgicales - Tête et cou. 2005;1(1):1-11.
27. Oncolim. Cancers du larynx. Recommandations de bonne pratique clinique. 2006.
28. Oncolim. Cancers de l'hypopharynx. Recommandations de bonne pratique clinique. 2006.
29. Guily JLS, Brasnu D, Andolenko P, Baril P, Chabolle F, Chays A, et al. Recommandations de prise en charge des cancers orl et des voies aérodigestives supérieures. ORL Cancer Groupe Ile de France. 2006 2006/07//.
30. Espitalier J-F, Ferron C, Sachot-Lebouvier S, Wagner R, Saint-Guily JL, Montreuil CBD, et al. Chimiothérapie et thérapeutiques ciblées dans le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures (lymphome malin exclu). EMC - Oto-rhino-laryngologie. 2012;7(1):1-16.
31. Wikipédia Cd. Docétaxel Wikipédia, l'encyclopédie libre. Available from: <http://fr.wikipedia.org/wiki/Doc%C3%A9taxel>.
32. Wikipédia Cd. Cisplatine Wikipédia, l'encyclopédie libre. Available from: <http://fr.wikipedia.org/wiki/Cisplatine>.
33. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):21-8.
34. Hitt R, Paz-Ares L, Brandariz A, Castellano D, Pena C, Millan JM, et al. Induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a phase II trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2002;13(10):1665-73.
35. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8636-45.
36. Posner MR, Glisson B, Frenette G, Al-Sarraf M, Colevas AD, Norris CM, et al. Multicenter phase I-II trial of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(4):1096-104.
37. Haddad R, Colevas AD, Tishler R, Busse P, Goguen L, Sullivan C, et al. Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil-based induction chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: the Dana Farber Cancer Institute experience. *Cancer*. 2003;97(2):412-8.
38. Schrijvers D, Van Herpen C, Kerger J, Joosens E, Van Laer C, Awada A, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and

neck cancer: a phase I-II feasibility study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004;15(4):638-45.

39. Vermorcken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1695-704.

40. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1705-15.

41. Qin H, Luo J, Zhu YP, Xie HL, Yang WQ, Lei WB. Combination of taxanes, cisplatin and fluorouracil as induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancer: a meta-analysis. *PLoS one*. 2012;7(12):e51526.

42. Calais G, Chapet S, Ruffier-Loubière A, Bernadou G. Cancers des voies aérodigestives supérieures : le retour de la chimiothérapie néoadjuvante ? *Cancer/Radiothérapie*. 2013;17(5-6):498-501.

43. Holsinger FC, Lin HY, Bassot V, Laccourreye O. Platin-based exclusive chemotherapy for selected patients with squamous cell carcinoma of the larynx and pharynx. *Cancer*. 2009;115(17):3909-18.

44. Laccourreye O, Veivers D, Hans S, Menard M, Brasnu D, Laccourreye H. Chemotherapy alone with curative intent in patients with invasive squamous cell carcinoma of the pharyngolarynx classified as T1-T4N0M0 complete clinical responders. *Cancer*. 2001;92(6):1504-11.

45. Vachin F, Hans S, Atlan D, Brasnu D, Menard M, Laccourreye O. Résultats à long terme de la chimiothérapie exclusive des cancers épidermoïdes glottiques. *Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico faciale : bulletin de la Société d'oto-laryngologie des hôpitaux de Paris*. 2004;121(3):140-7.

46. Bonfils P, Trotoux J, Bassot V. Chemotherapy alone in laryngeal squamous cell carcinoma. *The Journal of laryngology and otology*. 2007;121(2):143-8.

47. Forastiere AA, Shaha AR. Chemotherapy alone for laryngeal preservation--is it possible? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(12):1933-4.

48. program. Hanc. Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. Final report of the Head and Neck Contracts Program. *Cancer*. 1987;60(3):301-11.

49. Johnson JT, Myers EN, Schramm VL, Jr., Mayernik DG, Nolan TA, Sigler BA, et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1987;5(3):456-8.

50. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé 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;355(9208):949-55.

51. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):4-14.

52. Pinel RJB. Radiothérapie des cancers oto-rhino-laryngologiques. *EMC - Oto-rhino-laryngologie*. 2013;8(1):1-13.

53. Bartelink H, Kallman RF, Rapacchietta D, Hart GA. Therapeutic enhancement in mice by clinically relevant dose and fractionation schedules of cis-diamminedichloroplatinum (II) and irradiation. *Radiother Oncol*. 1986;6(1):61-74.

54. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized

Intergroup study 0099. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(4):1310-7.

55. Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaaar M, Bardet E, Leemans CR, Geoffrois L, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(3):142-52.

56. Merlano M, Corvo R, Margarino G, Benasso M, Rosso R, Sertoli MR, et al. Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. The final report of a randomized trial. *Cancer*. 1991;67(4):915-21.

57. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):33-40.

58. Housset DA, Hans S, Brasnu D. Radiothérapie externe dans les cancers de la tête et du cou. *EMC - Oto-rhino-laryngologie*. 2004.

59. Vandembrouck C, Sancho H, Le Fur R, Richard JM, Cachin Y. Results of a randomized clinical trial of preoperative irradiation versus postoperative in treatment of tumors of the hypopharynx. *Cancer*. 1977;39(4):1445-9.

60. Bartelink H, Breur K, Hart G, Annyas B, van Slooten E, Snow G. The value of postoperative radiotherapy as an adjuvant to radical neck dissection. *Cancer*. 1983;52(6):1008-13.

61. Frank JL, Garb JL, Kay S, McClish DK, Bethke KP, Lind DS, et al. Postoperative radiotherapy improves survival in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *American journal of surgery*. 1994;168(5):476-80.

62. Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ullrich R, Grimes M. Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(4):737-42.

63. Bensadoun R-J, Le Page F, Darcourt V, Bensadoun F, Ciais G, Rostom YA, et al. Mucite radio-induite des voies aérodigestives : prévention et prise en charge. Recommandations du groupe Mucites MASCC/ISOO. *Bull Cancer*. 2006;93(2):201-11.

64. Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(1):61-70.

65. Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(31):4873-9.

66. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(4):981-91.

67. Loo SW, Geropantas K, Roques TW. Functional organ preservation in locally advanced laryngeal squamous cell carcinoma: is there a role for induction chemotherapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(5):298-307.

68. Jacobs C, Goffinet DR, Goffinet L, Kohler M, Fee WE. Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment advanced resectable head and neck cancer. A report from the Northern California Oncology Group. *Cancer*. 1987;60(6):1178-83.

69. Wolf GT. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324(24):1685-90.

70. Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The

Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1994;12(8):1592-9.

71. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(13):890-9.

72. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Traissac L, Andry G, Raucourt DD, et al. Is laryngeal preservation (LP) with induction chemotherapy (ICT) safe in the treatment of hypopharyngeal SCC? Final results of the phase III EORTC 24891 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(14S):5531.

73. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2708-14.

74. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(22):2091-8.

75. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):845-52.

76. Prades JM, Lallemand B, Garrel R, Reyt E, Righini C, Schmitt T, et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by radiotherapy to concomitant chemoradiotherapy for laryngeal preservation in T3M0 pyriform sinus carcinoma. *Acta oto-laryngologica*. 2010;130(1):150-5.

77. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(7):498-506.

78. Lecanu JB, Monceaux G, Perie S, Angelard B, St Guily JL. Conservative surgery in T3-T4 pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: an alternative to radiation therapy and to total laryngectomy for good responders to induction chemotherapy. *The Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 1):412-6.

79. Malecki K, Glinski B, Mucha-Malecka A, Rys J, Kruczak A, Roszkowski K, et al. Prognostic and predictive significance of p53, EGFr, Ki-67 in larynx preservation treatment. Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology. 2010;15(4):87-92.

80. Grandis JR, Zeng Q, Drenning SD, Tweardy DJ. Normalization of EGFR mRNA levels following restoration of wild-type p53 in a head and neck squamous cell carcinoma cell line. *International journal of oncology*. 1998;13(2):375-8.

81. Lagha A, Chraiet N, Labidi S, Rifi H, Ayadi M, Krimi S, et al. Larynx preservation: what is the best non-surgical strategy? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(2):447-58.

82. Denaro N, Russi EG, Lefebvre JL, Merlano MC. A systematic review of current and emerging approaches in the field of larynx preservation. *Radiother Oncol*. 2013.

83. Horn S, Ozsahin M, Lefebvre J-L, Horiot J-C, Lartigau E, Association of R, et al. Larynx preservation: what is the standard treatment? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;84 Suppl 1:e97-e105.

84. Vokes EE. Competing roads to larynx preservation. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):833-5.

85. Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, Buffoli A, Koussis H, Mione CA, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(7):1515-22.

86. Lefebvre JL. Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol.* 2006;7(9):747-55.
87. Haddad R. Larynx preservation: a debate worth preserving. *J Clin Oncol.* 2013;31(25).
88. Lefebvre J-L, Ang KK, Larynx Preservation Consensus P. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations-a consensus panel summary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(5):1293-303.
89. Ang KK. Larynx preservation clinical trial design: summary of key recommendations of a consensus panel. *Oncologist.* 2010;15 Suppl 3:25-9.
90. Bradford CR, Wolf GT, Carey TE, Zhu S, Beals TF, Truelson JM, et al. Predictive markers for response to chemotherapy, organ preservation, and survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121(5):534-8.
91. Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, Kies MS, Stenson KM, Rosen F, et al. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2004;15(8):1179-86.
92. Li XM, Wei WI, Guo XF, Yuen PW, Lam LK. Cervical lymph node metastatic patterns of squamous carcinomas in the upper aerodigestive tract. *The Journal of laryngology and otology.* 1996;110(10):937-41.
93. MacKenzie R, Franssen E, Balogh J, Birt D, Gilbert R. The prognostic significance of tracheostomy in carcinoma of the larynx treated with radiotherapy and surgery for salvage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(1):43-51.
94. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol.* 1998;34(3):224-8.
95. Societe Francaise d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du C. Suivi post-thérapeutique des carcinomas épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures de l'adulte. *Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico faciale : bulletin de la Societe d'oto-laryngologie des hopitaux de Paris.* 2006;123(5):240-79.
96. Ligier K, Belot A, Launoy G, Velten M, Bossard N, Iwaz J, et al. Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: incidence over 1980-2005 and projection to 2010. *Oral Oncol.* 2011;47(4):302-7.
97. Lefebvre JL, Chevalier D. Cancers du larynx. *EMC - Oto-rhino-laryngologie.* 2005:1-17.
98. Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, Tamaro S, Jonasson JG, Kliewer EV, et al. Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer.* 2008;123(10):2390-6.
99. de Monès E, Bertolus C, Salaun PY, Dubrulle F, Ferrié JC, Temam S, et al. Bilan initial des carcinomes épidermoïde de la cavité buccale, du larynx et du pharynx (cavum exclu). Partie 2 : bilan d'extension à distance et recherche de secondes localisations synchrones hors voies aérodigestives supérieures. Recommandations de la SFORL 2012. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale.* 2013;130(2):112-7.
100. Institute NC. Laryngeal Cancer Treatment: Physician Data Query; 2014 [updated 2014]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/laryngeal/HealthProfessional/page8>.
101. Institute NC. Hypopharyngeal Cancer Treatment: Physician Data Query; 2014 [updated 2014]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/hypopharyngeal/HealthProfessional/page7>.
102. American Society of Clinical O, Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use

of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(22):3693-704.

103. National Comprehensive Cancer N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers. 2013.

104. D'Cruz A, Lin T, Anand AK, Atmakusuma D, Calaguas MJ, Chitapanarux I, et al. Consensus recommendations for management of head and neck cancer in Asian countries: a review of international guidelines. *Oral Oncol.* 2013;49(9):872-7.

105. Scottish Intercollegiate Guidelines N. Diagnosis and management of head and neck cancer - A national clinical guideline. SIGN; 2006.

106. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, Group E-E-EGW. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v184-6.

107. Corse O. Référentiel ONCOPACA-Corse Cancers « Tête et Cou ». 2008 2008.

108. Dutch H, Neck Oncology Cooperative G. Hypopharyngeal Cancer. Nation-wide guideline. *ik Online.* 2007.

109. OncoCentre. Référentiels de prise en charge des cancers en région Centre - Tumeurs cervico-faciales. 2012.

110. Franck D, Antoine R. Stratégie de préservation laryngée par chimiothérapie d'induction dans la prise en charge des cancers localement avancés du pharyngo-larynx. L'expérience nantaise de 1990 à 2005. 2010.

111. Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, Shin DM, Cullen KJ, Winkler EW, et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol.* 2009;20(5):921-7.

112. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):153-9.

113. Haddad RI. Re: Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(16):1157-8; author reply 8.

114. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLIN randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):853-9.

Table des matières

Introduction	23
1. Généralités	26
1.1. Épidémiologie	26
1.2. Facteurs de risque	26
1.2.1. Tabac	26
1.2.2. Alcool	27
1.2.3. Autres.....	28
1.2.3.1. Virus	28
1.2.3.2. Cannabis	28
1.2.3.3. Facteurs nutritionnels	29
1.2.3.4. Immunodépression.....	29
1.2.3.5. Facteurs professionnels	29
1.3. Histoire naturelle	29
1.3.1. Cancers laryngés	29
1.3.2. Cancers hypopharyngés.....	32
1.4. Classification des cancers du larynx et de l'hypopharynx.....	34
1.4.1. Extension ganglionnaire	36
1.4.2. Extension tumorale.....	36
1.4.2.1. Cancers du larynx	36
1.4.2.2. Cancers de l'hypopharynx	42
1.4.3. Métastases à distance.....	44
1.4.4. Stadification.....	44
1.5. Modalités thérapeutiques	45
1.5.1. Chirurgie	45
1.5.1.1. Cancers du larynx	45
1.5.1.2. Cancers de l'hypopharynx	55
1.5.1.3. Métastases ganglionnaires cervicales	60
1.5.1.4. Principales indications chirurgicales	60
1.5.1.4.1. Cancers du larynx	60
1.5.1.4.2. Cancers de l'hypopharynx.....	63
1.5.2. Chimiothérapie	64
1.5.2.1. Historique	64
1.5.2.2. Principales molécules utilisées	65
1.5.2.2.1. Le docétaxel.....	65
1.5.2.2.2. Le cisplatine.....	67
1.5.2.2.3. Le 5-fluoro-uracile	68
1.5.2.2.4. Le cetuximab.....	69
1.5.2.3. Modes d'utilisation	71

1.5.2.3.1.	Chimiothérapie néo-adjuvante	71
1.5.2.3.2.	Chimiothérapie exclusive	72
1.5.2.3.3.	Chimiothérapie adjuvante	72
1.5.2.3.4.	Chimiothérapie concomitante.....	73
1.5.3.	Radiothérapie externe	73
1.5.3.1.	Principe	73
1.5.3.2.	Radiothérapie externe exclusive.....	74
1.5.3.3.	Radiothérapie postopératoire	74
1.5.3.4.	Radiochimiothérapie concomitante.....	75
1.5.3.5.	Complications de la radiothérapie.....	75
1.5.4.	La préservation laryngée	76
1.5.4.1.	Principe et historique	76
1.5.4.2.	Protocole de préservation laryngée	79
1.5.4.3.1.	Diagnostic	81
1.5.4.3.2.	Chimiothérapie d'induction.....	82
1.5.4.3.3.	Traitement adjuvant	84
1.5.4.3.3.1.	Radiochimiothérapie concomitante.....	87
1.5.4.3.3.2.	Pharyngo-laryngectomie totale	87
1.5.4.3.4.	Surveillance	88
2.	Notre série	90
2.1.	Matériel et méthode	90
2.1.1.	Type d'étude	90
2.1.2.	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	90
2.1.3.	Protocole diagnostique	90
2.1.4.	Critères principaux d'évaluation.....	90
2.1.5.	Critères secondaires	91
2.1.5.1.	Avant le traitement.....	91
2.1.5.2.	Pendant la chimiothérapie d'induction	92
2.1.5.3.	À l'issue de la chimiothérapie d'induction	92
2.1.5.4.	Pendant le traitement adjuvant	92
2.1.5.5.	À la fin du traitement adjuvant	93
2.1.6	Protocoles statistiques utilisés pour l'étude	93
2.2.	Résultats.....	94
2.2.1.	Population étudiée.....	94
2.2.2.	Facteurs de risque.....	94
2.2.3.	Antécédents carcinologiques.....	94
2.2.4.	État général.....	95
2.2.5.	Répartition anatomique	95
2.2.6.	Stadification TNM.....	95

2.2.7.	Histologie	98
2.2.8.	Protocole de traitement	98
2.2.9.	Complications de la chimiothérapie d'induction	99
2.2.10.	Résultats carcinologiques primaires	100
2.2.10.1.	Après la 2 ^e cure	100
2.2.10.2.	Après la 3 ^e cure	101
2.2.11.	Traitement adjuvant.....	103
2.2.11.1.	Modalités	103
2.2.11.1.1.	Chirurgie.....	105
2.2.11.1.2.	Radiochimiothérapie concomitante.....	106
2.2.11.1.3.	Radiothérapie externe	106
2.2.11.1.4.	Chimiothérapie	106
2.2.11.2.	Complications	107
2.2.11.2.1.	Chirurgie.....	107
2.2.11.2.2.	Radiochimiothérapie concomitante.....	107
2.2.12.	Résultats carcinologiques secondaires.....	108
2.2.12.1.	Contrôle local	108
2.2.12.2.	Récidive et métastases.....	109
2.2.12.3.	Autres cancers.....	111
2.2.12.4.	Survie	111
2.2.13.	Résultats fonctionnels	114
2.2.13.1.	Préservation de l'organe laryngé	114
2.2.13.2.	Préservation de la fonction laryngée.....	115
2.2.13.2.1.	Qualité de la voix.....	115
2.2.13.2.2.	Déglutition, alimentation	115
2.2.13.2.3.	Respiration	116
3.	Discussion	118
	Conclusion.....	130
	Bibliographie	132
	Table des matières	139
	Table des illustrations.....	142
	Table des tableaux	1455

Table des illustrations

Figure 1 : Coupe sagittale du larynx.	30
Figure 2 : Schéma de la projection clinique des aires ganglionnaires cervicales.	32
Figure 3 : Vue postérieure et latérale de l'hypopharynx.	33
Figure 4 : Vue schématique endoscopique de l'hypopharynx.	34
Figure 5 : Schéma d'une panendoscopie du larynx et de l'hypopharynx.....	35
Figure 6 : Exemple de tumeur sus-glottique.	37
Figure 7 : Vue endoscopique d'une tumeur du ventricule laryngé droit.....	38
Figure 8 : Exemples de tumeurs T1 du plan glottique.	39
Figure 9 : Exemples de tumeurs T3 et T4 du plan glottique.	39
Figure 10 : Exemple de tumeur T3 sous-glottique droite.....	40
Figure 11 : Coupe tomodensitométrique axiale d'une tumeur de la corde vocale droite, fenêtre osseuse (à gauche) et parenchymateuse (à droite).....	41
Figure 12 : Coupe tomodensitométrique axiale d'une tumeur de la corde vocale gauche.	41
Figure 13: Coupe tomodensitométrique axiale d'une tumeur de la corde vocale gauche.....	42
Figure 14 : Exemples de tumeurs du sinus piriforme.	43
Figure 15 : Tumeur de la région rétro-cricoïdienne envahissant le sinus piriforme droit avec fixité de l'hémi-larynx. Tumeur classée T3.....	43
Figure 16 : Coupe tomodensitométrique axiale avec manœuvre de Valsalva d'une tumeur du sinus piriforme gauche.	44
Figure 17 : Cordectomie sous-muqueuse, extra-ligamentaire (Type I).....	47
Figure 18 : Cordectomie sous-ligamentaire (Type II).	48
Figure 19 : Cordectomie transmusculaire (Type III).	48
Figure 20 : Cordectomie totale (Type IV).	48
Figure 21 : Cordectomie type IV étendue à la commissure antérieure voire à la corde vocale controlatérale (Type Va).	49
Figure 22 : Cordectomie type IV étendue au cartilage aryénoïde (Type Vb).	49
Figure 23 : Cordectomie type IV étendue à la bande ventriculaire (Type Vc).....	49
Figure 24 : Cordectomie type IV étendue à la sous-glottite (Type Vd).	50
Figure 25 : Cordectomie antérieure bilatérale et commissurotomie (Type VI).	50
Figure 26 : Cordectomie par voie de thyrotomie médiane.....	51

Figure 27 : Laryngectomie fronto-latérale.	52
Figure 28 : Laryngectomie frontale antérieure avec épiglottopastie.	52
Figure 29 : Laryngectomie partielle supra-cricoïdienne avec crico-hyoïdoépiglottopexie (CHEP).....	53
Figure 30 : laryngectomie partielle supra-cricoïdienne avec crico-hyoïdopexie (CHP).	53
Figure 31 : Laryngectomie supra-glottique.....	54
Figure 32 : Laryngectomie totale.	55
Figure 33 : Pharyngectomie latérale.	56
Figure 34 : Hémipharyngo-laryngectomie supra-glottique.....	57
Figure 35 : Hémi-pharyngo-laryngectomie supra-cricoïdienne.	58
Figure 36 : Pharyngo-laryngectomie totale.	59
Figure 37 : Pharyngo-laryngectomie totale circulaire.	60
Figure 38 : Aires ganglionnaires des curages pour un cancer glottique classé T3.....	62
Figure 39 : Aires ganglionnaires des curages pour un cancer latéral de l'hypopharynx	64
Figure 40 : Formule chimique du docétaxel.	66
Figure 41 : Formule chimique du cisplatine	67
Figure 42 : Formule chimique du 5-fluoro-uracile.....	69
Figure 43 : Fiche standardisée de recueil de toxicité chimio-induite.	71
Figure 44 : Coupe tomodensitométrique axiale d'une tumeur du sinus piriforme gauche traitée par chimiothérapie d'induction.	85
Figure 45 : Coupe tomodensitométrique axiale d'une tumeur de l'étage sus-glottique droit traitée par chimiothérapie d'induction.	86
Figure 46 : Coupe tomodensitométrique axiale d'une tumeur de la margelle laryngée gauche prenant le sinus piriforme traitée par chimiothérapie d'induction.....	86
Figure 47 : Intoxications et facteurs de risque.	94
Figure 48 : Représentation des stades tumoraux.	96
Figure 49 : Répartition du nombre de cures.....	98
Figure 50 : Description des cures administrées.	99
Figure 51 : Représentation de la réponse tumorale macroscopique après la 3 ^e cure.....	102
Figure 52 : Courbe de survie globale en mois.	111
Figure 53 : Courbe de survie en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction en mois.	112

Figure 54 : Survie moyenne en fonction de la localisation.	113
Figure 55 : Courbe de survie en fonction de la localisation en mois.....	113

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification par groupes de stades	45
Tableau 2 : Répartition des stades tumoraux selon la localisation tumorale.	96
Tableau 3 : Représentation des stades ganglionnaires.	97
Tableau 4 : Répartition des stades ganglionnaires selon la localisation tumorale.	97
Tableau 5 : Description des cures administrées.	99
Tableau 6 : Réponse macroscopique tumorale après la 2 ^e cure.	101
Tableau 7 : Réponse tumorale macroscopique après la 3 ^e cure.	102
Tableau 8 : Remobilisation laryngée après la 3 ^e cure.	103
Tableau 9 : Réponse à la chimiothérapie d'induction en fonction de la localisation.	103
Tableau 10 : Traitement adjuvant selon la localisation.	104
Tableau 11 : Traitement adjuvant en cas de réponse complète selon la localisation.	104
Tableau 12 : Traitement adjuvant en cas de réponse partielle selon la localisation.	105
Tableau 13 : Traitement adjuvant en cas d'absence de réponse selon la localisation.	105
Tableau 14 : Contrôle local en fonction de la chimiothérapie d'induction.	108
Tableau 15 : Récidive et métastases en fonction de la localisation.	109
Tableau 16 : Métastases en fonction de la réponse et de la localisation.	110
Tableau 17 : Récidive en fonction de la réponse et de la localisation.	110
Tableau 18 : Préservation laryngée.	115
Tableau 19 : Qualité de la voix.	115
Tableau 20 : Qualité de la déglutition.	116

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.

Ahmed EL SANHARAWI

LA CHIMIOTHÉRAPIE D'INDUCTION POUR LA PRÉSERVATION LARYNGÉE. ANALYSE ET COMPARAISON DES RÉSULTATS POUR LES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES DE L'HYPOPHARYNX ET DU LARYNX : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 41 CAS.

RÉSUMÉ :

Le but de notre étude était d'évaluer la survie des patients traités pour un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx par un protocole de chimiothérapie d'induction, suivis et traités dans le service d'oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale du CHU de Limoges, du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2012. Nous avons également évalué le contrôle local, la récurrence, et le taux de préservation de l'organe et la conservation de la fonction laryngée, en comparant les cancers du larynx à ceux de l'hypopharynx.

Au total 41 patients ont été inclus, 17 cas de cancers du larynx (41,5 %) et 24 cas de cancers de l'hypopharynx (58,5 %), dont l'âge moyen était de 58,7 ans. Tous avaient un cancer T2, T3 ou T4a, nécessitant une chirurgie non conservatrice à type de laryngectomie ou pharyngo-laryngectomie totale.

À l'issue de la chimiothérapie d'induction, 26 patients (63,4 %) étaient en réponse complète, 10 (24,4 %) en réponse partielle et 2 (4,9 %) non répondeurs, sans différence entre les cancers du larynx et de l'hypopharynx. 10 patients (24,4 %) ont ensuite subi une chirurgie, 22 (53,7 %) une radiochimiothérapie concomitante, 5 (12,2 %) une radiothérapie externe et 1 (2,4 %) une chimiothérapie. Le contrôle local à 2 ans était de 85,7 %, 30 % supérieur dans le groupe cancers du larynx par rapport à l'hypopharynx ($p=0,0497$), mais il n'y avait pas de différence significative à la fin de l'étude ($p=0,0669$). Les récurrences étaient comparables dans les deux groupes ($p=0,8577$). La survie moyenne était de 58,6 mois, respectivement de 70,4 mois pour les cancers du larynx et de 32,6 mois pour ceux de l'hypopharynx, sans différence significative ($p=0,079$). Le taux de préservation laryngée était de 70,7 %, 82,4 % dans le groupe cancers du larynx et 62,5 % dans le groupe cancers de l'hypopharynx, sans différence significative ($p=0,1687$).

La chimiothérapie d'induction est une alternative thérapeutique pour certains cancers localement avancés du larynx et de l'hypopharynx, permettant dans une grande majorité de cas de préserver un larynx en place et fonctionnel. Le contrôle local semble meilleur pour les cancers du larynx, mais la survie ne semble pas être impactée par la localisation.

MOTS-CLÉS : cancers du larynx, cancers de l'hypopharynx, préservation laryngée, chimiothérapie d'induction, radiochimiothérapie concomitante, laryngectomie totale.

INDUCTION CHEMOTHERAPY FOR LARYNX PRESERVATION. ANALYSIS AND COMPARISON OF RESULTS FOR SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF HYPOPHARYNX AND LARYNX: A RETROSPECTIVE STUDY OF 41 CASES.

ABSTRACT:

The aim of our study was to assess survival of patients treated with induction chemotherapy protocol for squamous cell carcinoma of larynx or hypopharynx, in the ENT department of Limoges Teaching Hospital, from January 1st 2006 to December 31st 2012. We also assessed local control, recurrence and larynx preservation rate, comparing larynx cancer (LC) to hypopharynx cancer (HC).

A total of 41 patients were included, 17 LC (41.5 %) and 24 HC (58.5 %), of mean age 58.7 years. They all had T2, T3 or T4a cancer, requiring total laryngectomy or pharyngolaryngectomy.

After induction chemotherapy, 26 patients (63.4 %) were good responders, 10 (24.4 %) partial responders and 2 (4.9 %) had no response, with no difference between LC and HC. 10 patients (24.4 %) had surgery, 22 (53.7 %) had concurrent chemoradiation. 5 (12.2 %) radiotherapy and 1 (2.4 %) chemotherapy. Local control at 2 years was 85.7 %, with a difference of 30 % between LC and HC ($p=0.0497$), but at the end of the study, the difference was not significant anymore ($p=0.0669$). Recurrence was identical in both groups ($p=0.8577$). The mean overall survival was 58.6 months, respectively 70.4 months in LC and 32.6 months in HC, with no significant difference ($p=0.079$). The larynx preservation rate was 70.7 %, 82.4 % in the LC group and 62.5 % in the HC group, with no significant difference ($p=0.1687$).

Induction chemotherapy is an alternative treatment for locally advanced but resectable larynx and hypopharynx cancer, allowing to preserve a functional larynx in most patients. Local control seems to be better for larynx cancer, but survival seems to be similar in both localizations.

KEYWORDS: larynx cancer, hypopharynx cancer, laryngeal preservation, induction chemotherapy, concurrent chemoradiation, total laryngectomy.