

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

N° 202

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES d'Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale

par

Marine Lombard épouse Dhier

née le 31 Janvier 1987 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 9 décembre 2016

**Tumeurs rares pharyngo-laryngées :
Etude multicentrique du Réseau d'Etude Français des Cancers
ORL Rares (REFCOR) de 155 cas**

Président : Monsieur le Professeur LACCOURREYE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur MALARD

**Tumeurs rares pharyngo-laryngées :
Etude multicentrique du Réseau d'Etude Français des Cancers
ORL Rares (REFCOR) de 155 cas**

Table des matières

I. Introduction.....	1
I.1 Le réseau REFCOR	3
I.2 Les types histologiques.....	6
I.2.1 Les carcinomes neuroendocrines	7
I.2.2 Le carcinome adénosquameux	10
I.2.3 Le carcinome basaloïde.....	11
I.2.4 Le carcinome verruqueux.....	12
I.2.5 Le carcinome à cellules fusiformes.....	13
I.2.6 Le carcinome adénoïde kystique.....	14
I.2.7 Le carcinome muco-épidermoïde.....	16
I.2.8 Le chondrosarcome	18
II. Matériel et Méthodes.....	20
II.1 Description de la population	20
II.2 Données tumorales.....	21
II.3 Traitement	21
II.4 Suivi des patients.....	22
II.5 Analyse statistique	23
III. Résultats.....	24
III.1 Données épidémiologiques	24
III.2 Données tumorales	26
III.3 Stratégie de traitement.....	31
III.3.1 Traitement chirurgical	32
III.4 Analyse de la survie.....	35
III.4.1 Analyse univariée	36
III.4.2 Analyse multivariée.....	50
IV. Discussion	52
IV.1 Les sarcomes	53
IV.2 Les carcinomes salivaires.....	55
IV.3 Les carcinomes neuroendocrines	58
IV.4 Les carcinomes épidermoïdes rares	60
IV.5 Limites de l'étude	62
V. Conclusion	63
VI. Bibliographie.....	64
VII. Annexes	71

I. Introduction

Avec presque 300 000 nouveaux cas par an dans le monde en 2012, les cancers du larynx et de l'hypopharynx représentent seulement 2% des cancers. Cependant on remarque de grandes disparités dans leur répartition. En effet, leur incidence est particulièrement plus élevée en Europe, touchant 7,5 à 8 patients pour 100 000 habitants.

En France, les cancers des VADS sont le 4^e cancer chez l'homme, et représentent 10% de l'ensemble des tumeurs malignes. Parmi eux, les cancers du larynx et de l'hypopharynx, correspondent à un tiers des patients recensés (1) et sont responsables de plus de 1500 décès par an en France.

Classiquement, le type histologique le plus fréquemment rencontré au niveau pharyngo-laryngé est le carcinome épidermoïde (2), dont le développement est surtout favorisé par une exposition chronique au tabac parfois associée à un éthyisme chronique (3,4).

Cependant, on constate également au niveau pharyngo-laryngé, la survenue de cancers non épidermoïdes dans 10% des cas (5). Il s'agit surtout de sarcomes, de tumeurs neuro endocrines ou de tumeurs épithéliales autres que le carcinome épidermoïde commun.

Ainsi, ces tumeurs tranchent du carcinome épidermoïde classique par plusieurs aspects : l'âge au diagnostic souvent plus jeune, une exposition éthylo-tabagique moins importante voire absente et dans les cas de sarcomes, l'existence de facteurs génétiques ou d'antécédent d'irradiation cervicale (2).

La mise en œuvre et l'efficacité du traitement peuvent être compromises par la nature histologique de ces tumeurs. La radiothérapie et la chimiothérapie, outils essentiels dans le traitement des carcinomes épidermoïdes communs, sont fréquemment mises en échec devant d'autres histologies comme le carcinome à cellules fusiformes ou certains sarcomes. Ainsi, la chirurgie est le traitement de choix pour une grande majorité des ces tumeurs, ce qui pose le problème de la mutilation vocale dans cette localisation. En effet, le développement des protocoles de préservation laryngée pour les stades localement avancés, s'est basé sur l'étude de patients atteints de carcinomes épidermoïdes (6,7).

De même, alors que l'agressivité locorégionale et/ou à distance pour ces tumeurs est parfois bien connue et prévisible sur d'autres sites anatomiques, l'atteinte primitive des VADS est moins connue, le rôle des traitements et leur pronostic ont besoin d'être précisés.

L'incidence très faible de ces cancers, $< 3/100\ 000$ habitants, rend difficile les essais cliniques à l'échelon local et nécessite donc un regroupement des données afin de les étudier. C'est dans ce cadre que s'inscrit le travail du Réseau d'Etude Français des Cancers ORL Rares (REFCOR). En recensant au niveau national l'ensemble des patients atteints de tumeurs rares pharyngo-laryngées, au travers de sa base de données mais également en éditant des recommandations de pratique clinique spécifiques, il permet non seulement l'étude de ces lésions, mais surtout une prise en charge plus adaptée.

L'objectif principal de cette étude était de définir les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques, et thérapeutiques des patients atteints d'une tumeur rare de localisation laryngée ou hypopharyngée, recensées dans la base REFCOR

L'objectif secondaire était de mettre en évidence l'existence de facteurs susceptibles d'influencer la survie globale et sans récurrence de cette population.

I.1 Le réseau REFCOR

Dans le cadre du plan Maladie Rare, la Direction Générale de l'Offre de Soins et l'Institut National du Cancer ont organisé la mise en place de centres de référence et centres de compétence spécialisés dans le domaine de la cancérologie, à partir de 2008.

Cependant il n'existait pas, jusque là, de consensus international sur la définition d'un cancer rare. Utilisant la définition d'une maladie rare, à savoir une prévalence de 50 cas pour 100 000 personnes, il a été convenu qu'une incidence inférieure à 6 patients pour 100 000 personnes constituerait la définition d'un cancer rare. Par ailleurs, certains cancers d'histologies plus communes, mais qui par leurs localisations, leurs terrains de survenue ou leurs caractères complexes nécessitent une prise en charge hautement spécialisée, peuvent également faire l'objet d'une prise en charge dans ces centres.

Ainsi, 18 réseaux (cliniques ou anatomopathologiques) de cancers rares ont été labellisés en 2014, chacun ayant trait spécifiquement à une localisation tumorale et/ou une histologie particulière. Ces différents réseaux sont coordonnés par un centre expert national (centre de référence) et plusieurs centres régionaux ou inter-régionaux (centres de compétence). En 2013, l'ensemble de ces centres a pris en charge plus de 12800 patients contre seulement 8100 en 2012 traduisant une efficacité croissante du maillage régional mis en place (8).

Le Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares (REFCOR) existe depuis 2008 et a été labellisé par l'Institut National du Cancer (INCa) en 2014 (8). Outre son centre de référence national (Institut Gustave Roussy et Hôpital Tenon), il est constitué de 27 centres de compétence régionaux. Le réseau REFCOR repose sur une association de loi 1901 comportant un conseil administratif et un conseil scientifique. A ce titre, il ne peut recevoir de financement institutionnel et c'est donc par l'intermédiaire de son centre de référence national qu'il reçoit le budget qui lui est alloué par l'INCa (2).

Ce réseau a pour objet l'étude et la prise en charge des cancers rares de la tête et du cou, c'est à dire ceux touchant les régions suivantes : les fosses nasales et sinus, les glandes salivaires, l'oreille et le rocher. Enfin, concernant les voies aéro-digestives supérieures, ne sont concernées que les histologies autres que le carcinome épidermoïde commun.

Ces cancers rares représentent 10% de l'ensemble des cancers de la tête et du cou. Ainsi en 2013, 486 nouveaux cas étaient inclus dans le suivi du réseau REFCOR, pour un total de 2324

patients pris en charge depuis la création de celui-ci (8). Ainsi les cancers ORL rares représentent 3,8% de la totalité des tumeurs rares recensées en 2013.

Les missions du réseau sont multiples (2) :

- Elaboration de référentiels de recommandations de prise en charge.
- Mise en place de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) de recours à l'échelle nationale.
- Développement d'une base de données épidémiologiques, cliniques et anatomo-pathologiques de patients pris en charge dans le cadre du réseau.
- Développement d'un réseau d'expertise anatomo-pathologique : le REFCORpath.

Les recommandations du REFCOR concernant les tumeurs de la tête et du cou sont élaborées par site anatomique et, pour les tumeurs rhino-sinusiennes et des voies aéro-digestives supérieures, en fonction du type histologique rencontré. Ainsi dans le cas des tumeurs rares pharyngo-laryngées, les recommandations concernent quatre grands types histologiques : les tumeurs neuro endocrines, les tumeurs odontogéniques, les sarcomes et les tumeurs épithéliales ; pour ces dernières, il existent neuf sous-types histologiques pour lesquels des recommandations de prise en charge sont éditées.

En cas de difficulté particulière de prise en charge d'un patient, liée à son histologie, sa localisation particulière ou bien son terrain de survenue, une RCP nationale peut être sollicitée, organisée par l'Institut Gustave Roussy deux fois par mois (100 dossiers discutés en 2013) (2).

La base de données du REFCOR est active depuis 2010 et, sous réserve de consentement éclairé obtenu de la part des patients, doit colliger l'ensemble des patients atteints d'une tumeur rare ORL de par sa localisation et/ou son histologie. Cette base recense les données épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques et de suivi des patients. Les données recueillies par les différents centres de référence régionaux sont anonymisées et intégrées dans une base nationale, conformément aux directives de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Les objectifs de cette base de données sont, par le caractère multicentrique du recueil de données, de multiplier les patients inclus et donc de permettre des études cliniques sur ces tumeurs rares, limitées par le faible nombre de patients lorsqu'elles sont monocentriques. D'autre part, elle permet d'évaluer la prévalence de chaque type histologique et les

localisations préférentielles des tumeurs rares. Enfin, elle renseigne sur l'activité des différents centres du réseau (2).

Enfin le REFCORpath, branche spécifique du réseau ayant trait spécifiquement à l'anatomo-pathologie, a pour but d'optimiser le diagnostic de ces tumeurs rares. En effet, compte tenu de la faible incidence de ces cancers, le diagnostic histologique n'est pas toujours aisé, et peut nécessiter plusieurs relectures de lames. Le REFCORpath est donc constitué d'experts anatomo-pathologistes des tumeurs ORL, repartis dans l'ensemble du territoire, qui sont amenés à effectuer des relectures si besoins : celle-ci est obligatoire pour tout patient inclus dans un essai clinique et pour certains types histologiques comme les sarcomes ; pour les autres, la relecture se décide au cas par cas : sur demande du clinicien référent du patient, de la RCP locale ou du pathologiste ayant effectué la première lecture.

I.2 Les types histologiques

Les types histologiques considérés comme rares au niveau des VADS et donc susceptibles d'être renseignés dans la base de données du REFCOR sont les tumeurs neuroendocrines, les sarcomes, les tumeurs odontogéniques et certaines tumeurs épithéliales, ces dernières comportant neuf sous types.

Cette étude s'intéressant plus particulièrement aux tumeurs rares pharyngo-laryngées, les histologies retrouvées étaient au nombre de treize parmi lesquels quatre types de sarcome :

- Chondrosarcome,
- Liposarcome,
- Rhabdomyosarcome,
- Synoviosarcome.

Et sept types de carcinomes :

- Carcinome neuroendocrine,
- Carcinome verruqueux,
- Carcinome adénoïde kystique,
- Carcinome à cellules fusiformes,
- Carcinome adénosquameux,
- Carcinome basaloïde,
- Carcinome muco-épidermoïde.

I.2.1 Les carcinomes neuroendocrines

Les carcinomes neuroendocrines appartiennent aux tumeurs neuroendocrines au même titre que les paragangliomes. Cependant, ces tumeurs se différencient par leur origine histologique. En effet, alors que les paragangliomes dérivent de cellules neurales, les carcinomes neuroendocrines proviennent d'un contingent de cellules épithéliales (9).

Au niveau laryngé, la première description de ces tumeurs est rapportée en 1969 (10). Par la suite, plusieurs classifications ont été proposées, la dernière établie en 2005 par l'OMS décrit quatre groupes de carcinome neuroendocrines de grades histologiques croissants (11) :

- Tumeur carcinoïde typique ou carcinome neuroendocrine bien différencié,
- Tumeur carcinoïde atypique ou carcinome neuroendocrine moyennement différencié,
- Carcinome neuroendocrine à petites cellules,
- Carcinome neuroendocrine à petites cellules combiné avec contingent non neuroendocrine.

Lewis et al.(12) ont proposé l'introduction du carcinome neuroendocrine à grandes cellules comme un 5^e grade, celui-ci étant regroupé avec les carcinomes à petites cellules dans la classification OMS actuelle.

I.2.1.1 Tumeurs carcinoïdes typiques

Avec seulement 43 cas rapportés en 2006, cette forme est la moins fréquemment observée au niveau du larynx, localisée surtout à la région sus glottique (11,13). L'envahissement ganglionnaire ou les métastases à distance sont rapportés dans un tiers des cas et un syndrome paranéoplasique est possible (14)

Macroscopiquement, il se présente sous forme d'une lésion polypoïde ou sous muqueuse sans ulcération, dont la taille varie de 0,5 à 3 cm.

En microscopie, la lésion a une architecture endocrine, avec des cellules rondes ou fusiformes, sans atypies cytonucléaires et l'indice mitotique est faible, sans nécrose. Aucun envahissement vasculaire ou nerveux n'est généralement observé (11)

Les marqueurs immuno-histo-chimiques sont rapportés dans le **Tableau 1**.

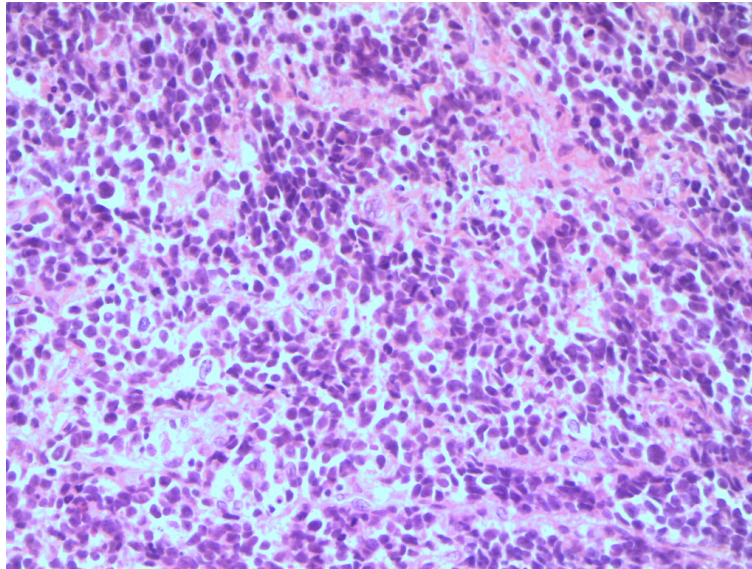


Figure 1 : Carcinome neuroendocrine. Nappes de cellules tumorales sans différenciations malpighienne ou glandulaire sur les données morphologiques. Coloration HES, grandissement x 200 (Dr Cassagnau).

I.2.1.2 Tumeurs carcinoïdes atypique

Cette forme représente 54% des tumeurs neuroendocrines rencontrées au niveau pharyngo-laryngé. Les atteintes de la région sus glottique sont en majorité décrites et parfois associées à un syndrome paranéoplasique. Le risque de dissémination métastatique est deux fois plus élevé que pour les tumeurs typiques (13,14).

Sur le plan macroscopique, cette lésion ne diffère de la tumeur carcinoïde typique que par la possibilité d'une ulcération muqueuse, qui est cependant peu fréquente (11,13)

Au niveau histologique, l'architecture est plus variable associant travées, cordons, structures acineuses avec des plages de nécrose. Les atypies nucléaires sont plus fréquentes, l'activité mitotique variable et l'envahissement vasculaire et/ou nerveux possible (11).

Les marqueurs immuno-histo-chimiques sont les mêmes que pour les tumeurs carcinoïdes typiques (Tableau 1).

I.2.1.3 Carcinome neuroendocrine à petites cellules

Il représente la forme la plus agressive de ces tumeurs et avec plus du tiers des cas recensés, le 2^e plus fréquent des carcinomes neuroendocrines dans cette localisation. Les métastases (ganglionnaires ou à distance) sont fréquentes aussi bien lors du diagnostic qu'au cours du suivi, de l'ordre de 90% (13).

En macroscopie, la lésion est souvent ulcérée, le contingent sous muqueux peu visible, ainsi

la distinction avec un carcinome épidermoïde classique est donc difficile (11).

L'aspect microscopique est très proche de celui des tumeurs carcinoïdes atypiques : l'architecture est identique, mais diffère par les atypies nucléaires plus importantes, l'index mitotique élevé, l'importance de la nécrose et de l'envahissement vasculo-nerveux (11).

Le marquage immuno-histo-chimique est le même, à l'exception de la calcitonine plus souvent négative pour cette forme (Tableau 1).

Anticorps	Carcinoïde typique	Carcinoïde Atypique	A petites cellules
Cytokératine	+	+	+
EMA	+	+	+
ACE	+	+	+
Calcitonine	+	+	+/-
Chromogranine	+	+	+
CD57	+	+	+
CD56	+	+	+
NSE	+	+	+
Protein gene product 9,5	+	+	+
Synaptophysine	+	+	+
Serotonine	+	+	+
Somatostatine	+	+	+
TTF1	-	+/-	+/-

Tableau 1 : Profils immuno-histo-chimiques des carcinomes neuroendocrines selon Ferlito et al.

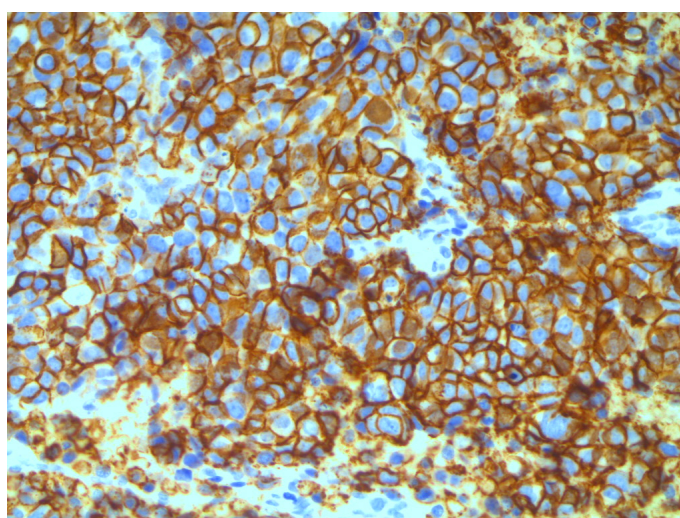


Figure 2 : Carcinome neuroendocrine. Marquage en cadre des cellules tumorales. immunomarquage anticorps anti-CD56, grandissement x 200. (Dr Cassagnau).

1.2.2 Le carcinome adénosquameux

Décrit pour la première fois en 1968 par Gerughty et al (15), le carcinome adénosquameux présente une architecture particulière associant une composante épidermoïde et une composante glandulaire. Il a longtemps été considéré comme une variante histologique du carcinome muco-épidermoïde, cependant son pronostic, moins bon que celui de ce dernier, a amené les pathologistes à le considérer comme une entité distincte (16).

La localisation laryngée est la plus fréquemment rapportée.

Macroscopiquement, la lésion se présente comme une masse polypoïde ou exophytique, souvent ulcérée.

Au niveau microscopique, deux contingents sont observés : le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome. Le contingent malpighien varie du carcinome *in situ* au véritable carcinome infiltrant, tandis que le contingent glandulaire, souvent en profondeur, présente une structure tubulaire, avec une muco-sécrétion. Dans tous les cas ces entités restent toujours distinctes l'une de l'autre (11)

Le marquage immuno-histo-chimique est positif pour l'ACE et le CK7, négatif pour le CK20 (11).

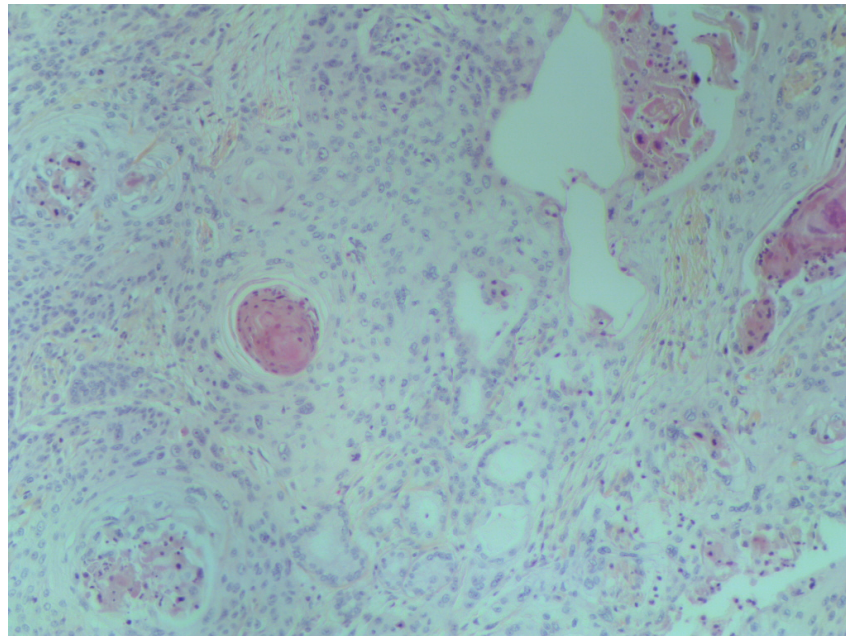


Figure 3 : Carcinome adénosquameux. Prolifération tumorale infiltrant le chorion de la muqueuse présentant une double différenciation glandulaire et malpighienne avec maturation cornée. Coloration HES, grandissement x 100. (Dr Cassagnau).

1.2.3 Le carcinome basaloïde

Variant du carcinome épidermoïde classique par la présence de cellules issues de la couche basale, le carcinome basaloïde est considéré comme une tumeur de haut grade de malignité. Du fait de sa description relativement récente (17), son incidence est probablement sous estimée.

Sa localisation préférentielle est le sinus piriforme et le larynx sus glottique, avec un aspect de masse sous muqueuse fréquemment ulcérée.

En histologie, il comporte une composante basaloïde majoritaire, agencée en lobules et massifs, avec un aspect palissadique parfois retrouvé en périphérie. Les atypies cytonucléaires sont peu marquées mais les mitoses nombreuses. Les engainements péri-nerveux et les embolies vasculaires sont fréquents.

L'autre composante, malpighienne, est minoritaire, allant de la dysplasie sévère au carcinome micro-invasif (11).

Figure 4 : Carcinome épidermoïde de type basaloïde.

Prolifération tumorale organisée en larges lobules dont certains sont centrés par de la nécrose.

Coloration HES, grandissement x 50.

(Dr Cassagnau)

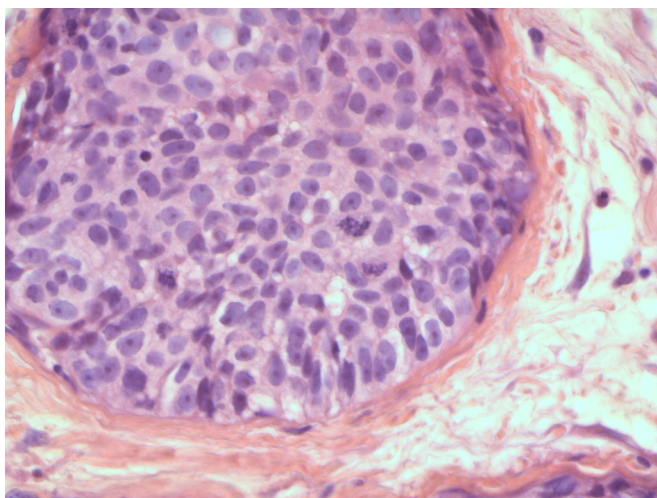
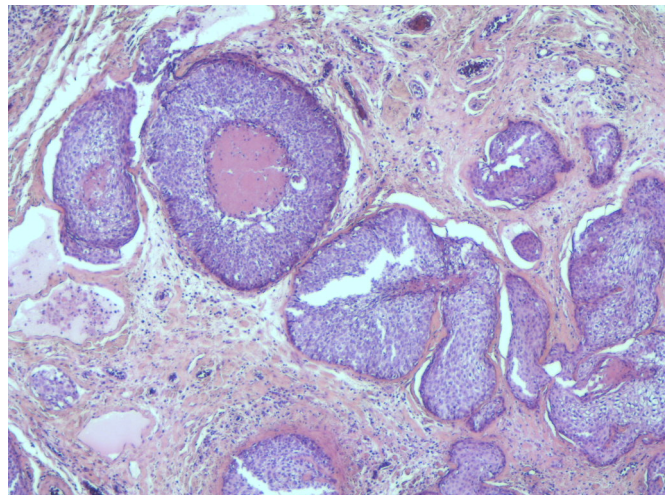


Figure 5 : Cellules tumorales de petites tailles de type basaloïdes. Agencement palissadique des noyaux en périphérie. Nombreuses mitoses s'accordant avec un carcinome « de haut grade de malignité ». Coloration HES, grandissement x 400.
(Dr Cassagnau)

1.2.4 Le carcinome verruqueux

Le carcinome verruqueux a été initialement décrit au niveau buccal par Ackerman (18). Cette tumeur est également une variante du carcinome épidermoïde classique. Il représente 1 à 4% des tumeurs laryngées.

Après la cavité buccale, le larynx est le site le plus souvent atteint, spécialement au niveau du tiers antérieur des cordes vocales. L'aspect macroscopique est assez typique dans cette histologie et correspond à une lésion blanchâtre, papillaire, bien limitée (11).

En revanche, le diagnostic histologique est plus difficile : il s'agit d'un carcinome épidermoïde très différencié, kératinisant sans atypies cellulaires, l'invasion étant profonde par massifs. Aussi, une biopsie trop superficielle ne permet pas de différencier un carcinome verruqueux d'une hyperplasie verruqueuse (11).

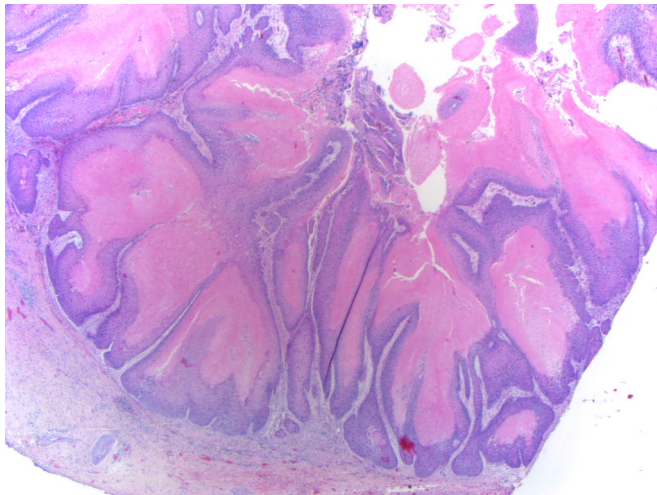
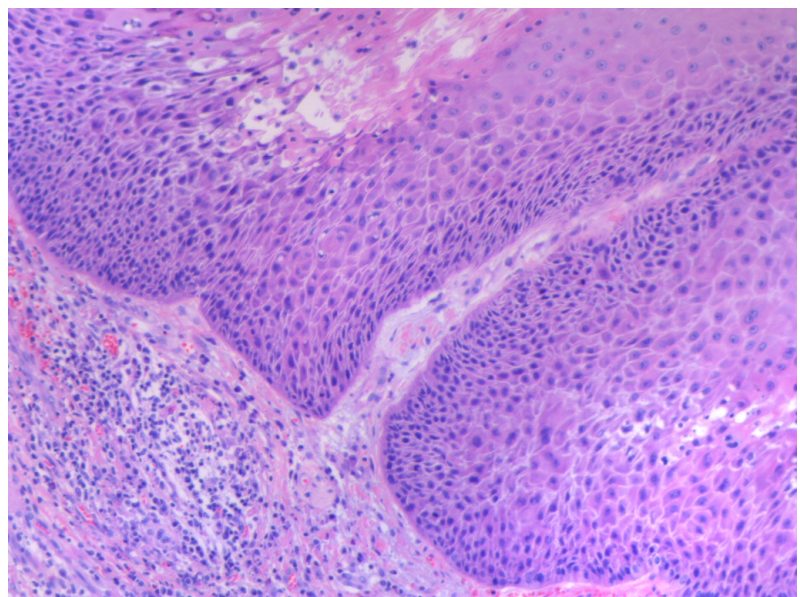


Figure 6 : Carcinome verruqueux. Prolifération tumorale d'architecture verruqueuse bien limitée en profondeur.
Coloration HES, grandissement x 12,5.
(Dr Cassagnau)

Figure 7 : Carcinome verruqueux. Prolifération épithéliale malpighienne très bien différenciée.
Coloration HES, grandissement x 100.
(Dr Cassagnau)



1.2.5 Le carcinome à cellules fusiformes

Représentant 0,5 % des cancers du larynx, cette forme touche préférentiellement le plan glottique, avec une lésion d'aspect classiquement polypoïde (dans 73 à 98% des cas) blanchâtre, volontiers ulcérée et à base d'implantation large (11).

Il s'agit, là encore, d'une tumeur à double contingent cellulaire : le carcinome épidermoïde, à rechercher en priorité au niveau de la base d'implantation du polype, et une zone de transition entre les cellules fusiformes et l'épithélium de surface retrouvée aux berges de l'ulcération. La population de cellules fusiformes est d'aspect très variable, tout comme l'importance des atypies cellulaires et le nombre de mitoses. On ne retrouve généralement pas d'infiltration nerveuse et/ou vasculaire (11).

L'immuno-histo-chimie est en faveur d'une différenciation épithéliale retrouvée par les anticorps AE1/AE3 et la cytokératine 1.

Figure 8 : Carcinome à cellules fusiformes.
Lésion polypoïde, ulcérée de la commissure antérieure.
Coloration HES, grandissement x 12,5.
(Dr Cassagnau)

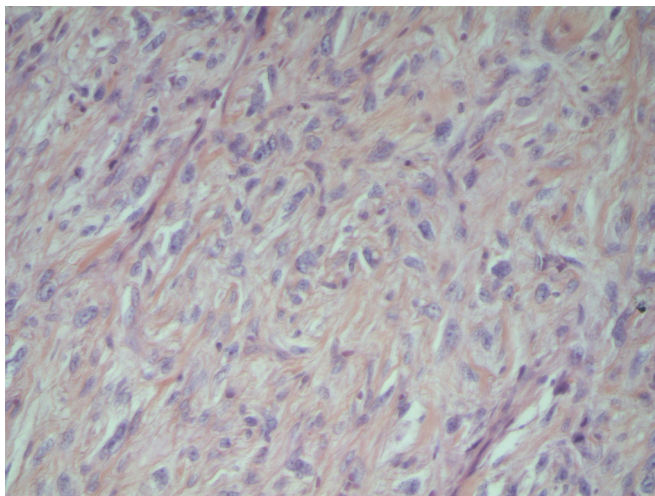
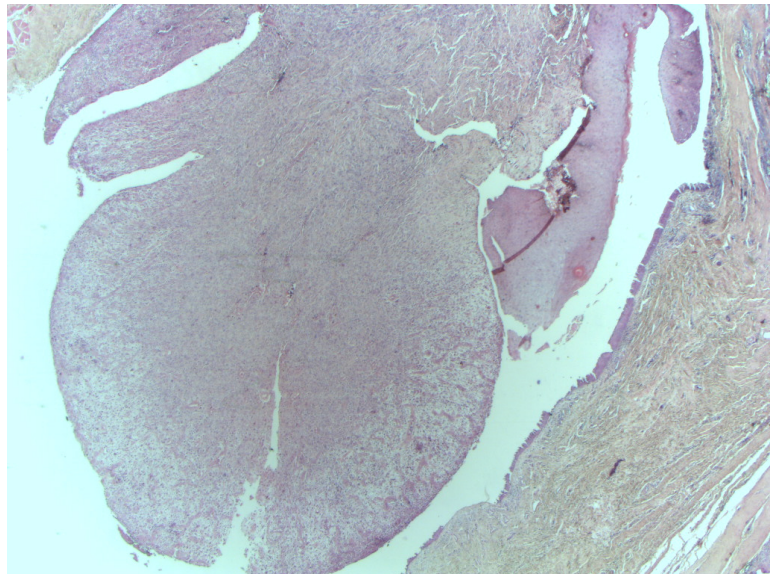


Figure 9 : Carcinome à cellules fusiformes. Prolifération de cellules fusiformes.
Coloration HES, grandissement x 200.
(Dr Cassagnau)

I.2.6 Le carcinome adénoïde kystique

Anciennement appelé cylindrome, cette tumeur se développe au niveau du contingent de glandes salivaires accessoires du larynx (19).

Les lésions sont généralement fermes, bien limitées mais non encapsulées (11).

Au microscope, on retrouve des cellules à différenciation myo-épithéliale, majoritaires, et des cellules à différenciation ductulaire de façon focale. Il existe 3 types architecturaux :

- Cribliforme : le plus fréquent, où les massifs cellulaires contiennent des lacunes, correspondant à des invaginations du stroma tumoral (pseudo-kystes) contenant du matériel basophile ou hyalin. Le pathologiste va s'attacher à rechercher des noyaux des cellules myo-épithéliales anguleux, spécifiques du carcinome adénoïde kystique.

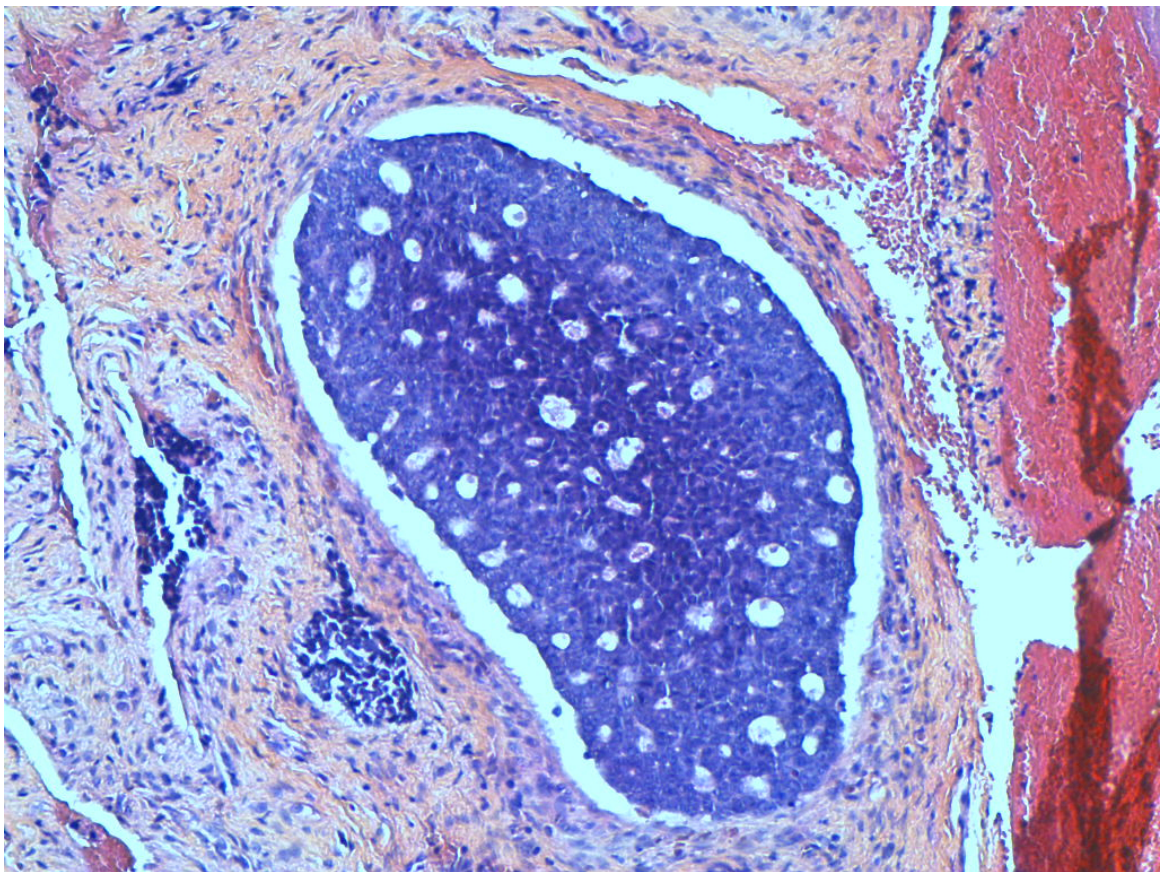


Figure 10 : Carcinome adénoïde kystique. Tumeur d'architecture cribliforme.
Coloration HES, grandissement x 100. (Dr Cassagnau)

- Tubulaire : les cellules forment des îlots de petite taille centrés par un seul pseudokyste ou structure ductulaire.

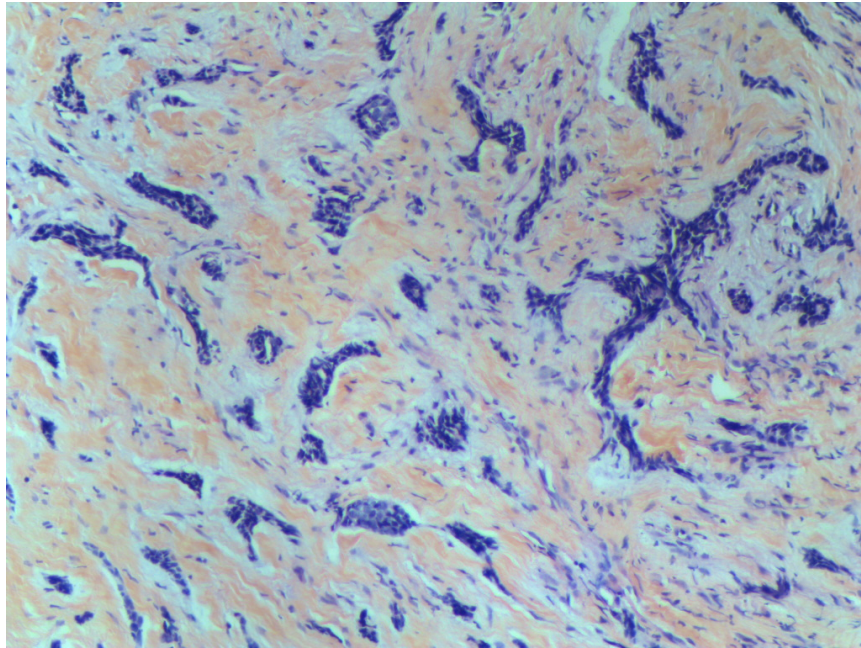


Figure 11 : Carcinome adénoïde kystique. Tumeur d'architecture trabéculaire.
Coloration HES, grandissement x 100. (Dr Cassagnau)

- Massif : dépourvue de pseudo-kystes et de différenciation ductulaire, c'est l'association avec l'un des 2 autres types architecturaux qui permet le diagnostic. Cette dernière forme a le pronostic le plus péjoratif.

Dans tous les cas, ces formes co-existent au sein d'une même tumeur, et le type dominant permettra de classer celle-ci.

Par ailleurs, bien que non pathognomonique, l'infiltration péri-nerveuse est presque toujours présente (11).

En immuno-histo-chimie, les cellules myo-épithéliales co-expriment la cytokératine, la vimentine et on retrouve un marquage positif par l'actine muscle lisse. Les cellules ductulaires n'expriment pas ces marqueurs mais l'ACE et l'EMA.

1.2.7 Le carcinome muco-épidermoïde

Le carcinome muco-épidermoïde est la tumeur maligne la plus fréquente des glandes salivaires et siège dans 43% des cas au niveau des glandes salivaires accessoires (11), au niveau laryngé il représente moins de 1% des tumeurs (20).

Macroscopiquement, ces tumeurs sont mal limitées, rarement encapsulées, d'aspect kystique dont le contenu est visqueux, mucoïde ou sanglant à la coupe.

L'architecture microscopique est formée de kystes et de massifs solides avec trois types cellulaires principaux observés (11) :

- Les cellules intermédiaires, regroupées en massifs solides, et correspondant à des cellules transitionnelles entre cellules basales et pavimenteuses.
- Les cellules épidermoïdes, formant de petits massifs, avec rarement des foyers de kératinisation.
- Les cellules à mucus, peu nombreuses, bordant les kystes ou mélangées aux autres contingents.
- Enfin des cellules claires et cylindriques sont parfois observées de façon inconstante.

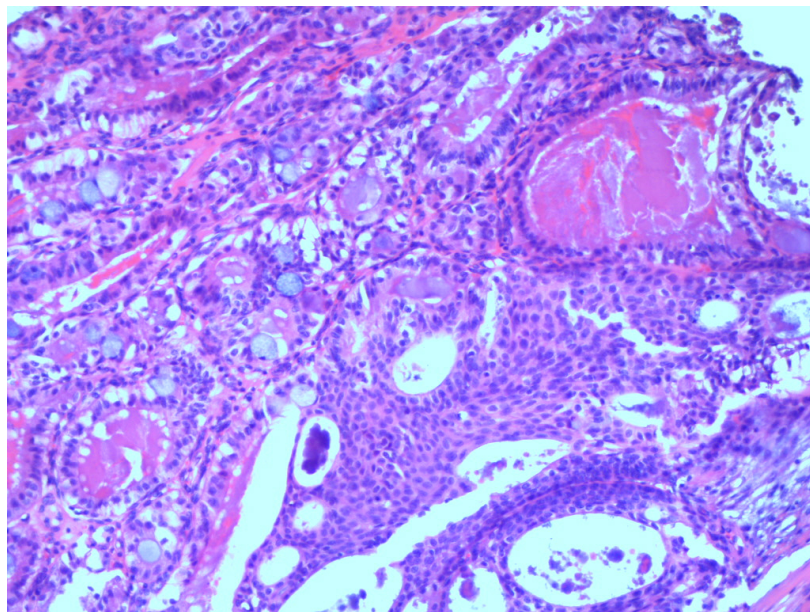


Figure 12 : Carcinome muco-épidermoïde. Prolifération tumorale d'aspect polymorphe.
Coloration HES, grandissement x 100. (Dr Cassagnau)

Le grade histopronostique est établi en fonction du tableau suivant (11):

Facteurs	Valeur
Contingent kystique < 20%	2
Invasion péri-nerveuse	2
Nécrose	3
4 ou plus mitose /10 HPF	3
Anaplasie cellulaire	4
Grade	Score
Faible	0-4
Intermédiaire	5-6
Haut	7 et plus

I.2.8 Le chondrosarcome

Il s'agit de la tumeur non épithéliale la plus fréquente du larynx puisqu'il correspond à 75 % des sarcomes laryngés. Il se développe au niveau des cartilages laryngés hyalins ossifiés : cricoïde et thyroïde (11,21).

L'aspect macroscopique est celui d'une tumeur lobulée parfois volumineuse, et qui, en coupe, apparaît translucide, grise bleutée, et de consistance ferme (11).

En histologie, il présente une architecture lobulaire, avec des nodules cartilagineux périphériques et une métaplasie osseuse est fréquemment observée. Le grade histologique varie de un à trois, en fonction des atypies nucléaires et de la prolifération cellulaire (11), le bas grade étant le plus commun.

Bien que plus rare, le chondrome est le diagnostic différentiel du chondrosarcome de bas grade. La différence réside dans l'organisation des chondrocytes en clusters de taille et densité variables dans le chondrosarcome. Aussi, le diagnostic de chondrome ne peut être porté que sur une pièce d'exérèse complète où ces clusters ne seraient pas observés.

En immuno-histo-chimie, on observe une forte expression de la protéine S100.

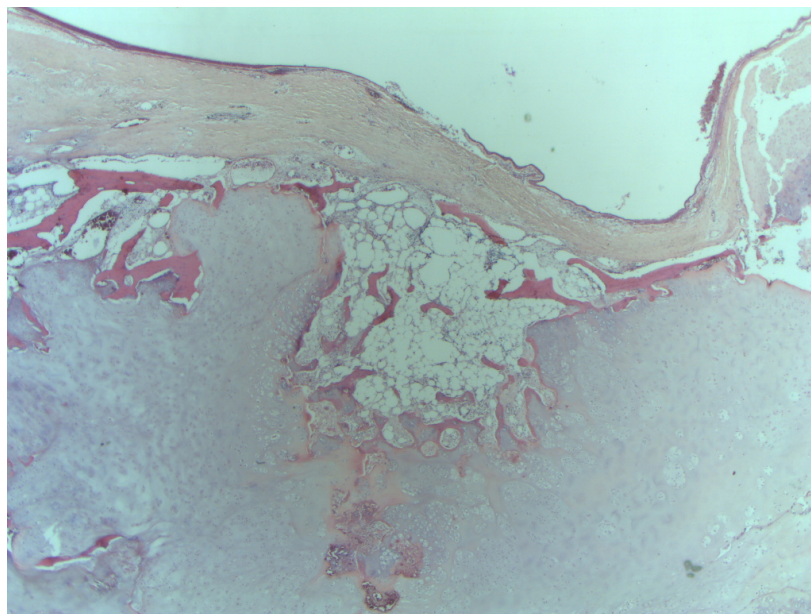


Figure 13 : Chondrosarcome laryngé de grade 1 selon O'Neal et Ackerman. Lésion cartilagineuse soulevant la muqueuse. Coloration HES, grandissement x 12,5. (Dr Cassagnau)

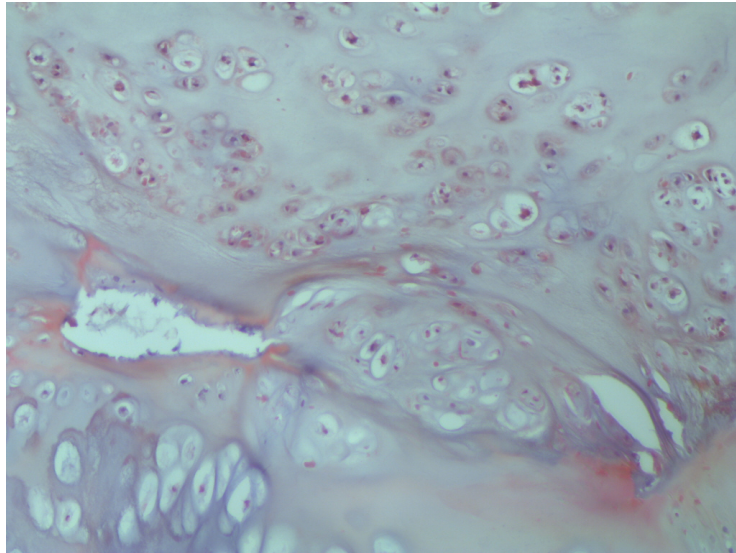


Figure 14 : Chondrosarcome laryngé de grade 1 selon O'Neal et Ackerman. Tumeur cartilagineuse lobulée, peu cellulaire. Cellularité variable suivant les lobules. Coloration HES, grandissement x 100. (Dr Cassagnau)

II. Matériel et Méthodes

II.1 Description de la population

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective multicentrique par inclusion de cas incident. Les patients sélectionnés ont été inclus dans la base de données REFCOR entre 2009 et septembre 2016 pour un carcinome rare du larynx ou de l'hypopharynx. La date du premier diagnostic allait de 1997 à 2016.

Ont été exclus de cette étude les patients enregistrés dans la base de données pour des tumeurs laryngées ou hypopharyngées de type tumeur à malignité intermédiaire ou incertaine et les carcinomes épidermoïdes classiques.

L'inclusion de patients dans la base de données du REFCOR est soumise au consentement éclairé de ceux-ci, et réalisée en leur présence, par le médecin référent local. Dans tous les cas, les données recueillies recevaient un numéro garantissant l'anonymat des patients, conformément aux directives de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Afin de caractériser au mieux cette population, différentes données épidémiologiques ont été recueillies lors de l'inclusion de chaque patient :

- Sexe du patient et son âge au moment du diagnostic,
- Poids, taille et IMC calculé selon la formule $\text{Poids (kg)}/\text{Taille}^2 \text{ (m)}$,
- Catégorie socio-professionnelle et lieu de résidence lors du diagnostic,
- Exposition à des facteurs de risque reconnus pour les carcinomes épidermoïdes classiques : tabac et alcool. Si l'exposition était retrouvée, une quantification de celle-ci était réalisée en PA pour l'intoxication tabagique et en g/jr pour l'intoxication éthylique,
- Antécédents personnels favorisant la survenue de cancer : immunodépression acquise ou innée, diabète, infection par le VIH ou traitement immuno-suppresseur, antécédent d'irradiation cervicale, de chimiothérapie,

- Facteur génétique favorisant la survenue de cancer des VADS : anémie de Fanconi, syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Louis Bar, syndrome de Bloom, etc ...

De plus, une évaluation de la qualité de vie était également réalisée pour tous les patients aux moyens de plusieurs échelles :

- Etat de santé général évalué par le médecin en utilisant l'indice de Karnofsky exprimé en % ;
- Auto-évaluation de l'état de santé par le patient sur une échelle de 0 à 100 ;
- Evaluation de la qualité de vie du patient par l'échelle EQ-5D selon plusieurs paramètres : mobilité, autonomie, activités courantes, douleurs, dépression/anxiété.

II.2 Données tumorales

L'inclusion des patients dans la base de données du REFCOR reposait, pour cette localisation tumorale, exclusivement sur la nature histologique de la lésion. Celle-ci était définie soit sur la biopsie initiale soit sur l'analyse anatomopathologique définitive en cas de chirurgie d'exérèse, en utilisant la classification internationale CIM-O ; le grading histologique était également relevé. Une relecture des lames dans le cadre du REFCORpath était systématique pour certaines histologies, mais pouvait également être réalisée en cas d'incertitude diagnostic lors de la première lecture.

Le stade tumoral était défini par la classification TNM de l'Union for International Cancer Control (UICC) et également selon le stade de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), aux moyens des données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques en cas de traitement chirurgical.

Enfin, le site tumoral primitif était codé selon la classification internationale des maladies CIM 10.

II.3 Traitement

Les conditions du traitement ont été relevées dans chaque centre pour l'ensemble des patients. Ainsi, en cas de chirurgie, la qualité de l'exérèse tumorale et ganglionnaire était notée ainsi que la réalisation d'une reconstruction le cas échéant.

En cas de radiothérapie, la technique utilisée, le nombre de séances et l'association éventuelle à une chimiothérapie concomitante étaient précisés.

Enfin une chimiothérapie pouvait également être mise en œuvre. Dans ce cas, sa durée, le nombre de cures, ainsi que le caractère néoadjuvant ou concomitant de la radiothérapie étaient notés.

II.4 Suivi des patients

La participation des patients à la cohorte des tumeurs rares ne modifiait pas la fréquence du suivi. Celui-ci était effectué en collaboration entre médecins ORL, et le cas échéant radiothérapeute et/ou oncologue médical, avec une fréquence et une durée de suivi similaires à celui des patients traités pour un carcinome épidermoïde classique.

Lors de chaque consultation post-thérapeutique, les patients inclus dans la base de données REFCOR remplissaient un questionnaire évaluant la qualité de vie, en utilisant l'échelle EQ-5D et une échelle d'évaluation globale de la qualité de vie, notée de 0 à 100.

Par ailleurs, le médecin renseignait la survenue d'un événement indésirable dans le cadre du suivi carcinologique.

Etaient considérés comme des événements indésirables :

- La poursuite évolutive loco-régionale ou à distance,
- Une récurrence locale ou ganglionnaire,
- L'apparition de métastases à distance,
- L'apparition d'un autre cancer quel que soit le site,
- Le décès du patient quelle qu'en soit la cause.

La date de début de suivi correspondait à la date du diagnostic carcinologique et la date de fin de suivi correspondait à la dernière consultation de suivi.

Le critère de jugement principal était la durée de survie globale et sans récurrence.

II.5 Analyse statistique

Les survies globale et sans récurrence ont été évaluées par la technique de Kaplan Meier. Les comparaisons de survie entre les groupes d'intérêts étaient réalisées par le test du Log Rank pour les variables qualitatives et par le modèle de Cox pour les variables quantitatives et qualitatives en analyse univariée et multivariée.

Pour les variables quantitatives, les comparaisons de moyennes entre groupes d'intérêt ont été effectuées :

- Soit par le test de Student (test Mann-Whitney en cas de petits effectifs) si seuls deux groupes ont été comparés,
- Soit par l'analyse de la variance (test de Kruskal-Wallis en cas de petits effectifs) si plus de deux groupes étaient comparés.

Pour les variables qualitatives, la comparaison des fréquences entre groupes d'intérêt était effectuée par le test de χ^2 de Pearson (test exact de Fisher en cas de petits effectifs).

Les analyses ont toutes été réalisées avec le logiciel XLSTAT. Dans tous les cas, le taux de significativité retenu était de 5%.

III. Résultats

Entre janvier 2009 et septembre 2016, 177 patients ont été inclus dans la base de données du REFCOR pour un carcinome rare du larynx ou de l'hypopharynx. Parmi ces patients, 22 ont été exclus compte tenu de leur histologie :

- Pour 9 patients, il s'agissait de carcinomes épidermoïdes communs,
- Pour 7 patients, l'histologie renseignée était à malignité incertaine ou bénigne,
- Pour 5 patients, aucune histologie n'était renseignée
- Pour un patient, il s'agissait d'un lymphome.

Ainsi 155 patients au total ont donc été inclus pour l'analyse.

III.1 Données épidémiologiques

Pour 3 patients, le diagnostic était antérieur à 2009, le plus ancien avait été posé en 1994. Le consentement éclairé des patients avait été recueilli pour 111 patients sur 155 (71,6%).

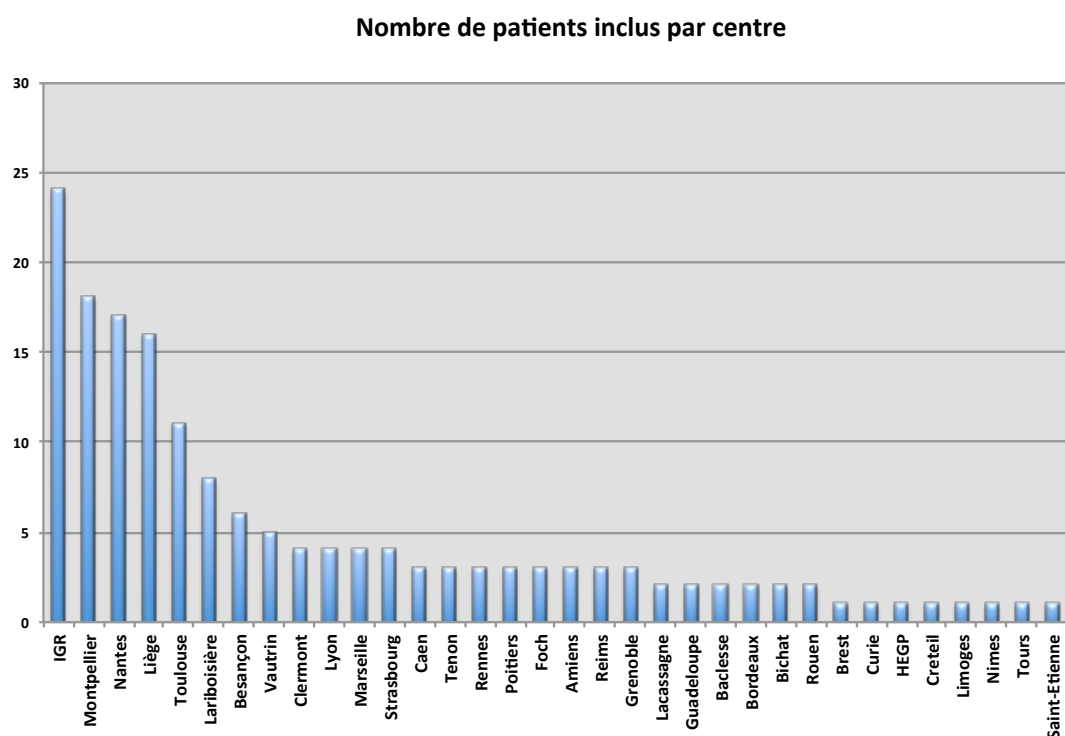


Figure 15 : Nombre de patients inclus en fonction du centre d'inclusion

Ces patients étaient issus de 35 centres hospitaliers en majorité français, parmi lesquels les principaux centres d'inclusion étaient l'Institut Gustave Roussy (n=24, 15,4%), le centre hospitalier de Montpellier (n=18, 11,6 %) et le centre hospitalier de Nantes (n=17, 11 %). Le détail du nombre de patients inclus par centre est rapporté dans la **(Figure 15)**.

La moyenne d'âge des ces patients était de 62 ans +/- 14 ans (de 21 à 93 ans), pour une médiane à 63 ans. La population comportait une majorité d'hommes, 123 patients (79%) pour seulement 32 femmes (21%).

L'indice de masse corporel moyen était de 26,2 +/- 5,5 kg/m² (de 16,4 à 42,8 kg/m²). Ainsi dans la population étudiée, 15,6% des patients présentaient une obésité de degré variable, cependant aucun n'était considéré comme en état de dénutrition.

La catégorie socio-professionnelle (CSP) la plus fortement représentée était celle des retraités, avec 22% des patients puis les professions intermédiaires (13%) et les employés (10%). A noter que la profession n'était pas renseignée pour 45 patients **(Figure 16)**.

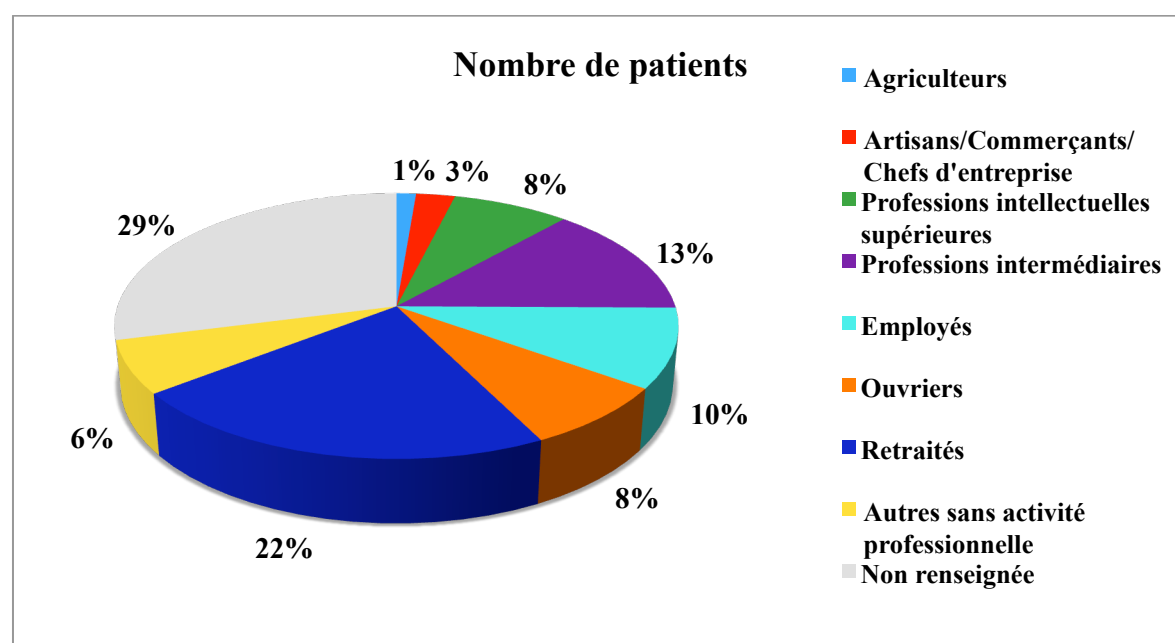


Figure 16 : Répartition des patients par CSP

Une intoxication éthylique chronique était déclarée par 48 patients (31%) mais seulement quantifiée pour la moitié d'entre eux. Celle-ci était variable, allant de 10 à 120 g/jr, pour une médiane de consommation à 33,5 g/jr. Un tabagisme actif était retrouvé pour 83 patients interrogés (53,5%), et quantifié pour 63 patients sur 83. La médiane de cette consommation

était de 30 PA (de 1 à 120 PA). Enfin 41 patients (26%) déclaraient une intoxication mixte éthylo-tabagique

Concernant les antécédents personnels des patients, 17 étaient considérés comme immunodéprimés en raison d'un diabète. Deux patients présentaient une autre cause d'immunosuppression : il s'agissait de la prise d'un traitement immunosuppresseur pour l'un et pour l'autre une cause non précisée. Aucun patient ne présentait d'infection chronique à VIH.

De plus, deux patients présentaient une pathologie génétique susceptible de favoriser la survenue de cancer des VADS cependant celle-ci n'était pas précisée.

Enfin, l'état général des patients était majoritairement bon, en effet 87% des patients présentaient un indice de Karnofsky supérieur ou égal à 80% au moment du diagnostic.

III.2 Données tumorales

Le site tumoral primitif était renseigné pour tous les patients, on retrouvait une majorité de lésions laryngées avec 81,3% des patients atteints (n=126), contre seulement 18,7% (n=29) de lésions hypopharyngées. Pour le larynx, trois niveaux d'atteinte étaient répertoriés : larynx glottique (n=57, 45,2%), larynx sus-glottique (n=21, 16,7%) et larynx sous-glottique (n=30, 23,8%). Enfin la sous-localisation laryngée n'était pas précisée pour 18 patients (14,3%).

Grade histologique (n=58)	Total (%)
I	29 (18,7)
II	16 (10,3)
III	13 (8,4)
Inconnu	97 (62,6)
Stade T (n=124)	
T1	37 (23,9)
T2	27 (17,4)
T3	30 (19,4)
T4	30 (19,4)
Tx	31 (20)
Stade N (n=125)	
N0	93 (60)
N1	8 (5,2)
N2	20 (12,9)
N3	4 (2,6)
Nx	30 (19,3)
Stade M (n=128)	
M0	121(78,1)
M1	7(4,5)
Mx	27(17,4)

Tableau 2 : Caractéristiques histologiques tumorales

Le stade tumoral, défini par la classification TNM de UICC, était retrouvé pour 80 % des patients (n=124), le statut ganglionnaire chez 125 patients (80,6%), ainsi que la présence de métastases chez 128 patients (82,6%). Les tumeurs étaient réparties dans les quatre stades, sans différence significative entre les effectifs selon le T (p= 0,98).

Une atteinte ganglionnaire était mise en évidence chez 32 patients (20,7%) au moment du diagnostic : 18 dans le groupe hypopharynx, 6 dans le groupe larynx glottique, 7 patients dans le groupe larynx sus-glottique et un seul patient pour la localisation sous-glottique. Pour 30 patients, l'envahissement ganglionnaire n'était pas précisé.

Ainsi, il y avait significativement plus d'atteinte ganglionnaire pour les patients dont la tumeur primitive était hypopharyngée comparativement à tous les sites laryngés (p<0.0001) (**Tableau 3**).

	N+	N-	Non précisé	
Hypopharynx	18 (62,1%)	9 (31%)	2	p<0,0001
Larynx sans précision	0	13(72,2%)	5	p = ns
Larynx glottique	6 (10,5%)	37 (64,9%)	14	
Larynx sous-glottique	1 (3,3%)	21 (70%)	8	
Larynx sus-glottique	7 (33,3%)	13 (61,9%)	1	

Tableau 3 : Fréquence de l'envahissement ganglionnaire, exprimée en nombre de patients et en pourcentages, par site tumoral primitif.

De plus nous avons comparé la fréquence de l'envahissement ganglionnaire en fonction du stade T de la lésion principale. Ainsi pour les lésions de petite taille (T1 et T2), on retrouvait moins de métastase ganglionnaire au diagnostic (p=0,002) (**Tableau 4**).

	N+	N-	Non renseigné	
T1	3 (8,1%)	33 (89,2 %)	1	p = 0,002
T2	5 (18,5%)	22 (81,5%)	0	
T3	14 (46,7%)	16 (53,3%)	0	p = ns
T4	10 (33,3%)	19 (63,3%)	1	
Non renseigné	0	3	28	

Tableau 4 : Fréquence de l'envahissement ganglionnaire, exprimée en nombre de patients, et en pourcentages, selon l'étendue de la tumeur.

Sept patients présentaient une métastase à distance (4,5%), le site tumoral primitif de ces derniers était l'hypopharynx (n=5), le larynx glottique et le larynx sous glottique avec chacun un patient métastatique (**Tableau 2**).

Tous ceux dont le primitif était hypopharyngé, avaient un envahissement ganglionnaire au diagnostic. Celui-ci était supérieur ou égal à N2 pour quatre d'entre eux.

Pour les patients dont les primitifs étaient laryngés, aucune adénopathie cervicale n'était mise en évidence. Cependant pour le patient ayant une lésion sous glottique, la tumeur était classée T4, et il s'agissait d'un carcinome adénoïde kystique.

Le dernier patient métastatique présentait une lésion classée T2 de type chondrosarcome, la nature histologique de cette lésion n'était cependant pas précisée.

La répartition des stades T en fonction du site tumoral initial a montré que les lésions de petites tailles T1 ou T2 étaient principalement localisées au plan glottique, représentant 56% des lésions classées T1/T2.

Les stades avancés, T3 ou T4, correspondaient surtout à des tumeurs de l'hypopharynx (n=20 ; 34 %) ou du larynx sous glottique (n=15 ; 26 %).

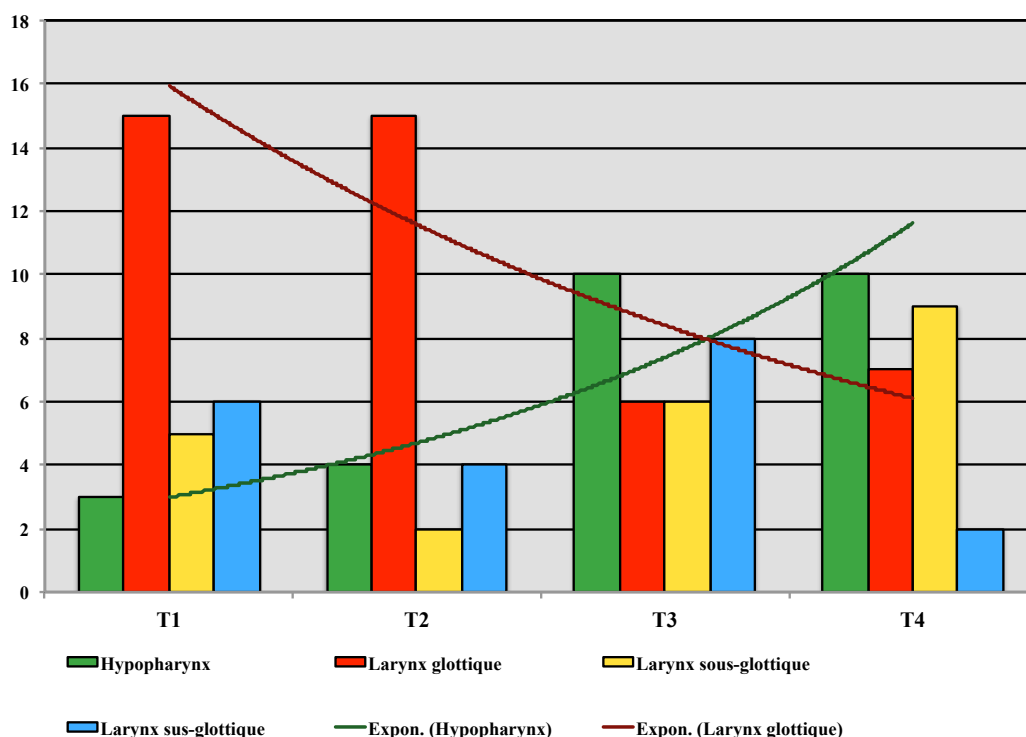


Figure 17 : Localisation tumorale en fonction du stade TNM

Ainsi, la tendance était à de petites lésions pour le plan glottique (courbe bordeaux) et à des lésions plus volumineuses pour l'hypopharynx (courbe verte) (**Figure 17**).

Dans notre population, les tumeurs étaient réparties en sept principaux types de carcinomes et trois principaux types de sarcomes (**Tableau 5**). Parmi eux, quatre prédominaient nettement, il s'agissait du chondrosarcome (n=30 ; 19%), des carcinomes neuroendocrines (n=28 ; 18%), du carcinome verruqueux (n=19, 12%), du carcinome adénoïde kystique (CAK) (n=18, 11%).

	Hypopharynx (n=29)	Larynx (n=18)	Larynx glottique (n=57)	Larynx sous- glottique (n=30)	Larynx sus- glottique (n=21)
CAK			7	9	2
Carcinome adenosquameux	3		1		3
Carcinome basaloïde	4				2
Carcinome muco-épidermoïde	1		2		
Carcinome verruqueux			15	4	
Carcinome à cellules fusiformes	2	1	10	1	
Carcinome neuroendocrine	6		8	3	11
Autres carcinomes	7		3	3	2
Chondrosarcome	4	15	7	4	
Liposarcome			2	1	
Rhabdomyosarcome	1			4	1
Autres sarcomes	1	2	2	1	

Tableau 5 : Localisation selon le type histologique.

Ainsi, on peut observer que l'ensemble des types histologiques de cette série pouvait avoir comme site primitif le larynx quelle que soit la sous localisation, en revanche, pour les carcinomes verruqueux, et les adénoïdes kystiques, on ne retrouvait pas d'atteinte primitive hypopharyngée. De plus parmi ces dernières, il était mis en évidence une nette majorité d'atteinte glottique pour le carcinome verruqueux (15/19 ; 79 %), d'atteinte sus glottique pour les carcinomes neuroendocrines (11/28 ; 39%) et d'atteinte sous glottique pour le CAK (9/18 ; 50 %) ce qui n'était pas retrouvé pour d'autres histologies.

Concernant le volume tumoral, il était également retrouvé des particularités pour certaines histologies. En effet, pour le carcinome verruqueux, les patients atteints présentaient majoritairement des tumeurs de petite taille T1 ou T2 (15/19; 78%). A l'inverse, les patients atteints de CAK avaient surtout des tumeurs classées T3 ou T4 (12/18 ; 67%) et aucune tumeur de stade T1 (**Figure 18**).

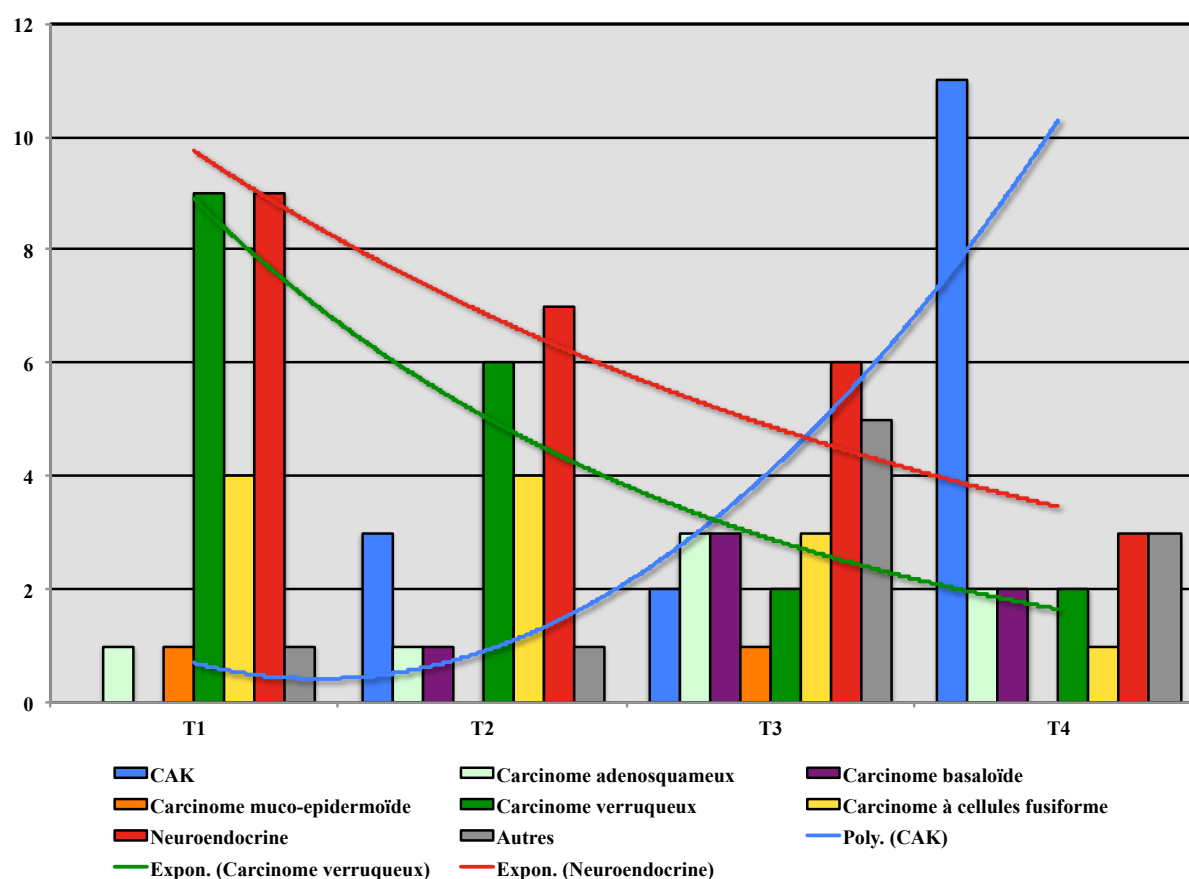


Figure 18 : Type histologique en fonction du stade T

L'envahissement ganglionnaire par la tumeur était mis en évidence pour toutes les histologies épithéliales, en revanche, aucun patient atteint de sarcome, quelque soit le type ne révélait d'adénopathie au diagnostic.

Dans certains groupes, la présence d'un envahissement ganglionnaire au diagnostic était inhabituelle, c'était le cas d'un seul patient pour les carcinomes verruqueux (5%), et de deux patients pour les carcinomes à cellules fusiformes (14%) et les carcinomes adénoïdes kystiques (11%). A l'inverse, pour d'autres histologies, comme les carcinomes neuroendocrines, la présence d'une métastase ganglionnaire au moment du diagnostic était fréquente, représentant 46% des cas pour cette histologie.

Ainsi, il y avait significativement moins de métastases ganglionnaires au moment du diagnostic pour les sarcomes, les carcinomes verruqueux, adénoïdes kystiques et à cellules fusiformes ($p=0,001$) et plus pour les carcinomes neuroendocrines ($p=0,001$).

Enfin, sept patients étaient métastatiques lors du diagnostic, ceux-ci appartenait à six groupes histologiques différents, à savoir : carcinome basaloïde ($n=2$), carcinome neuroendocrine ($n=1$), carcinome adénosquameux ($n=1$), carcinome à cellules fusiformes ($n=1$) et carcinome adénoïde kystique ($n=1$) et enfin un chondrosarcome.

L'analyse de la base de données du REFCOR ne permettait pas de savoir si ces métastases étaient histologiquement prouvées ou non.

III.3 Stratégie de traitement

Les modalités du traitement étaient référencées pour 130 patients (78 %). Le traitement reposait sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie ; ces différentes options thérapeutiques pouvant le cas échéant être combinées (**Tableau 6**).

	Total
Séquence thérapeutique $n=130$	
Chirurgie seule	57
Chirurgie puis radiothérapie adjuvante	20
Chirurgie puis radiochimiothérapie concomitante	12
Chirurgie et chimiothérapie	3
Radiochimiothérapie concomitante exclusive	12
Radiothérapie exclusive	5
Chimiothérapie exclusive	9
Inconnu	12
Protocole de radiothérapie $n=49$	
Conventionnel	13
IMRT	17
Tomothérapie	2
Accélérée	1
Inconnu	16

Tableau 6 : Stratégies de traitement.

III.3.1 Traitement chirurgical

III.3.1.1 Type de chirurgie

Une grande majorité de patients a bénéficié d'un traitement chirurgical, 92 sur 130 soit 71 % des patients dont le traitement était renseigné.

Pour les patients opérés, le site de l'exérèse chirurgicale n'était pas précisé pour 10 cas. Pour les 82 autres, il portait dans tous les cas sur la tumeur primitive et sur les aires ganglionnaires dans un quart des cas (**Tableau 7**).

	Effectif	Fréquence
Chirurgie site tumoral primitif		
T1	33/37	89,20%
T2	16/25	64%
T3	14/28	50%
T4	19/27	70%
Curage		
N0	19/67	28,40%
N+	11/15	73,30%
Non précisé	2	
Localisation		
Hypopharynx	14/25	56%
Larynx sans précision	11/12	92%
Larynx glottique	34/46	74%
Larynx sous glottique	18/26	69%
Larynx susglottique	15/21	71%
Histologie		
Sarcome	24/31	77,40%
Neuroendocrine	16/26	61,50%
CAK	11/15	73,30%
Verruqueux	16/19	84,20%
Fusiformes	8/13	61,50%
Basaloïde	3/6	50%
Adenosquameux	6/7	85,70%
Autres	8/13	61,50%

Tableau 7 : Patients opérés en fonction de leur stade TNM, du site tumoral et du type histologique.

Ainsi, les patients dont la tumeur était classée T1 avaient plus fréquemment une exérèse chirurgicale ($p = 0,007$) que pour les autres stades, et on note également que, à l'exception des stades T3, le traitement chirurgical lorsqu'il était possible, était le plus souvent réalisé.

De plus on constatait également que le recours à la chirurgie était plus fréquent pour les tumeurs laryngées que pour celles de l'hypopharynx, bien que cette différence ne soit pas significative ($p = 0,247$).

30 patients ont eu une chirurgie ganglionnaire, en même temps que l'exérèse du site primitif. Celle-ci avait été réalisée en majorité pour des patients sans atteinte ganglionnaire clinique (19 patients, 63,3%). Cependant, dans ce cas, on constatait que les patients avaient une tumeur de stade avancé, T3 ou T4 pour 74 % d'entre eux. A l'inverse, seuls 2 patients classés T1N0 ont eu un curage ganglionnaire et cette chirurgie n'a été réalisée que dans seulement trois cas de patients classés T2N0.

La chirurgie ganglionnaire, en l'absence d'adénopathie clinique, était donc avant tout réservée aux stades cliniques avancés (**Tableau 8**).

	Chirurgie ganglionnaire		Pas de chirurgie ganglionnaire	
	N0	(n, %)	N0	(n, %)
T1	2	(6,4)	26	(83,9)
T2	3	(18,8)	11	(68,7)
T3	5	(38,5)	5	(38,5)
T4	9	(45)	4	(20)

Tableau 8 : Répartition de l'envahissement ganglionnaire en fonction du T chez les patients opérés (exprimée en nombre de patients, % de chaque stade entre parenthèses).

Parmi les patients opérés, 15 présentaient une métastase ganglionnaire au moment du diagnostic. Cependant, seulement 11 patients ont eu une chirurgie ganglionnaire en même temps que la chirurgie tumorale. Les 4 autres, n'ayant pas eu de curage alors qu'il était pratiqué une chirurgie tumorale, avaient des lésions classées : T4N3M0, T4N1M0, T3N2M0 et T1N2M0.

Enfin, aucune chirurgie d'exérèse de métastases n'a été pratiquée de même que les patients métastatiques au diagnostic n'ont pas bénéficié d'une exérèse de la lésion primitive.

III.3.1.2 Qualité de l'exérèse

La qualité de la résection chirurgicale au niveau du site tumoral était connue pour 66 patients soit 72 % des patients dont le type d'exérèse était renseigné. Parmi eux, 42 avaient une exérèse complète en marges saines de type R0, 9 avaient une exérèse complète avec des marges dont l'exérèse était douteuse (Rx) et enfin 15 avaient une exérèse intra tumorale de type R1.

On observait une différence significative dans la qualité de l'exérèse en fonction du stade T : les exérèses R0 étaient plus fréquentes pour les tumeurs T1, que pour les autres stades ($p=0,004$) et à l'inverse, on retrouvait plus d'exérèses intra-lésionnelles pour les stades T4 ($p= 0,006$).

De plus, il était mis en évidence que les exérèses de type R0 étaient plus fréquentes pour les localisations glottiques et sous glottiques que pour l'hypopharynx. Cette différence était significative ($p= 0,016$).

Qualité d'exérèse	R0	R1 ou Rx	Non renseignée	p
Stade				
T1	18 (50)	4 (19)	11 (31)	0,006
T2	8 (45)	3 (18)	5 (37)	
T3	8 (66)	3 (17)	3 (17)	
T4	5 (20)	12 (60)	2 (20)	0,004
Site				
Hypopharynx	2 (14)	8 (57)	4 (29)	0,016
Larynx glottique	19 (50)	7 (23)	12 (28)	
Larynx sous glottique	8 (44)	3 (17)	7 (39)	
Larynx sus glottique	6 (40)	5 (33)	4 (27)	
Larynx sans précision	7 (64)	1 (9)	3 (27)	

Tableau 9 : Qualité de l'exérèse selon le volume tumoral et le site

La présence ou l'absence de ganglions envahis dans la pièce de curage après analyse anatomopathologique étaient précisées pour 28 sur 30 patients ayant bénéficié d'une chirurgie des aires ganglionnaires. 11 patients avaient un envahissement ganglionnaire avéré, allant de 2 à 18 ganglions pathologiques selon les cas, ces patients correspondaient tous à des patients N+ clinique.

Ainsi, il est mis en évidence que, pour tous les patients N0 cliniques, qui avaient subi une chirurgie d'exérèse ganglionnaire, aucun d'entre eux n'avait d'envahissement ganglionnaire histologique.

III.4 Analyse de la survie

Les données concernant la survie des patients étaient disponibles pour seulement 107 patients (69 %), la médiane de suivi était de 20 mois (de 0 à 11, 3 ans) et la moyenne de suivi était de 28,6 mois (**Figure 19**).

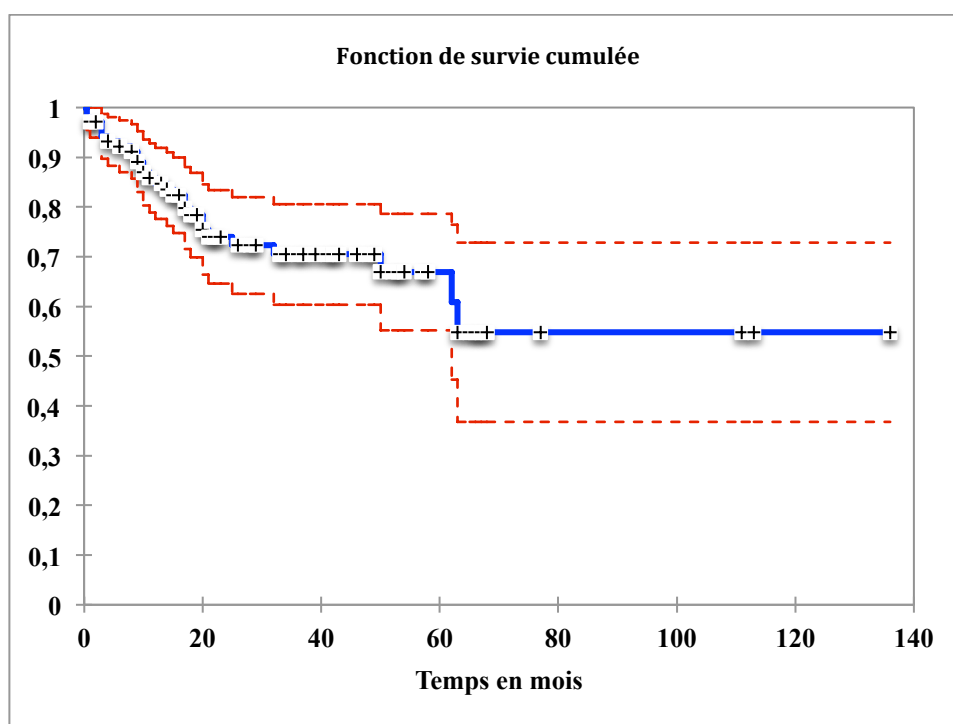


Figure 19 : Courbe de survie globale (Kaplan Meier).

La probabilité de survie globale à 24 mois était de 72%, et de 61 % à 5 ans.

Au cours du suivi, 28 patients sont décédés (26,1 %), 15 patients ont développé une récurrence (14 %), soit sous forme locale pour 10 patients (9,3 %), soit sous forme de métastase à distance pour 6 patients (5,6 %), un patient ayant développé une récurrence locale et à distance. (**Figure 20**). Parmi les patients décédés, 86% avaient un stade AJCC supérieur ou égal à III.

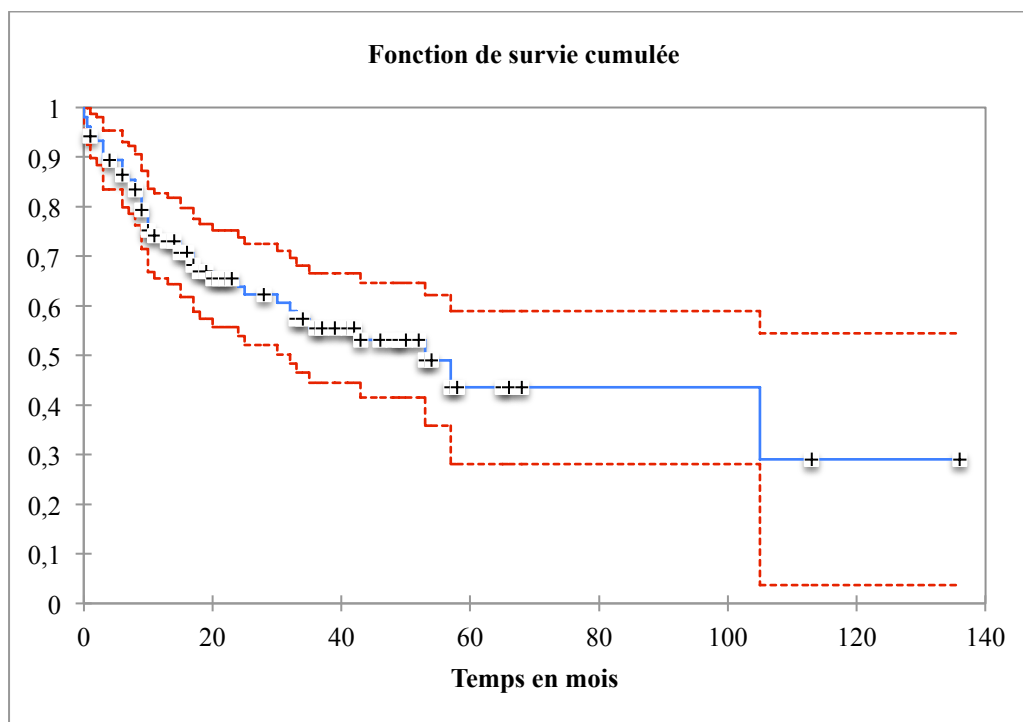


Figure 20 : Courbe de survie sans évènement (Kaplan Meier)

La probabilité de survie sans évènement à 24 mois était de 64 %, et de 44 % à 5 ans.

Afin de déterminer si certaines caractéristiques épidémiologiques étaient susceptibles d'influencer les survies globale et sans évènement de la population étudiée, nous avons établi différents sous-groupes et comparé leurs survies, au moyen du test du Log Rank en analyse univariée, au seuil de significativité de 5%.

Par la suite, les facteurs influençant significativement la survie en analyse univariée ont été retenus pour une analyse multivariée de la survie par le modèle de Cox, au seuil de 5%.

III.4.1 Analyse univariée

III.4.1.1 Facteurs épidémiologiques

Dans le groupe des femmes, quatre décès ont été constatés pendant le suivi. Pour les hommes, la survie globale était de 72 % contre 83 % chez les femmes à 24 mois. Aucune différence significative n'était observée entre les groupes hommes et femmes en terme de probabilité de survie globale ($p=0,45$) ou sans récurrence ($p=0,42$) bien que la tendance était à une meilleure survie chez les femmes pendant les 5 premières années de suivi (**Figure 21**).

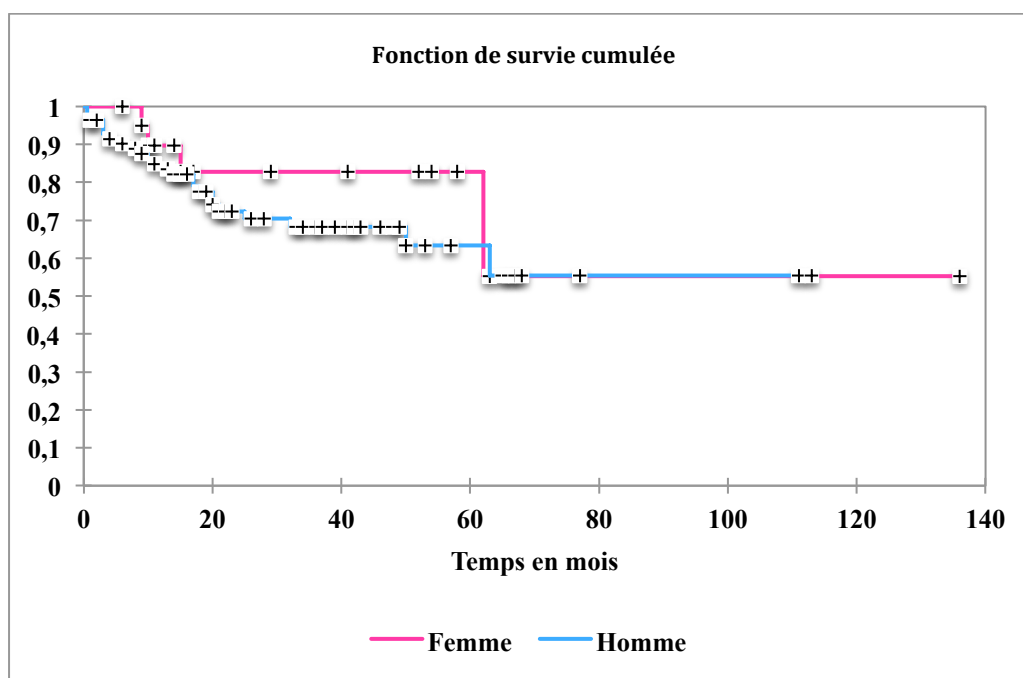


Figure 21 : Comparaison de la survie globale en fonction du sexe (test de Log Rank)

De la même façon on retrouvait une meilleure probabilité de survie chez les patients de moins de 60 ans avec 84,8 % de survie a 24 mois contre 60,8 % dans le groupe des plus de 60 ans. De plus, on pouvait observer que la différence en terme de survie devenait plus importante après 16 mois, en effet la proportion de survivants était inchangée pour les patients les plus jeunes, alors que celle-ci continuait de chuter pour les patients de plus de 60 ans allant jusqu'à 44 % de survivants en fin de suivi (**Figure 22**). Cette différence n'était cependant pas significative ($p=0,057$).

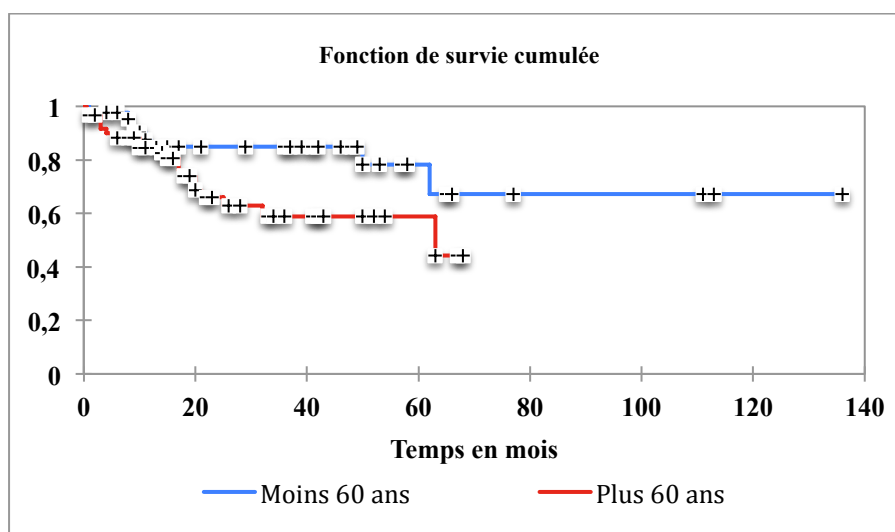


Figure 22 : Comparaison de la survie globale en fonction de l'âge (Test de Log Rank).

La survie sans récurrence était de 53,4 % à 2 ans, 18 % à 5 ans chez les patients de plus de 60 ans, contre 75 % et 64 % chez les patients de moins de 60 ans ($p = 0,009$).

III.4.1.2 Antécédents et état général

III.4.1.2.1 *Intoxication éthylique et tabagique*

La survie globale et sans événement était meilleure dans le groupe n'ayant pas d'intoxication éthylique chronique de façon significative dans les deux cas ($p < 0,0001$). Ainsi, la survie globale à 24 mois était de 82 % en l'absence de consommation d'alcool contre 54 % dans l'autre groupe (**Figure 23**).

La survie sans récurrence était de 41% à 2 ans, 15% à 5 ans chez les patients éthyliques chroniques, contre 74 % et 59 % dans l'autre groupe.

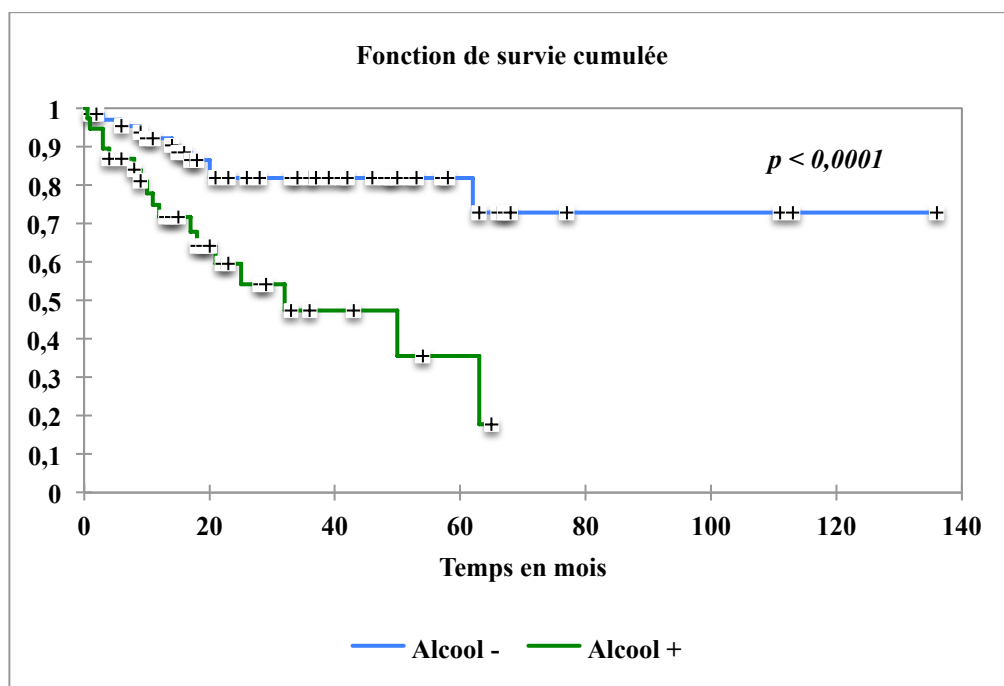


Figure 23 : Comparaison de la survie globale en fonction de la consommation d'alcool (Test de Log Rank).

Cette constatation était majorée en cas d'intoxication éthylo-tabagique combinée puisque la survie à 16 mois était de 15 % contre 93% pour les patients ayant une consommation isolée d'alcool ou de tabac ($p < 0,0001$).

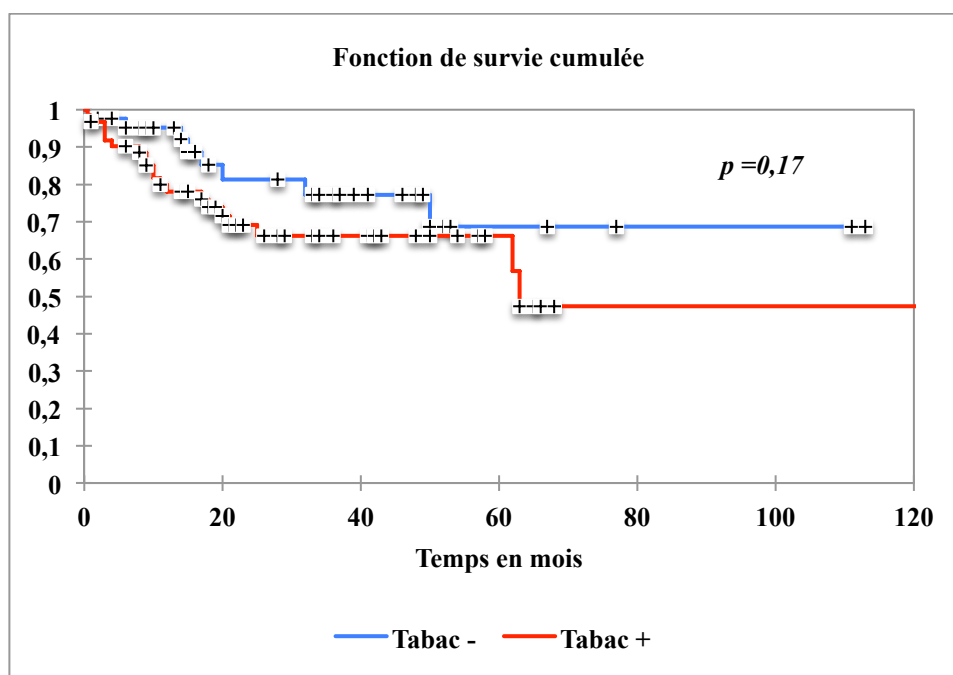


Figure 24 : Comparaison de la survie globale en fonction de l'intoxication tabagique (Test de Log Rank).

Enfin, le tabagisme à lui seul ne constituait pas un facteur influençant la survie globale ($p=0,17$) et sans récidence ($p=0,13$) bien que la tendance à une meilleure survie était retrouvée chez les patients non tabagiques avec une survie globale de 81,5 % à 24 mois contre 66 % pour les fumeurs (**Figure 24**).

III.4.1.2.2 Autres

Les autres antécédents répertoriés et susceptibles d'influencer la survie étaient : l'IMC, le score de Karnofsky, et le diabète.

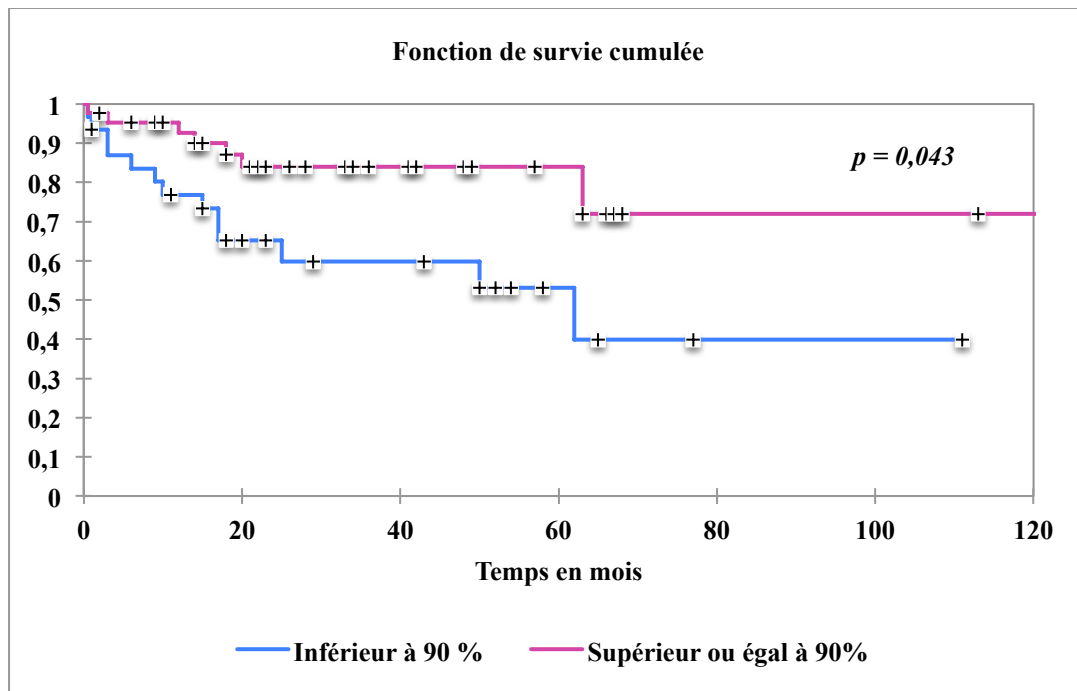


Figure 25 : Comparaison de la survie globale en fonction de l'indice de Karnofsky (Test de Log Rank).

Les patients dont le score de Karnofsky était supérieur ou égal à 90% avaient un temps de survie moyen de 90 mois contre seulement 36 mois pour ceux dont le score était inférieur à 90% (**Figure 25**) ($p=0,043$).

De même, pour les patients avec un IMC inférieur à 18,5, la durée de survie moyenne était de 27,5 mois alors qu'elle était supérieure à 45 mois pour toutes les autres classes d'IMC, (**Figure 26**) ($p=0,023$).

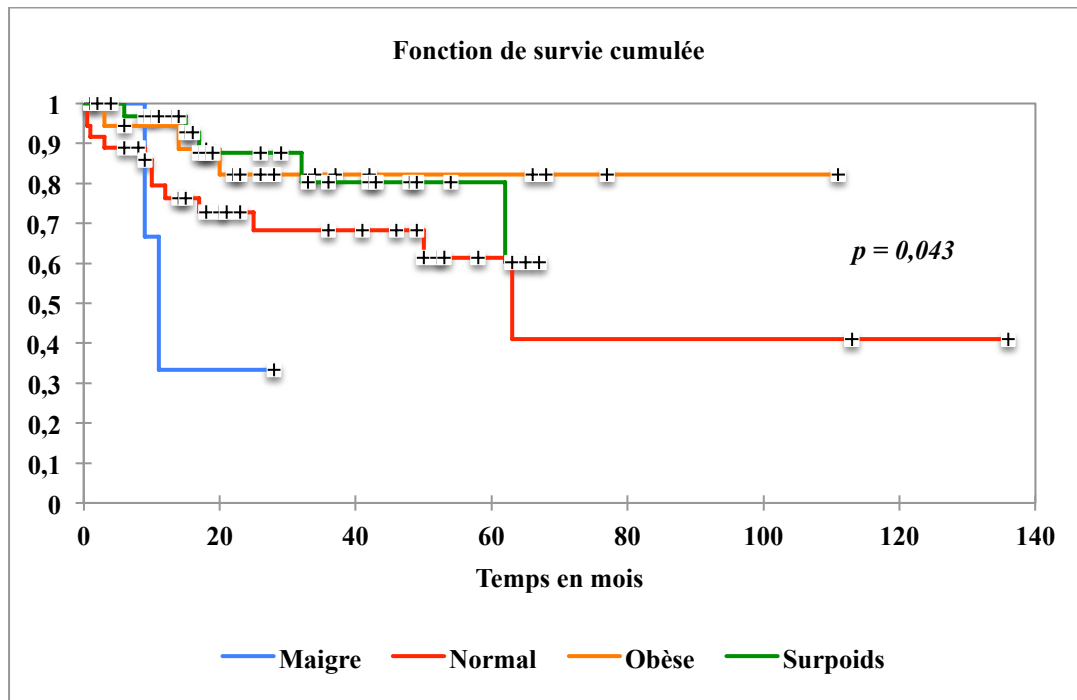


Figure 26 : Comparaison de la survie globale en fonction de L'IMC (Test de Log Rank).

Le score de Karnofsky inférieur à 90% ($p=0,043$) ou un IMC inférieur à 18,5 ($p=0,043$) étaient donc associés à une altération de la survie globale.

En revanche, il n'existait pas de différence de survie globale entre les patients diabétiques et les autres ($p=0,41$).

Concernant la survie sans récurrence, aucun de ces trois facteurs n'influençaient significativement les probabilités de survie.

III.4.1.3 Facteurs liés à la tumeur

III.4.1.3.1 Site tumoral primitif

Dans cette série, étaient regroupées des lésions primitives de l'hypopharynx et du larynx. Pour ce dernier, il était également précisé à quel étage la tumeur s'était initialement développée.

Nous avons retrouvé une meilleure survie pour les patients atteints de lésions laryngées comparativement à ceux ayant une lésion de l'hypopharynx (**Figure 27**). En effet, la survie à 24 mois était de 83 % dans le groupe larynx contre seulement 19,9 % dans le groupe hypopharynx, cette différence était significative ($p<0,0001$) et retrouvée quelle qu'était le site d'atteinte laryngée ($p<0,0001$) (**Figure 28**).

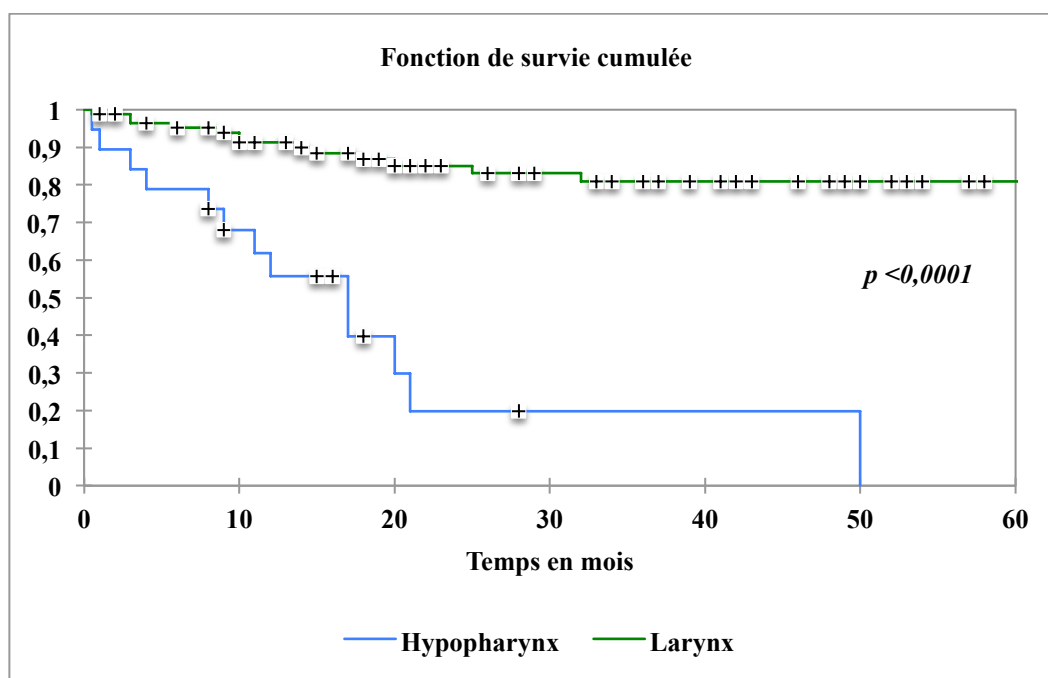


Figure 27 : Comparaison de la survie globale en entre lésions laryngées et hypopharyngées (Test de Log Rank).

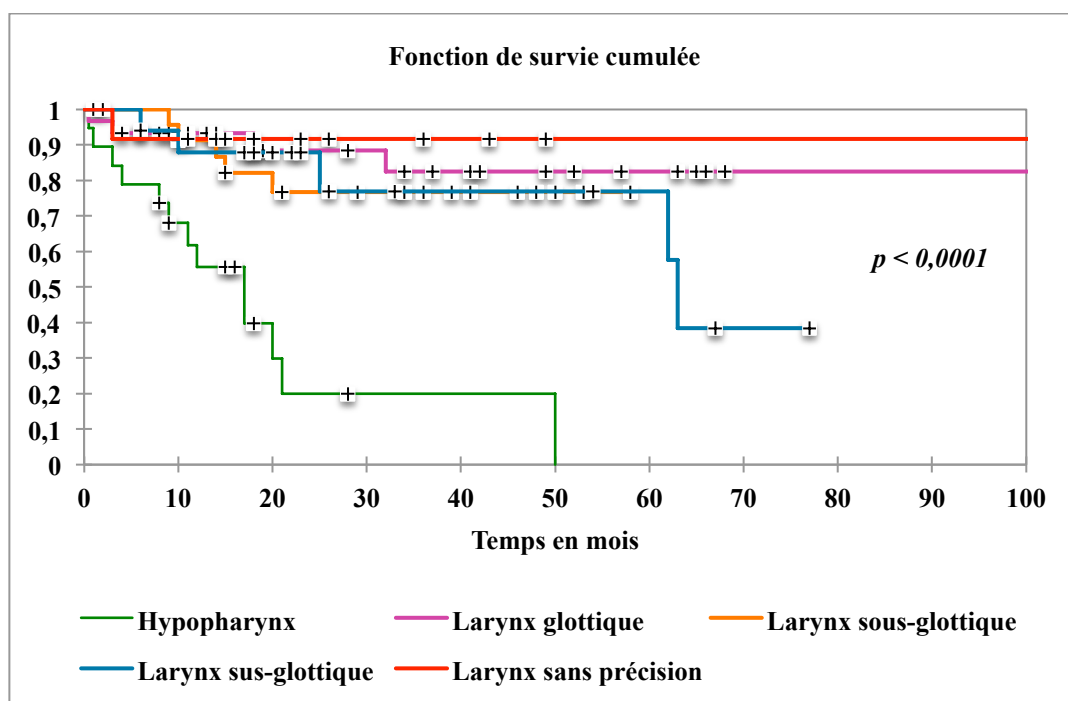


Figure 28 : Comparaison de la survie globale en fonction du site tumoral primitif (Test de Log Rank).

De la même façon, la localisation hypopharyngée était associée à un risque plus élevé de récurrence locale ou de métastases ($p < 0,0001$).

En revanche, il n'existait pas de différence en terme de survie globale et sans récidence entre les différentes sous-localisations laryngées ($p=0,83$).

III.4.1.3.2 Stade

Le stade tumoral était défini par la classification TNM UICC. Nous avons étudié la survie sans événement en fonction du T, du N, du M et du stade AJCC.

Ainsi, il était mis en évidence une meilleure survie pour les tumeurs de petites tailles (T1/T2), en effet celle-ci était de 84 % contre 65% à 18 mois pour les lésions plus volumineuses (T3/T4). Cependant, après deux ans de suivi, la survie était relativement stabilisée dans les deux groupes et les différences observées n'étaient pas significatives (**Figure 29**) ($p=0,32$).

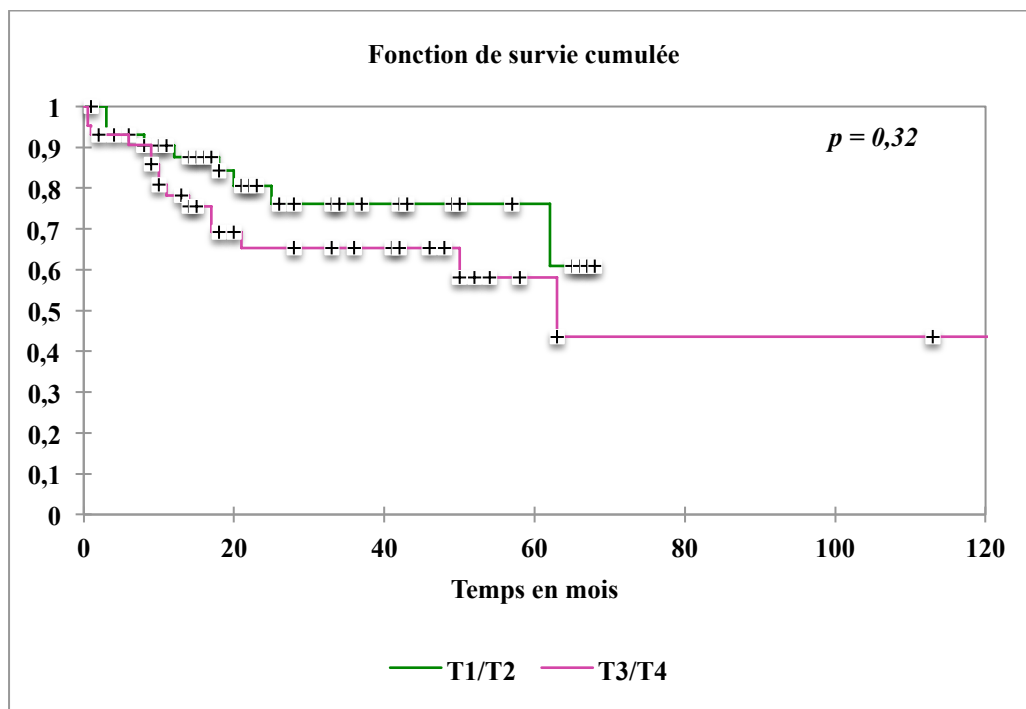


Figure 29 : Comparaison de la survie globale en fonction du volume tumoral (Test de Log Rank).

En ce qui concerne l'envahissement ganglionnaire, on retrouvait également, de façon significative ($p<0,0001$), une altération de la survie chez les patients présentant un envahissement ganglionnaire avéré histologiquement : celle-ci était de 36 % à 16 mois contre 84 % chez les patients N0. Et de façon assez logique, les patients métastatiques d'emblée

avaient également une survie globale moins bonne, avec aucun patient survivant après dix mois (**Figure 30**) ($p < 0,001$).

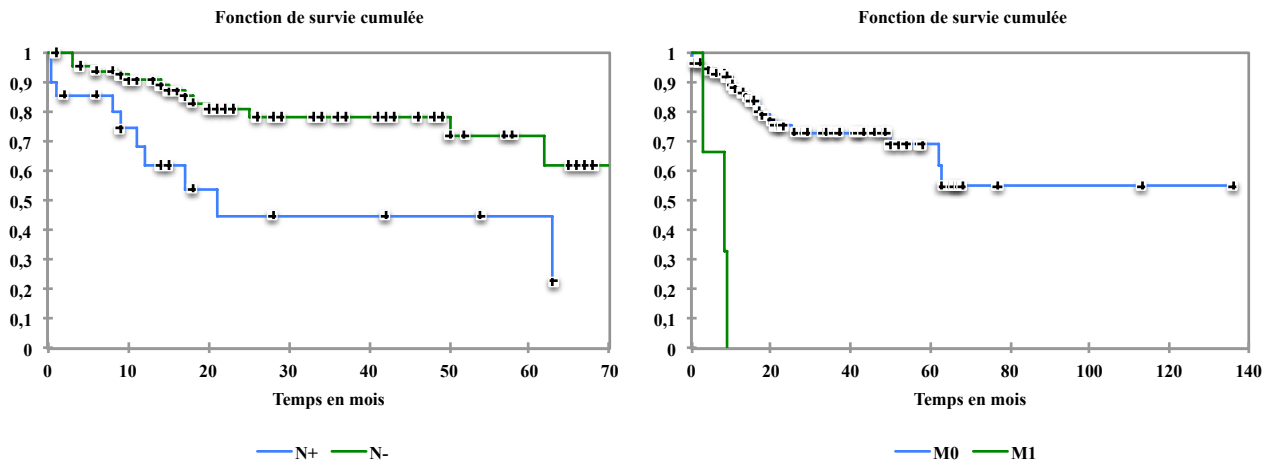


Figure 30 : Comparaison de la survie globale en fonction de l'envahissement ganglionnaire et métastatique (Test de Log Rank).

Enfin, les patients ayant un stade AJCC peu avancé (I/II) avaient également une meilleure survie sans événement puisque celle-ci était de 86% à 24 mois contre 61% dans le groupe des stades avancés (III/IV), cependant cette différence n'était pas significative ($p = 0,23$).

III.4.1.3.3 Histologie

Les patients ont été divisés en quatre groupes afin d'évaluer l'influence de l'histologie initiale sur la survie. Les carcinomes basaloïdes, à cellules fusiformes et adenosquameux sont des carcinomes épidermoïdes rares, les carcinomes adénoïdes kystiques et muco-épidermoïdes surviennent sur les glandes salivaires accessoires. Les carcinomes neuroendocrines et les chondrosarcomes forment chacun les autres groupes. Ainsi, on observait une meilleure survie pour les carcinomes sur glandes salivaires accessoires avec 93 % à 2 ans stable à 5 ans, et les chondrosarcomes (tous grades confondus) avec 89% à 2 ans et 83% à 5 ans, comparativement avec les carcinomes neuroendocrines avec 60 % à 2 ans et 44% à 5 ans, et les carcinomes épidermoïdes rares avec 60 % à 2 ans et 55 % à 5 ans. ($p = 0,026$) (**Figure 31**).

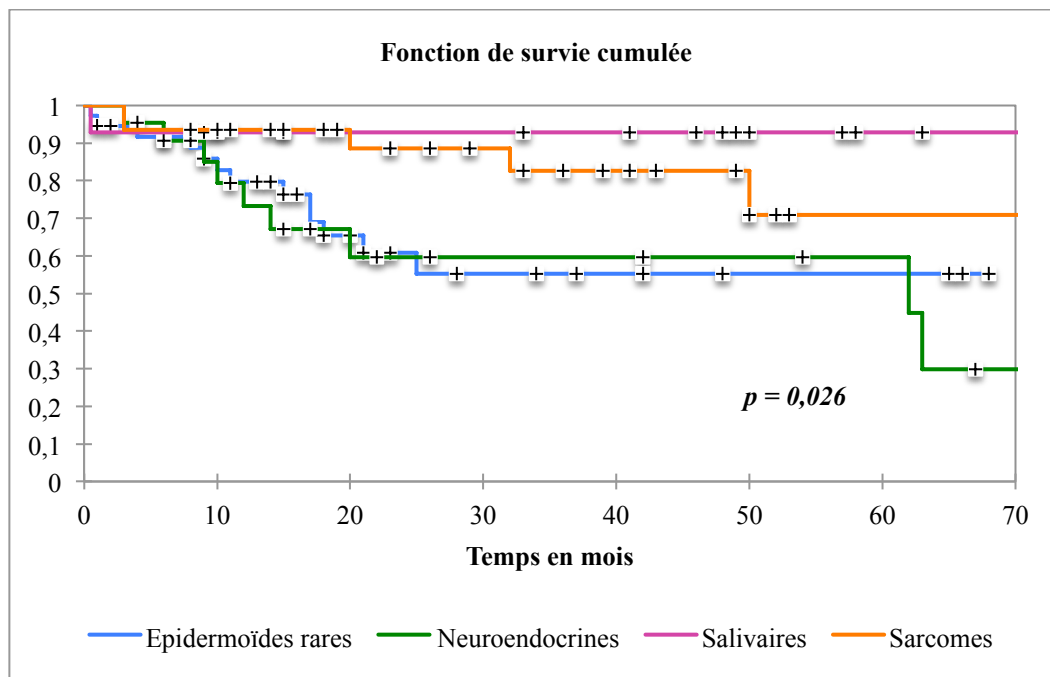


Figure 31 : Comparaison de la survie globale en fonction du type histologique (Test de Log Rank).

Il n'y avait pas dans cette série, de différence de survie sans événement entre les groupes histologiques ($p=0,10$).

III.4.1.4 Modalités thérapeutiques

Les principes du traitement étaient connus pour 103 patients ayant un suivi régulier. Le traitement reposait sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, le cas échéant celles-ci pouvaient être associées.

III.4.1.4.1 Chirurgie

72 patients ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale de la tumeur et 27 patients ont eu un curage ganglionnaire.

Dans le groupe des patients opérés, la probabilité de survie à 24 mois était de 84 % alors qu'elle n'était que de 44 % dans le groupe des non opérés, pour la même durée de suivi (**Figure 32**), cette différence était significative ($p<0,0001$).

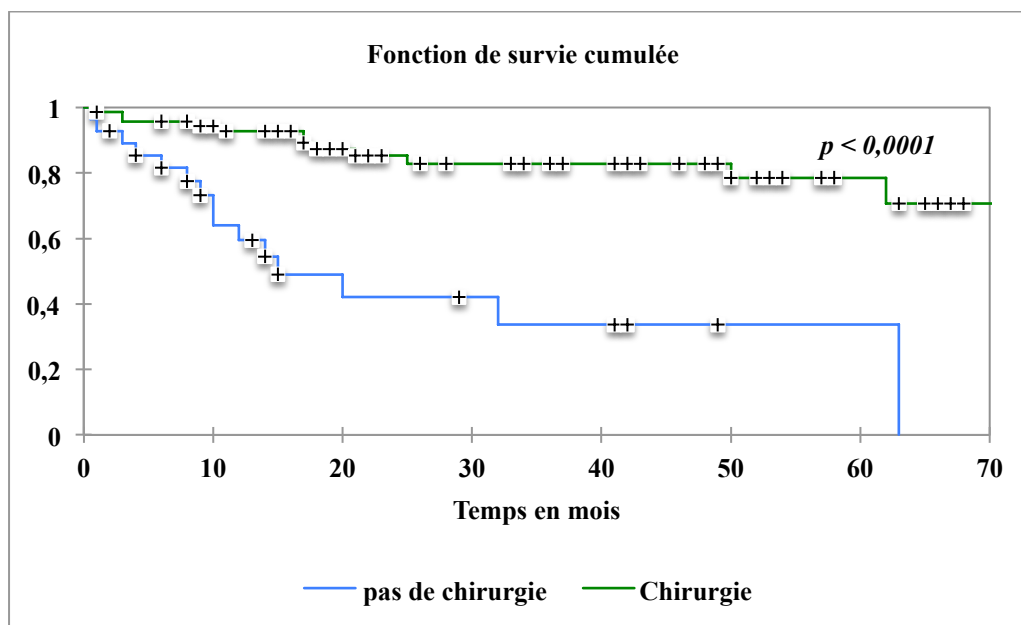


Figure 32 : Comparaison de la survie globale selon la réalisation d'une chirurgie (Test de Log Rank).

Cependant, la réalisation d'une chirurgie ganglionnaire à elle seule ne constituait pas un facteur pronostique de survie globale ou sans évènement puisque les deux groupes avaient une probabilité de survie comparable quelque soit la durée de suivi (**Figure 33**) ($p=0,73$).

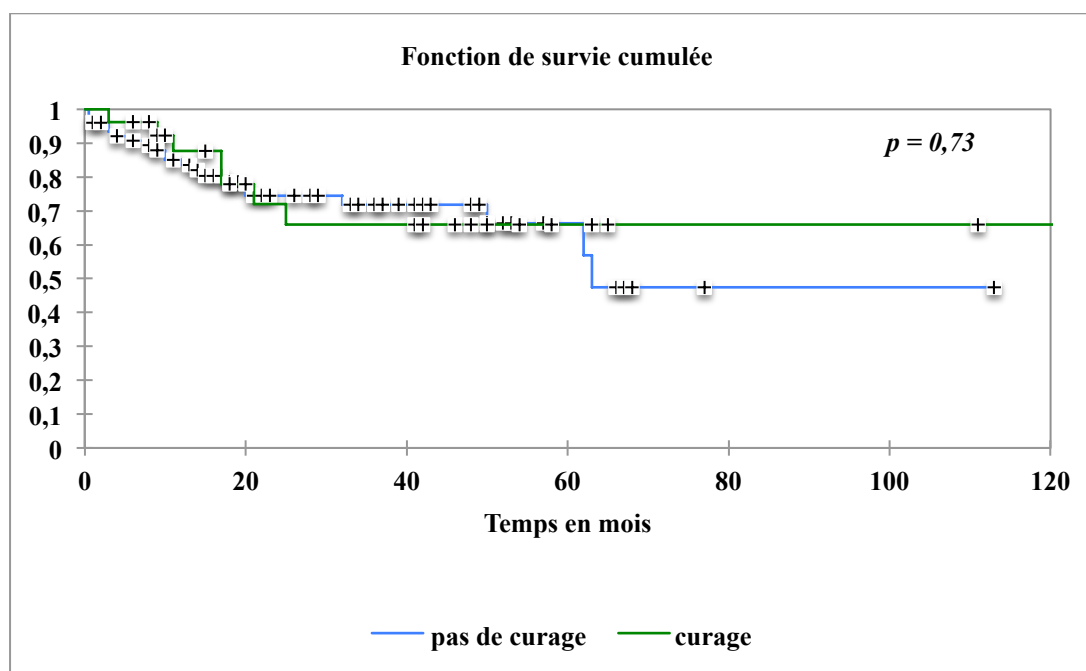


Figure 33 : Comparaison de la survie globale selon la réalisation d'une chirurgie ganglionnaire (Test de Log Rank).

Enfin la qualité de l'exérèse chirurgicale était également un facteur pronostique déterminant dans la probabilité de survie globale ($p=0,017$) et sans événement ($p=0,026$). En effet, en cas d'exérèse *in sano*, seulement trois décès étaient observés dans cette série, avec une survie à 24 mois de 90%, stable à 5 ans, en revanche lorsque l'exérèse était R1 ou douteuse la probabilité de survie sans événement chutait de 71 % à 24 mois pour 44 % à 5 ans (**Figure 34**).

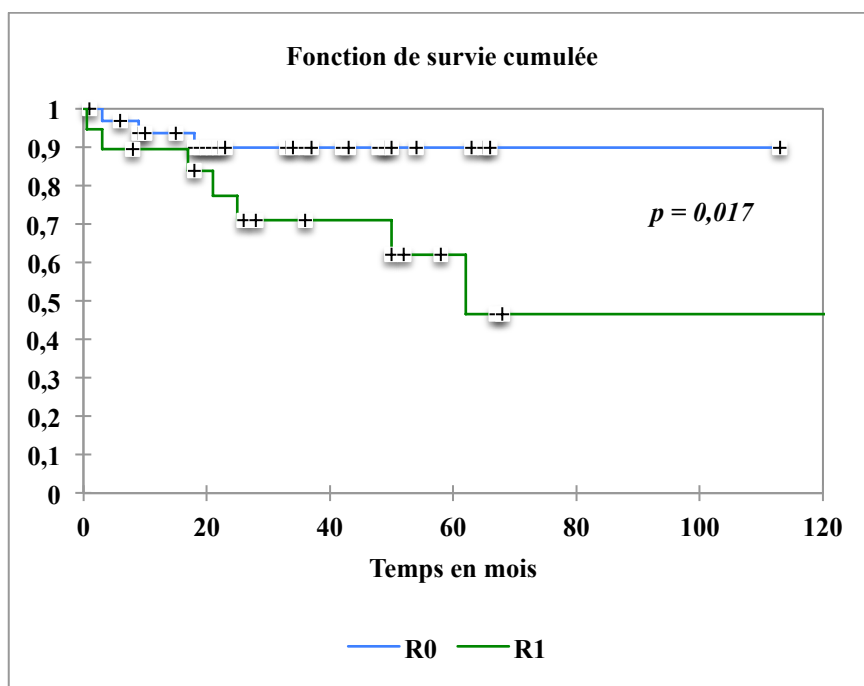


Figure 34 : Comparaison de la survie globale selon la qualité de l'exérèse (test de Log Rank).

III.4.1.4.2 Radiothérapie et chimiothérapie

28 patients ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie et 38 patients ont subi une radiothérapie externe.

Les survies globale ($p=0,9$) et sans événement ($p=0,98$) étaient comparables, quelque soit le délai de suivi, que les patients bénéficient d'une radiothérapie ou non (**Figure 35A**).

En revanche, on retrouvait une tendance ($p=0,23$) à une moins bonne survie globale et sans récurrence chez les patients recevant une chimiothérapie que chez les autres patients (**Figure 35B**).

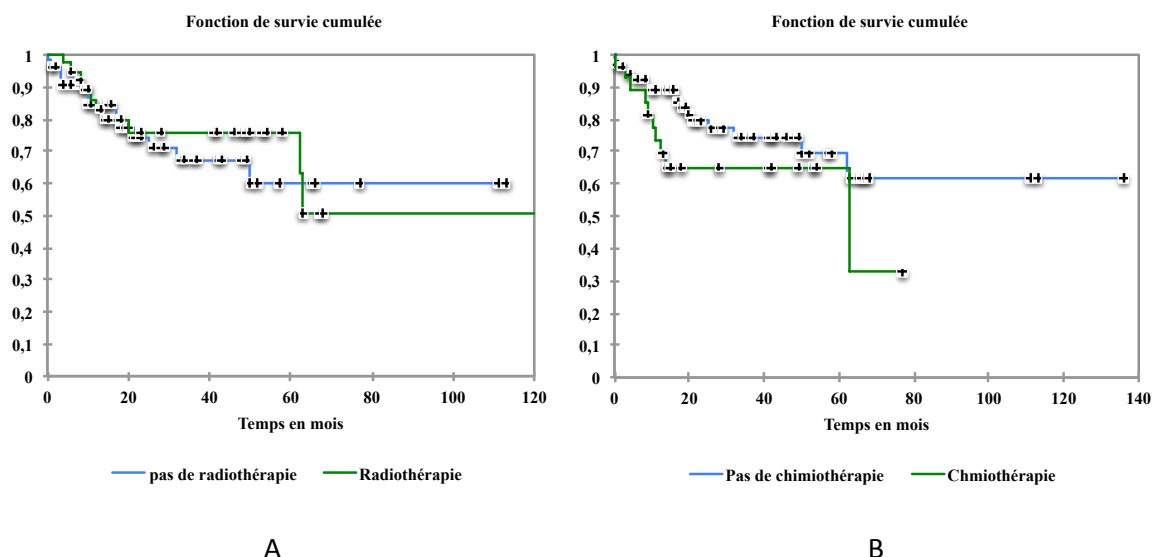


Figure 35 : Comparaison de la survie globale selon le traitement, radiothérapie (A) et chimiothérapie (B) (test de Log Rank).

Nous avons ensuite comparé la chirurgie en fonction des différentes modalités thérapeutiques retrouvées dans cette étude, les taux de survie moyens étaient les suivants :

- Chirurgie seule : 53,8 mois
- Chimiothérapie seule : 6 mois
- Radiothérapie externe seule (RTE) : 13 mois
- Radio-chimiothérapie : 43,5 mois
- Chirurgie et radio-chimiothérapie : 18 mois
- Chirurgie et radiothérapie externe : 58,3 mois
- Chirurgie et chimiothérapie : 15 mois

Ainsi, les patients traités par chimiothérapie seule ou radiothérapie seule avaient une survie globale moins bonne que les autres ($p < 0,0001$) puisqu'aucun survivant n'était retrouvé après 10 mois et 20 mois respectivement (**Figure 36**).

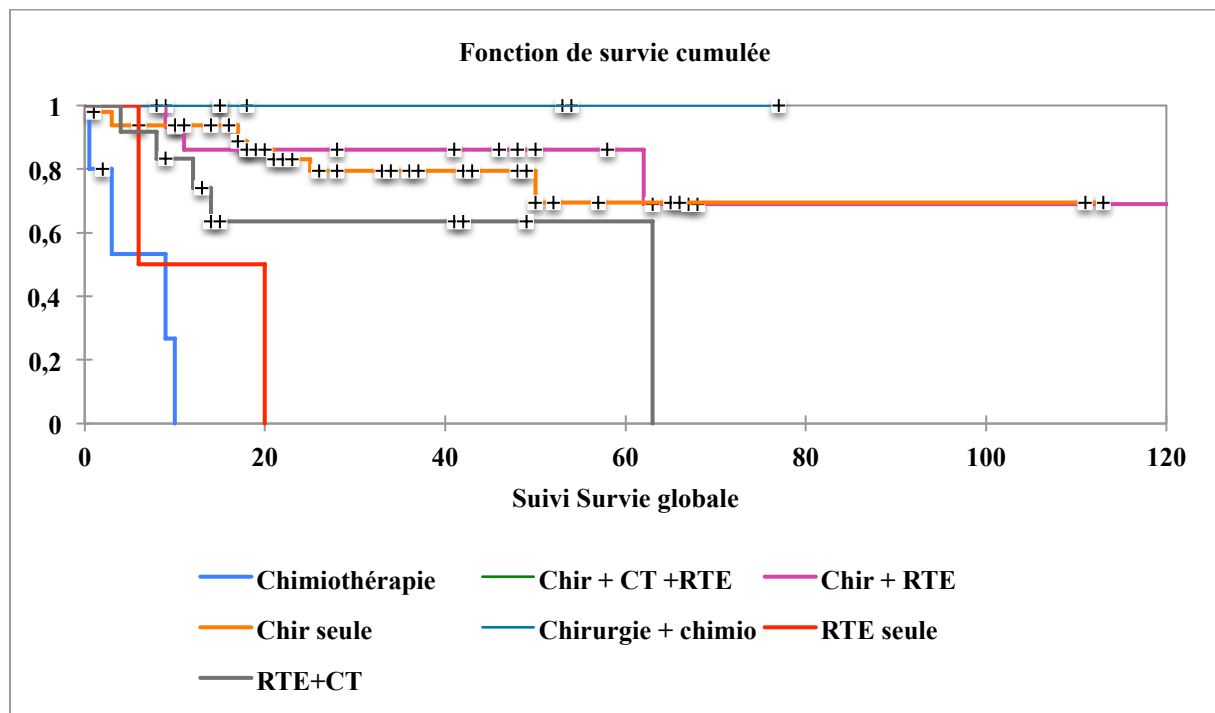


Figure 36 : Comparaison de la survie en fonction des modalités thérapeutiques (test de Log-Rank)

III.4.2 Analyse multivariée

L'analyse multivariée a été effectuée au moyen d'un modèle de Cox, afin d'intégrer des données qualitatives et quantitatives dans l'analyse de survie. Le seuil de significativité retenu était de 5%.

III.4.2.1 Survie Globale

Ainsi, les facteurs retenus pour cette analyse multivariée étaient :

- L'âge,
- Le score de Karnofsky,
- L'IMC,
- La consommation d'alcool,
- Le site primitif,
- L'histologie,
- Les stades N et M,
- La réalisation d'un traitement chirurgical,
- La qualité de l'exérèse.

Le modèle était globalement significatif au test de Wald ($p = 0,002$).

Les facteurs associés significativement à une meilleure survie en analyse multivariée étaient :

- L'âge ($p = 0,004$),
- Le score Karnofsky supérieur à 90% ($p = 0,001$),
- La non dénutrition ($p = 0,025$),
- Le site laryngé ($p = 0,001$),
- La possibilité de chirurgie ($p = 0,001$).

III.4.2.2 Survie sans évènement

Ainsi les facteurs retenus pour cette analyse multivariée étaient :

- L'âge,
- La consommation d'alcool et de tabac,
- Le site primitif,
- L'histologie,
- Le stade N,
- La réalisation d'un traitement chirurgical,
- La qualité de l'exérèse.

Le modèle était globalement significatif au test de Wald ($p < 0,0001$).

Les facteurs associés significativement à une meilleure survie en analyse multivariée étaient :

- L'âge ($p = 0,005$),
- Le site laryngé ($p = 0,0001$),
- La possibilité de chirurgie ($p = 0,012$),
- Une exérèse en marge R0 ($p = 0,06$).

IV. Discussion

En oncologie, la classification des tumeurs est un pilier du diagnostic et de la prise en charge. A la phase initiale de prise en charge du patient, ce classement est d'abord macroscopique, donc clinico-radiologique. Cependant, le diagnostic de cancer ne repose aujourd'hui que sur la preuve histologique de celui-ci.

Dans l'histoire de la médecine, une telle preuve fut apportée pour la première fois pour une tumeur laryngée en 1888. En effet, à la suite d'une trachéotomie en urgence sur l'empereur Frédéric III d'Allemagne pour une « laryngite grave avec périchondrite », celui-ci expectora alors des débris tissulaires, dont l'analyse histologique confirma la nature cancéreuse (22). Par la suite, les progrès de la microscopie et de l'immuno-histo-chimie ont mis en évidence que le type histologique classique dans les localisations pharyngo-laryngées est le carcinome épidermoïde.

La description d'autres phénotypes tumoraux du larynx et de l'hypopharynx est en revanche, apparue plus récemment dans la littérature. En effet, alors que le premier rapport de carcinome adénoïde kystique laryngé est retrouvé en 1947 (23), on constate une nette augmentation des publications concernant les tumeurs rares pharyngo-laryngées dans la deuxième moitié du XX^e siècle. Ainsi, pas moins de 28 histologies différentes ont été recensées depuis 1969 (24), la dernière mise en évidence étant l'adénocarcinome de type intestinal en 2014. Outre cette publication, on relevait six articles révélant chacun l'existence d'un type différent de sarcome, deux sur des lymphomes, cinq pour différentes tumeurs neuro endocrines, et enfin neuf pour des tumeurs malignes épithéliales.

Cependant, la limite principale, dans le cas des tumeurs rares du larynx ou de l'hypopharynx, est le faible nombre de cas rapportés dans chacune des publications. En effet, pour les études monocentriques, il s'agit avant tout de cas cliniques. Et lorsque des études multicentriques sont menées, elle portent sur une histologie en particulier, sur toute la sphère ORL, et en général assez peu de cas de localisations pharyngo-laryngées sont retrouvés. Il existe également une forte probabilité que l'incidence de ces lésions soit sous estimée, d'une part à cause de leur rareté qui rend plus difficile le diagnostique histologique, source d'erreurs, et d'autre part par l'absence de référencement systématique. C'est dans ce cadre que le travail du REFCOR doit permettre une amélioration de la prise en charge par le recensement national et l'analyse des données de sa base.

IV.1 Les sarcomes

Les sarcomes de la sphère ORL ne représentent que 1% de l'ensemble des sarcomes (2) et une cinquantaine de sous-types histologiques sont répertoriés à ce jour pour cette seule région (11). Certains facteurs sont reconnus comme prédisposant à la survenue de sarcomes des tissus mous, soit innés comme le syndrome de Li Fraumeni ou la neurofibromatose de type 1 (25), soit acquis avec les sarcomes radio-induits (26–29). Cependant, pour le chondrosarcome, aucun facteur de risque n'est à ce jour identifié, même si des anomalies moléculaires sont parfois retrouvées comme les mutations des gènes IDH1 et 2 (30).

Au niveau pharyngo-laryngé, le type le plus fréquemment retrouvé est le chondrosarcome, qui se localise électivement au cricoïde (dans 50 à 75% des cas). Il existe également des formes à point de départ thyroïdien dans 11,5 à 25% des cas, les localisations épiglottiques sont les plus rares (21,31).

Dans notre série, les patients atteints de sarcomes représentent près d'un tiers de la population et en accord avec les données de la littérature, le chondrosarcome est l'histologie dominante, avec 30 patients. Quel que soit le type tumoral, aucun antécédent d'irradiation cervicale ou de pathologie génétique reconnue comme facteur de risque de carcinogénèse n'étaient retrouvés parmi ces patients. De même, l'intoxication tabagique habituellement retrouvée chez les patients atteints de cancer laryngé (32) était moins fréquente et en moyenne moins importante. Compte tenu de l'extrême variabilité des données épidémiologiques, histologiques et de pronostic de ces tumeurs, ne seront discutés que les résultats en rapport avec le chondrosarcome.

Dans la base de données du REFCOR, la localisation tumorale est moins précise que dans la littérature, en effet le siège est soit laryngé avec précision de l'étage, soit au niveau de l'hypopharynx. Ainsi, il est étonnant de ne retrouver dans notre série que quatre patients dont la tumeur primitive était hypopharyngée. Il s'agissait probablement de tumeurs dont le point de départ était le cartilage thyroïde, et biopsiées au niveau du sinus piriforme cartilagineux.

Les caractéristiques cliniques des patients de cette étude ne diffèrent en rien de celles retrouvées dans la littérature, ainsi on notait une prédominance masculine avec un sex-ratio de 4:1, et l'âge moyen au diagnostic était de 64,7 +/- 10,7 ans (21,30,33–35). Par ailleurs, Dubal et al. (34) ont retrouvé, dans la population nord américaine, l'existence de facteurs ethniques

dans la survenue de cette tumeur : en effet 137 patients sur 143 étudiés étaient caucasiens, cette différence de répartition était significative par rapport aux autres histologies.

Concernant les données tumorales, alors que tous les stades T sont retrouvés sans différence significative de fréquence, l'atteinte ganglionnaire est exceptionnelle, voire absente (21,30,34,35) ; les métastases à distance sont possibles mais peu habituelles aussi bien au diagnostic qu'au cours du suivi (34). Par ailleurs, ces tumeurs sont en majorité de bas grade histologique, ceci pose le problème de la qualité de la biopsie pour le diagnostic histologique, entre chondrome et chondrosarcome de bas grade, qui n'est pas toujours aisé (21). Pour cette raison, le diagnostic de chondrome ne peut être porté que sur une pièce d'exérèse complète (11). Dans notre série, seuls des grades 1 et 2 étaient retrouvés, avec une prédominance pour les bas grades qui représentaient 62% des cas. De plus, aucun patient ne présentait d'envahissement ganglionnaire et un seul patient était métastatique au diagnostic.

La chirurgie est le pilier central du traitement de toute lésion sarcomateuse, l'exérèse devant être classiquement effectuée « au large ». Les recommandations du REFCOR proposent dans le cadre de tout sarcome des VADS, et lorsqu'elle est possible, une exérèse tumorale avec des marges de 2 cm, sans traitement des aires ganglionnaires en l'absence d'adénopathie clinique. Dans le cas que nous étudions, la radiothérapie et parfois chimiothérapie sont utilisées davantage comme traitement adjuvant à la chirurgie, et réservées aux formes agressives, aux récurrences et aux cas non opérables et/ou métastatiques (33,34,36).

Plusieurs contraintes apparaissent dans le cas du chondrosarcome laryngé. Premièrement, le point de départ cricoïdien dans presque 3/4 des cas rend impossible la réalisation de toute chirurgie partielle du larynx qui nécessite la conservation de ce dernier et imposerait donc une chirurgie radicale d'emblée et ce, indépendamment du volume tumoral. Cependant pour cette histologie, plusieurs auteurs s'accordent sur la possibilité d'effectuer un geste conservateur s'il permet en plus d'une exérèse complète de conserver au moins 50% du chapon cricoïdien (21,37). Deuxièmement, dans une revue de 592 cas, Chin et al (21) retrouvent une durée moyenne de 28,1 mois, entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation, suggérant une prolifération tumorale lente pour beaucoup de patients et ouvrant ainsi la réflexion sur la surveillance radio-clinique. Enfin, bien que la chirurgie reste le traitement de référence, aucune intervention n'a fait la preuve de sa supériorité aussi bien sur la survie globale que pour la survie sans récurrence (21,33,34).

Ainsi, la laryngectomie totale ne devrait concerner que les patients avec une volumineuse tumeur empêchant la conservation de la fonction laryngée, les récurrences locales et les formes anaplasiques (21,30,33–35,37,38). Par ailleurs, l'envahissement ganglionnaire, quasi

inexistant dans cette pathologie, justifie l'absence de réalisation d'un curage ganglionnaire dans la plupart des cas.

La survie globale des patients atteints de chondrosarcomes du larynx est bonne, avec une survie supérieure à 80% à 5 ans, celle-ci est nettement supérieure à celle des autres histologies (34). Le pronostic est dominé par le risque de récurrence locale et plus rarement métastatique. En effet, alors que les récurrences locales sont rapportées dans 16 à 50 % des cas dans la littérature (21,33,34,38), les métastases, elles, ne correspondent qu'à moins de 10% des récurrences (30,39). Notre série est représentative de la littérature sur l'ensemble de ces données avec 19% de récurrences locales et aucune récurrence métastatique, de plus la survie globale était bonne avec 88% à 2 ans et 71% à 5 ans. Cependant, avec seulement deux décès observés dans le groupe chondrosarcomes et cinq récurrences locales, aucun facteur pronostique n'a pu être mis en évidence pour cette histologie.

Plusieurs facteurs susceptibles d'influencer la survie globale et sans récurrence ont été évoqués : le traitement, le grading histologique, le sous-type de chondrosarcome, le stade TNM ou la localisation primitive. Aucun de ces facteurs ne semble modifier l'espérance de vie des patients, à l'exception du sous-type myxoïde dans l'étude de Thompson et al. (21,33). Bien qu'il soit communément admis que pour les tumeurs sarcomateuses, la chirurgie d'exérèse améliore significativement le pronostic, il apparaît donc que le chondrosarcome laryngé soit une entité à considérer à part.

IV.2 Les carcinomes salivaires

Le développement de lésion cancéreuse au niveau des glandes salivaires accessoires est peu fréquent, ne représentant que 10 à 20% de l'ensemble des cancers salivaires (11,40–42). Les types histologiques les plus représentés sont le carcinome adénoïde kystique et le carcinome muco-épidermoïde (11,40,42–44). La localisation pharyngo-laryngée est rare, moins de 1% des cas toutes histologies confondues (45,46) et ne représentant que 1,5 à 5 % des patients dans les séries consacrées aux tumeurs des glandes salivaires accessoires (40,47–49). A cause de cette rareté, il n'existe pas de recommandations spécifiques du REFCOR pour ces tumeurs dans les localisations aux VADS.

Nassar et al. ont montré qu'au niveau laryngé, la répartition des glandes salivaires accessoires est décroissante depuis la région supra-glottique vers la trachée (50), cependant le site tumoral primitif est dépendant du type histologique. Ainsi, la région sous glottique est le site de

prédilection des carcinomes adénoïdes kystiques (41,45,51,52), alors que pour les carcinomes muco-épidermoïdes, le développement se fait surtout au niveau sus-glottique (53,54). Cette tendance était retrouvée parmi nos patients atteints de carcinomes adénoïdes kystiques, avec une localisation sous glottique pour 50% d'entre eux.

Alors que l'âge moyen de survenue des cancers pharyngo-laryngés, se situe plutôt dans la sixième décennie, les patients atteints d'un carcinome salivaire sont plus jeunes avec un âge moyen dans notre étude de 53,2 ans et dans la littérature (43,52,55–57). Par ailleurs, la parité hommes/femmes est fréquemment retrouvée allant même jusqu'à la prédominance féminine (40,47,52,55). Néanmoins aucun facteur de risque pour ces formes histologiques n'est à ce jour mis en évidence (45,51).

Dans cette série, les tumeurs étaient volumineuses, en effet il s'agissait de T3/T4 pour 67% des cas, les stades T4 représentant à eux seuls 46% des patients. Ceci s'explique par une prédominance des carcinomes adénoïdes kystiques, et donc par l'atteinte sous glottique. En effet, pour ce site, 70% des tumeurs étaient classées T3 ou T4 toutes histologies confondues. Ces données sont supérieures à celle de la littérature, et probablement liées à la petite taille de l'effectif comparativement à d'autres séries (52).

Par ailleurs, seuls trois patients avaient une ou plusieurs adénopathies cliniques au diagnostic, et bien que tous les patients traités par chirurgie, sauf deux, aient bénéficié d'un curage ganglionnaire, seuls ceux qui étaient N+ cliniquement avaient un envahissement ganglionnaire avéré histologiquement. Ce dernier est peu fréquent dans les carcinomes des glandes salivaires accessoires, et retrouvé dans seulement 10 à 20% des cas (41,45,52,56,58,59), et le risque de récurrence ganglionnaire est très faible, ainsi plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que le traitement chirurgical des aires ganglionnaires ne doit être réservé qu'aux patients N+ cliniques, quelque soit le T, afin d'améliorer le contrôle local de la maladie (45,46,59,60). Notre série illustre bien ces derniers propos, puisque le seul patient N+ au diagnostic n'ayant pas eu de curage a présenté une récurrence locale dans l'année suivant le traitement, malgré la radiothérapie externe.

Dans une récente revue de littérature, Coca-Pelaz et al. ont montré que dans le cas des carcinomes adénoïdes kystiques pharyngo-laryngés, l'envahissement ganglionnaire est faible (15,4%), les métastases occultes sont quasi inexistantes, les récurrences ganglionnaires anecdotiques, et ils nécessitent presque toujours un traitement complémentaire par radiothérapie (59) ; ainsi, la réalisation systématique d'un curage ganglionnaire apparaît donc superflue chez les patients N0 au diagnostic. En revanche, pour les carcinomes muco-épidermoïdes de haut grade de malignité, celui-ci reste nécessaire quelque soit le statut

ganglionnaire (58). Nos données sont en accord avec la littérature sur un point : aucun des patients N0 clinique ayant eu un curage n'avait d'envahissement ganglionnaire en histologie.

Le traitement de référence de ces tumeurs reste la chirurgie lorsqu'elle est réalisable. En effet, seul ce traitement a fait preuve de son efficacité en terme de survie globale et sans récurrence pour ces tumeurs salivaires (40,52,58).

Cependant, un traitement adjuvant par radiothérapie est justifié dans le cas des carcinomes adénoïdes kystiques en raison des infiltrations sous-muqueuses et péri-nerveuses responsables d'exérèses incomplètes (R1) dans près de la moitié des cas (51,59). Ainsi la radiothérapie permet d'augmenter le contrôle loco-régional de la maladie (40,49,51,52,59), pour autant elle ne permet pas d'améliorer la survie globale et/ou sans récurrence à distance. La chimiothérapie peut être utilisée seule ou en adjuvant des traitements, dans les formes métastatiques ou à haut grade de malignité (58). Dans notre série, 12 patients sur 14 ont été opérés, suivi d'une radiothérapie externe pour tous les patients atteints de CAK. Les deux patients restant ont eu une radio-chimiothérapie permettant une rémission pour l'un, cependant l'autre a développé précocement une récurrence métastatique.

Les métastases de carcinomes adénoïdes kystiques apparaissent tardivement dans le suivi, souvent après plus de cinq ans, indépendamment du traitement local initial (57) et il n'est pas rare d'observer des patients survivant plusieurs années malgré ces métastases (61). Compte tenu de cette évolution, certains auteurs considèrent le contrôle local et le contrôle à distance de cette pathologie comme deux entités distinctes justifiant l'exérèse chirurgicale du site primitif alors que le patient est d'emblée métastatique (57). Ces considérations sont particulièrement intéressantes dans la localisation pharyngo-laryngée, puisque l'atteinte locale peut engager le pronostic vital à court terme, contrairement aux métastases. Ainsi la réalisation d'une laryngectomie totale ou partielle permettrait d'améliorer la qualité de vie de ces patients tout traitant l'obstruction des voies aériennes.

Compte tenu de leur rareté, il existe assez peu de séries évaluant les facteurs pronostiques de survie des carcinomes salivaires dans la localisation pharyngo-laryngée. Dans une étude de 229 patients atteints de carcinomes salivaires laryngés, Baddour et al. ont montré que ce site serait de moins bon pronostic que les autres localisations de la sphère ORL (40). Néanmoins les survies globale et sans récurrence à moins de cinq ans, sont meilleures que pour les autres carcinomes dans cette localisation (52), ce que nous retrouvons également dans notre série. Par ailleurs, les autres facteurs pronostiques identifiés sont communs aux autres localisations. Pour le contrôle local, les gros volumes tumoraux, l'envahissement ganglionnaire, l'infiltration péri-nerveuse, l'absence de chirurgie et de radiothérapie sont associés à des

récidives plus importantes (40,47,49,52). Concernant la survie globale à cinq et dix ans, celle-ci est meilleure en l'absence d'infiltrations péri-nerveuses et pour les petites tumeurs (49,52). Il en est de même pour la survie sans métastase avec en plus un gain de survie pour les patients opérés selon Dubal et al. (52). Le réseau REFCOR étant jeune, le délai de suivi paraît encore insuffisant, dans ces histologies, pour observer suffisamment d'évènements et établir des facteurs pronostiques. En effet dans notre série, pour cette histologie, seuls deux patients avaient un délai de suivi supérieur à cinq ans.

IV.3 Les carcinomes neuroendocrines

Il existe deux groupes de tumeurs neuroendocrines : les paragangliomes dont l'origine embryologique se situe au niveau des crêtes neurales alors que les carcinomes neuroendocrines dérivent de cellules épithéliales pluripotentes (13). En 2006, l'OMS a édité la dernière classification concernant les carcinomes neuroendocrines pharyngo-laryngés, définissant trois sous-types de degrés de malignité croissants : carcinoïde typique, carcinoïde atypique et neuroendocrine à petites cellules (11). Elle repose sur des différences architecturales histologiques, cytologiques, immuno-histo-chimiques et de pronostic. Néanmoins, cette classification reste source de controverses, plusieurs auteurs continuant de proposer des variantes (13,62,63), il est donc important d'être familiarisé avec les dénominations les plus utilisées en pratique courante (13). Ainsi le carcinome neuroendocrine à grandes cellules est, à ce jour, pour l'OMS, regroupé avec les tumeurs carcinoïdes atypiques alors que certains auteurs souhaitent une individualisation de ce sous-type (62). Tenant compte de ces désaccords, nous nous sommes cependant référés à la classification OMS, car celle-ci est aujourd'hui la référence anatomo-pathologique universelle (11).

Au niveau pharyngo-laryngé, les tumeurs carcinoïdes atypiques sont les plus fréquentes, représentant un peu plus de la moitié des cas recensés dans la littérature, suivi par les carcinomes neuroendocrines à petites cellules avec un quart des cas (64), les tumeurs carcinoïdes typiques étant les plus rares (14). Ainsi cette tendance était observée parmi nos patients, cependant la proportion de tumeurs carcinoïdes typiques est plus élevée, cette différence s'explique par l'absence de paragangliomes dans notre série, ces derniers correspondant à 12% des patients atteints de tumeurs neuroendocrines dans la littérature (13). Concernant les patients atteints, il n'existe pas de différence majeure entre les trois sous-types précédemment décrits, et il apparaît que les lésions surviennent le plus souvent entre 60 et 70

ans, touchent préférentiellement les hommes, et qu'un tabagisme est fréquemment retrouvé (13,65). De plus, on observe que ces lésions ont un tropisme privilégié pour la région sus-glottique puisque cette localisation est touchée dans 57,9 à 95,5 % des cas (9,13,65,66). Sur les aspects épidémiologiques, nos données sont en accords avec la littérature avec une moyenne d'âge de 63,4 ans, un sex-ratio homme/femme de 2 :1 et un tabagisme pour 64% des patients. La région sus-glottique était la plus souvent envahie, avec près de 40 % des cas. Néanmoins ces chiffres sont en dessous de ceux observés dans la littérature et probablement dus à la présence de tumeurs hypopharyngées chez certains de nos patients, alors que cette localisation est peu rapportée par ailleurs.

Dans le cadre des tumeurs neuroendocrines, le stade tumoral est dominé par l'envahissement ganglionnaire et le risque métastatique à distance. Aussi, le stade T de la classification UICC apparaît peu dans la littérature, et l'évaluation tumorale se fait d'avantage sur le stade global de l'AJCC intégrant les métastases locales et à distance (65). Dans notre étude l'envahissement ganglionnaire était de 20% pour les tumeurs carcinoïdes typiques, 30% pour les atypiques et 90% pour les carcinomes neuroendocrines à petites cellules ; le seul patient métastatique faisait également partie de ce groupe. Ainsi pour ces derniers, à l'exception d'un patient, toutes les lésions étaient classées stade III ou IV. Ces observations sont fréquentes, en effet compte tenu du haut grade de malignité des carcinomes à petites cellules, le risque métastatique est très élevé dans les tumeurs carcinoïdes atypiques, voir quasi constant pour les carcinomes neuroendocrines à petites cellules (13,65,67).

Pour les tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques, le traitement repose avant tout sur la chirurgie tumorale (9,13,14,64,65,67–69). Le curage ganglionnaire est recommandé quel que soit le statut ganglionnaire pour les tumeurs carcinoïdes atypiques, à cause du risque élevé de métastases et uniquement en présence d'adénopathie clinique pour les tumeurs carcinoïdes typiques (65,67). Compte tenu de la fréquence des localisations supra-glottiques, la chirurgie laryngée partielle est une option envisageable si le stade tumoral et l'état général du patient le permettent (68). En revanche, les carcinomes neuroendocrines à petites cellules, sont à considérer d'emblée comme une pathologie diffuse et ce même en l'absence de métastase au moment du diagnostic. Pour cette raison le traitement chirurgical n'a pas sa place dans l'arsenal thérapeutique, qui repose sur la chimiothérapie et la radiothérapie cervicale (9,13,64–66,68,70,71). Dans notre série, le traitement chirurgical était effectivement privilégié pour les tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques et pour les autres formes, la radio-chimiothérapie était le traitement le plus pratiqué. Il est cependant étonnant de voir que ce dernier traitement n'était pas systématique pour toutes les formes à petites cellules. Trois

patients on été opérés, avec une radio-chimiothérapie post opératoire pour un seul d'entre eux, et un patient à eu une radiothérapie exclusive. Ces cas correspondaient à des lésions de petites tailles ce qui pourrait expliquer le recours à la chirurgie dans un premier temps, bien qu'il ne soit pas recommandé (67,69).

La survie globale et sans récurrence de ces tumeurs est nettement moins bonne que celles des autres histologies laryngées, dans notre étude et dans la littérature. Ceci s'explique en grande partie par le taux élevé de métastases dans toutes les formes de carcinome neuroendocrine. Ainsi, les données de la littérature montrent des taux 36 à 50 % de survie à cinq ans pour les tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques (69,72,73) et généralement moins de 10% de survie à cinq ans pour les carcinomes neuroendocrines à petites cellules (14,69,71), faisant de cette forme, l'histologie la plus létale au niveau du larynx (69). Par ailleurs le site pharyngo-laryngé serait l'un des plus péjoratif en terme de survie globale toutes localisations confondues dans l'étude de Soga et al. (72).

IV.4 Les carcinomes épidermoïdes rares

Dans notre étude, il était retrouvé quatre types histologiques considérés comme des carcinomes épidermoïdes rares : le carcinome verruqueux, le carcinome basaloïde, le carcinome adénoquameux et le carcinome à cellules fusiformes. Ces formes représentent, selon les séries, de 0,5 à 10 % des carcinomes pharyngo-laryngés (68,74,75). Elles se différencient du carcinome épidermoïde classique, soit par la présence d'une double population cellulaire, avec dans tous les cas un contingent de cellules malpighiennes, pour les carcinomes à cellules fusiformes, basaloïdes, et adénoquameux, soit par son architecture et des caractéristiques cellulaires particulières pour le carcinome verruqueux (11).

En raison de ces données morphologiques, ces tumeurs partagent un certain nombre de points communs avec le carcinome épidermoïde classique. Ainsi leur pathogénie serait associée à l'intoxication éthylo-tabagique chronique et/ou à l'infection chronique par le Papilloma Virus (HPV) (76,77) et elles surviennent plus fréquemment chez l'homme après 60 ans (78–83). En conséquence, leur prise en charge est assez voisine et ces tumeurs divergent avant tout par leur pronostic.

La localisation pharyngo-laryngée est la plus commune pour les carcinomes à cellules fusiformes, et adénoquameux (78,80) et c'est la deuxième plus fréquente pour les carcinomes verruqueux et basaloïdes, après la cavité orale (81) et l'oropharynx (83) respectivement. Plus

spécialement pour le larynx, les régions supra-glottiques et glottiques sont les sièges d'atteinte initiale de prédilection, avec 88 à 98 % des cas selon les séries (74,77–80,83) quelle que soit l'histologie. On note cependant plus de localisations supra-glottiques pour les carcinomes adénoquameux et basaloïdes (78,83). Ces tendances étaient également observées parmi nos patients, avec 86% de localisations glotto-sus-glottiques pour les localisations laryngées, et 86% d'atteintes supra-glottiques pour les carcinomes basaloïdes et adénoquameux. Ainsi, par leur localisation, ces tumeurs se manifestent rapidement sur le plan clinique et sont fréquemment mises en évidence à des stades précoces localement.

L'envahissement ganglionnaire est très rare et considéré par la plupart des auteurs comme inexistant dans le carcinome verruqueux, il en est de même pour les métastases (74,76,77,84). Ainsi la présence de ces derniers doit faire soit remettre en cause le diagnostic de carcinome verruqueux, soit faire rechercher l'association avec un autre contingent tumoral, le plus souvent de type malpighien. Les carcinomes basaloïdes et adénoquameux semblent être les formes les plus agressives, tant localement qu'à distance, avec un envahissement ganglionnaire au diagnostic chez 50 à 75% des patients et des métastases pour 6,5 à 12% d'entre eux (78,82,83,85,86). Plusieurs auteurs recommandent donc la réalisation systématique d'un TEP-TDM lors du bilan initial de patients atteints de carcinomes à cellules fusiformes et basaloïdes (87,88).

La chirurgie est le pilier principal du traitement pour ces formes rares, permettant d'assurer le contrôle local et à distance dans la majorité des cas. Les carcinomes basaloïdes et adénoquameux ayant un risque élevé de dissémination tumorale locorégionale et à distance (78,86), le traitement des aires ganglionnaires doit être systématiquement associé. Compte tenu de l'évolution naturelle des carcinomes verruqueux, le traitement chirurgical ne devrait porter que sur la tumeur primitive sans besoin de traitement complémentaire (77,81). Ce dogme est remis en cause par plusieurs auteurs, qui proposent la radio-chimiothérapie dans les mêmes indications que pour les autres formes rares : chez les patients âgés, pour les volumineuses tumeurs ou en cas de refus de la chirurgie (74,84) ; pour les autres patients la chirurgie seule reste le gold standard. La radiothérapie post-opératoire, envisagée pour les formes plus agressives, ne semble pas améliorer la survie globale et sans récurrence, et le contrôle local de façon significative, contrairement à la chirurgie (79,83,86).

Notre étude a montré que ces carcinomes épidermoïdes rares avaient une survie globale moins bonne que les autres formes à l'exception des tumeurs neuroendocrines. Ces résultats doivent être tempérés cependant puisque dans le sous-groupe des carcinomes verruqueux, un seul décès sur onze était observé au cours du suivi, en faveur d'un pronostic plus favorable

conformément à la littérature (74,77,81). De plus, bien que considérée comme une forme plus agressive, Gerry et al. ont montré que le carcinome à cellules fusiformes serait de meilleur pronostic dans sa localisation laryngée et que le risque de dissémination serait plus faible que pour le carcinome épidermoïde classique (80). Néanmoins les carcinomes adénosquameux et basaloïdes restent des formes très agressives avec des médianes de survie globale de 2 à 3 ans (78,83).

IV.5 Limites de l'étude

La limite principale de cette étude est le manque d'exhaustivité des données. En effet bien que les inclusions de cas soient réalisées de manière prospective, les données épidémiologiques n'étaient renseignées que pour 87% des cas, les données de traitement pour 79 % des cas. Il en va de même pour les données de suivi des patients qui n'étaient renseignées que pour 69% des cas et ce malgré les relances effectuées directement auprès des centres régionaux.

Il est possible qu'en raison de la rareté de ces tumeurs, le traitement initial soit effectué en centre référent mais que le suivi soit réalisé à proximité du domicile du patient, expliquant la perte de vue pour le réseau de ces patients. L'autre hypothèse serait le non-remplissage de la base de données au fur et à mesure du suivi.

L'autre limite, inhérente à la base de données du REFCOR, est l'impossibilité de comparer, par une étude cas-témoins, ces résultats avec ceux des carcinomes épidermoïdes classiques puisque par définition ils sont exclus du réseau.

Enfin, à cause du développement récent de ce réseau et de sa base de données, le suivi ne dépasse pas six ans au maximum à l'heure actuelle, ce qui limite encore le nombre de patients inclus et leur suivi. Il sera donc intéressant de renouveler une étude similaire dans 5 à 10 ans.

A titre de comparaison, le registre américain SEER collige des données depuis 1973 sans sélection de pathologie et permet de comparer les tumeurs rares aux histologies plus classiques sur de très larges cohortes (34,52,78,79).

V. Conclusion

Les tumeurs rares du larynx et de l'hypopharynx représentent moins de 1% des cancers. Le traitement repose avant tout sur la chirurgie du site tumoral primitif, le curage ganglionnaire pouvant être discuté selon les histologies.

Le chondrosarcome de bas grade et les carcinomes sur glandes salivaires accessoires sont les formes ayant le meilleur pronostic, et peuvent donc bénéficier d'adaptations thérapeutiques spécifiques qui nécessitent le recours à des centres de compétence dans ce domaine.

Le réseau REFCOR est encore jeune, et nécessite une coopération de l'ensemble de ses centres référents afin d'améliorer le recueil de ces données tumorales et de pouvoir réaliser des études sur de plus larges cohortes de patients.

VI. Bibliographie

1. Périé S, Meyers M, Mazzaschi O, De Crouy Chanel O, Baujat B, Lacau St Guily J. [Epidemiology and anatomy of head and neck cancers]. *Bull Cancer (Paris)*. 2014 May 1;101(5):404–10.
2. Baujat B, Thariat J, Baglin AC, Costes V, Testelin S, Reyt É, et al. Cancers ORL rares et REFCOR, Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares. *Bull Cancer (Paris)*. 2014 May;101(5):411–23.
3. Hashibe M, Brennan P, Chuang S-C, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2009 Feb;18(2):541–50.
4. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control CCC*. 2002 Dec;13(10):957–64.
5. Ferlito A, Thompson LDR, Cardesa A, Gnepp DR, Devaney KO, Rodrigo JP, et al. The importance of histological types for treatment and prognosis in laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Feb;270(2):401–3.
6. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med*. 1991 Jun 13;324(24):1685–90.
7. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sakhmoud 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 Jul 3;88(13):890–9.
8. INCa. Réseaux nationaux pour cancers rares de l'adulte, appui à la décision. 2015 Avril;
9. Zhu Y, Gao L, Meng Y, Diao W, Zhu X, Li G, et al. Laryngeal Neuroendocrine Carcinomas: A Retrospective Study of 14 Cases. *BioMed Res Int BioMed Res Int*. 2015 Jul 15;2015, 2015:e832194.
10. Goldman NC, Hood CI, Singleton GT. Carcinoid of the Larynx. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1969 Jul 1;90(1):64–7.
11. Thompson L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. *Ear Nose Throat J*. 2006 Feb;85(2):74.

12. Lewis JS, Ferlito A, Gnepp DR, Rinaldo A, Devaney KO, Silver CE, et al. Terminology and classification of neuroendocrine neoplasms of the larynx. *The Laryngoscope*. 2011 Jun;121(6):1187–93.
13. Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: Advances in identification, understanding, and management. *Oral Oncol*. 2006 Sep;42(8):770–88.
14. Soga J, Ferlito A, Rinaldo A. Endocrinocarcinomas (carcinoids and their variants) of the larynx: a comparative consideration with those of other sites. *Oral Oncol*. 2004 Aug;40(7):668–72.
15. Gerughty RM, Hennigar GR, Brown FM. Adenosquamous carcinoma of the nasal, oral and laryngeal cavities. A clinicopathologic survey of ten cases. *Cancer*. 1968 Nov;22(6):1140–55.
16. Evans HL. Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: a study of 69 cases with special attention to histologic grading. *Am J Clin Pathol*. 1984 Jun;81(6):696–701.
17. Wain SL, Kier R, Vollmer RT, Bossen EH. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx: report of 10 cases. *Hum Pathol*. 1986 Nov;17(11):1158–66.
18. Ackerman LV. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery*. 1948 Apr;23(4):670–8.
19. Tewfik TL, Novick WH, Schipper HM. Adenoid cystic carcinoma of the larynx. *J Otolaryngol*. 1983 Jun;12(3):151–4.
20. Karatayli-Ozgursoy S, Bishop JA, Hillel AT, Akst LM, Best SR. Malignant salivary gland tumours of the larynx: a single institution review. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc*. 2016 Aug;36(4):289–94.
21. Chin OY, Dubal PM, Sheikh AB, Unsal AA, Park RCW, Baredes S, et al. Laryngeal chondrosarcoma: A systematic review of 592 cases. *The Laryngoscope*. 2016 Jun 1;n/a–n/a.
22. Marandas P. Les cancers des VADS dans l’histoire. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. 2011 Apr;128(2):116–21.
23. Kmita S. [Cylindroma of the oral cavity, larynx and lateral sinuses]. *Pol Tyg Lek*. 1947;2(11):341–7.
24. Ferlito A, Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Triantafyllou A, Devaney KO, Hunt JL, et al. New tumor phenotypes reported in the larynx in the last decades: a critique. *Am J Otolaryngol*. 2015 May;36(3):494–7.
25. Galy-Bernadoy C, Garrel R. Head and neck soft-tissue sarcoma in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2016 Feb;133(1):37–42.
26. Cahan WG, Woodard HQ. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. *Cancer*. 1948 May;1(1):3–29.

27. Thiagarajan A. Radiation-induced sarcomas of the head and neck. *World J Clin Oncol*. 2014;5(5):973.
28. Wei Z, Xie Y, Xu J, Luo Y, Chen F, Yang Y, et al. Radiation-induced sarcoma of head and neck: 50 years of experience at a single institution in an endemic area of nasopharyngeal carcinoma in China. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2012 Jun;29(2):670–6.
29. Malard O, Toquet C, Gayet-Delacroix M, Bordure P, Beauvillain De Montreuil C, Bardet E. Radiation-induced cancers of the pharynx and larynx: a study of five clinical cases. *Clin Otolaryngol*. 2002 Jan 1;27(1):68–74.
30. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Triantafyllou A, Hunt JL, Fernández-Miranda JC, Strojan P, et al. Chondrosarcomas of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Nov 10;271(10):2601–9.
31. Karatayli-Ozgursoy S, Bishop JA, Hillel AT, Akst LM, Best SR. Non-epithelial tumors of the larynx: a single institution review. *Am J Otolaryngol*. 2016 May;37(3):279–85.
32. Wynder EL, Covey LS, Mabuchi K, Mushinski M. Environmental factors in cancer of the larynx. A second look. *Cancer*. 1976 Oct 1;38(4):1591–601.
33. Thompson LDRMD, Gannon FHMD. Chondrosarcoma of the Larynx: A Clinicopathologic Study of 111 Cases With a Review of the Literature. *J Surg Pathol*. 2002 Jul;26(7):836–51.
34. Dubal PM, Svider PF, Kanumuri VV, Patel AA, Baredes S, Eloy JA. Laryngeal chondrosarcoma: A population-based analysis. *The Laryngoscope*. 2014 Aug 1;124(8):1877–81.
35. Oliveira JF dos S, Branquinho FAPL, Monteiro ARRTN, Portugal MECC, Guimarães AMFS. Laryngeal chondrosarcoma – Ten years of experience. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014 Jul;80(4):354–8.
36. Harwood AR, Krajchich JI, Fornasier VL. Radiotherapy of chondrosarcoma of bone. *Cancer*. 1980 Jun 1;45(11):2769–77.
37. Policarpo M, Taranto F, Aina E, Valletti Aluffi P, Pia F. Chondrosarcoma of the larynx: a case report. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2008 Feb;28(1):38–41.
38. Lewis JE, Olsen KD, Inwards CY. Cartilaginous tumors of the larynx: clinicopathologic review of 47 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997 Feb;106(2):94–100.
39. Ferlito A, Nicolai P, Montaguti A, Cecchetto A, Pennelli N. Chondrosarcoma of the larynx: review of the literature and report of three cases. *Am J Otolaryngol*. 1984 Oct;5(5):350–9.
40. Baddour HM, Fedewa SA, Chen AY. Five- and 10-Year Cause-Specific Survival Rates in Carcinoma of the Minor Salivary Gland. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. 2016 Jan;142(1):67–73.

41. Testa D, Guerra G, Conzo G, Nunziata M, D'Errico G, Siano M, et al. Glottic-SubGlottic adenoid cystic carcinoma. A case report and review of the literature. *BMC Surg.* 2013;13(Suppl 2):S48.
42. Strick MJ, Kelly C, Soames JV, McLean NR. Malignant tumours of the minor salivary glands—a 20 year review. *Br J Plast Surg.* 2004 Oct;57(7):624–31.
43. Copelli C, Bianchi B, Ferrari S, Ferri A, Sesenna E. Malignant tumors of intraoral minor salivary glands. *Oral Oncol.* 2008 Jul;44(7):658–63.
44. Bjørndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Overgaard J, Johansen J, Kristensen CA, et al. Salivary gland carcinoma in Denmark 1990–2005: Outcome and prognostic factors: Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncol.* 2012 février;48(2):179–85.
45. Ganly I, Patel SG, Coleman M, Ghossein R, Carlson D, Shah JP. Malignant Minor Salivary Gland Tumors of the Larynx. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2006 Jul 1;132(7):767.
46. Cohen J, Guillaumondegui OM, Batsakis JG, Medina JE. Cancer of the minor salivary glands of the larynx. *Am J Surg.* 1985 Oct;150(4):513–8.
47. Meyers M, Granger B, Herman P, Janot F, Garrel R, Fakhry N, et al. Head and neck adenoid cystic carcinoma: A prospective multicenter REFCOR study of 95 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* [Internet]. 2015 Oct [cited 2016 Feb 10]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879729615001490>
48. Dubergé T, Bénézery K, Resbeut M, Azria D, Minsat M, Ellis S, et al. Carcinomes adénoïdes kystiques ORL : étude rétrospective multicentrique de 169 cas. *Cancer/Radiothérapie.* 2012 juillet;16(4):247–56.
49. Balamucki CJ, Amdur RJ, Werning JW, Vaysberg M, Morris CG, Kirwan JM, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol.* 2012 Sep;33(5):510–8.
50. Nassar VH, Bridger GP. Topography of the laryngeal mucous glands. *Arch Otolaryngol Chic Ill* 1960. 1971 Dec;94(6):490–8.
51. Moukarbel RV, Goldstein DP, O'Sullivan B, Gullane PJ, Brown DH, Wang L, et al. Adenoid cystic carcinoma of the larynx: A 40-year experience. *Head Neck.* 2008 Jul 1;30(7):919–24.
52. Dubal PM, Svider PF, Folbe AJ, Lin H-S, Park RC, Baredes S, et al. Laryngeal adenoid cystic carcinoma: A population-based perspective: Laryngeal Adenoid Cystic Carcinoma. *The Laryngoscope.* 2015 Nov;125(11):2485–90.
53. Mokhtari, Mokhtari, Saeedeh Mokhtari. Clinical Features and Differential Diagnoses in Laryngeal Mucoepidermoid Carcinoma. *Clin Med Insights Pathol.* 2011 Dec;1.
54. Prgomet D, Bilić M, Bumber Z, Manojlović S, Katić V. Mucoepidermoid carcinoma of the larynx: report of three cases. *J Laryngol Otol.* 2003 Dec;117(12):998–1000.

55. Calzada AP, Miller M, Lai CK, Elashoff DA, Abemayor E, St. John MA. Adenoid cystic carcinoma of the airway: a 30-year review at one institution. *Am J Otolaryngol*. 2012 Mar;33(2):226–31.
56. Nielsen TK, Bjørndal K, Krogdahl A, Primdahl H, Kristensen CA, Andersen E, et al. Salivary gland carcinomas of the larynx: A national study in Denmark. *Auris Nasus Larynx*. 2012 décembre;39(6):611–4.
57. Kokemueller H, Eckardt A, Brachvogel P, Hausamen J-E. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck—a 20 years experience. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Feb 1;33(1):25–31.
58. Wang M-C, Liu C-Y, Li W-Y, Chang S-Y, Chu P-Y. Salivary Gland Carcinoma of the Larynx. *J Chin Med Assoc*. 2006 juillet;69(7):322–5.
59. Coca-Pelaz A, Barnes L, Rinaldo A, Cardesa A, Shah JP, Rodrigo JP, et al. Cervical Lymph Node Metastasis in Adenoid Cystic Carcinoma of the Larynx: A Collective International Review. *Adv Ther*. 2016;33:553–79.
60. Ferlito A, Barnes L, Myers EN. Neck dissection for laryngeal adenoid cystic carcinoma: is it indicated? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990 Apr;99(4 Pt 1):277–80.
61. H. Spiro R. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg*. 1997 Nov 1;174(5):495–8.
62. Lewis JS, Spence DC, Chiosea S, Barnes EL, Brandwein-Gensler M, El-Mofty SK. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Larynx: Definition of an Entity. *Head Neck Pathol*. 2010 Sep;4(3):198–207.
63. Devaney KO, Ferlito A, Rinaldo A. Neuroendocrine carcinomas of the larynx: what do the different histologic types really mean? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Sep;267(9):1323–5.
64. Ferlito A, Rinaldo A. The spectrum of endocrinocarcinomas of the larynx. *Oral Oncol*. 2005 Oct;41(9):878–83.
65. Van der Laan TP, Plaat BEC, van der Laan BFAM, Halmos GB. Clinical recommendations on the treatment of neuroendocrine carcinoma of the larynx: A meta-analysis of 436 reported cases. *Head Neck*. 2015 mai;37(5):707–15.
66. Deep NL, Ekbom DC, Hinni ML, Zarka MA, Patel SH. High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Larynx The Mayo Clinic Experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015 Nov 26;0003489415619179.
67. Ferlito A, Lewis JS, Rinaldo A. The evolving management of laryngeal neuroendocrine carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 Sep;268(9):1247–8.
68. Lucioni M, Marioni G, Libera DD, Bittesini L, Mangialaio M, Giacomelli L, et al. Treatment of unusual or rare laryngeal nonsquamous primary malignancies: radical (total/extended total laryngectomy) or conservative surgery? *Am J Otolaryngol*. 2008

Mar;29(2):106–12.

69. Ferlito A, Silver CE, Bradford CR, Rinaldo A. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: An overview. Eisele DW, editor. *Head Neck*. 2009 Dec;31(12):1634–46.

70. Ferlito A, Recher G, Caruso G. Primary combined small cell carcinoma of the larynx. *Am J Otolaryngol*. 1985 juillet;6(4):302–8.

71. Ferlito A, Rinaldo A. Primary and secondary small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: A review. *Head Neck*. 2008 Apr 1;30(4):518–24.

72. Soga J. Carcinoids and their variant endocrinomas. An analysis of 11842 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 2003 Dec;22(4):517–30.

73. Ebihara Y, Watanabe K, Fujishiro Y, Nakao K, Yoshimoto S, Kawabata K, et al. Carcinoid tumor of the larynx: clinical analysis of 33 cases in Japan. *Acta Oto-Laryngol Suppl*. 2007 Dec;(559):145–50.

74. Strojan P, Šmid L, Čižmarevič B, Žagar T, Auersperg M. Verrucous carcinoma of the larynx: Determining the best treatment option. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2006 Nov;32(9):984–8.

75. Bostanci A, Ozbilim G, Turhan M. Spindle Cell Carcinoma of the Larynx: A Confusing Diagnosis for the Pathologist and Clinician. *Case Rep Otolaryngol* [Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 22];2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4693008/>

76. Lewis JS. Not Your Usual Cancer Case: Variants of Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2010 Dec 17;5(1):23–30.

77. Ferlito A, Recher G. Ackerman's tumor (verrucous carcinoma) of the larynx: a clinicopathologic study of 77 cases. *Cancer*. 1980 Oct 1;46(7):1617–30.

78. Dubal PM, Unsal AA, Echanique KA, Vazquez A, Reder LS, Baredes S, et al. Laryngeal adenosquamous carcinoma: A population-based perspective. *The Laryngoscope*. 2016 Apr 1;126(4):858–63.

79. Dubal PM, Marchiano E, Kam D, Dutta R, Kalyoussef E, Baredes S, et al. Laryngeal spindle cell carcinoma: A population-based analysis of incidence and survival. *The Laryngoscope*. 2015 décembre;125(12):2709–14.

80. Gerry D, Fritsch VA, Lentsch EJ. Spindle Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract An Analysis of 341 Cases With Comparison to Conventional Squamous Cell Carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014 Aug 1;123(8):576–83.

81. Koch BB, Trask DK, Hoffman HT, Karnell LH, Robinson RA, Zhen W, et al. National survey of head and neck verrucous carcinoma: patterns of presentation, care, and outcome. *Cancer*. 2001 Jul 1;92(1):110–20.

82. Ereño C, Gaafar A, Garmendia M, Etxezarraga C, Bilbao FJ, López JI. Basaloid

Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Clinicopathological and Follow-Up Study of 40 Cases and Review of the Literature. *Head Neck Pathol.* 2008 Jun;2(2):83–91.

83. Fritsch VA, Lentsch EJ. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx: Analysis of 145 cases with comparison to conventional squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2014 février;36(2):164–70.

84. Huang SH, Lockwood G, Irish J, Ringash J, Cummings B, Waldron J, et al. Truths and Myths About Radiotherapy for Verrucous Carcinoma of Larynx. *Int J Radiat Oncol.* 2009 Mar 15;73(4):1110–5.

85. Fritsch VA, Lentsch EJ. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: Location means everything. *J Surg Oncol.* 2014 May 1;109(6):616–22.

86. Keelawat S, Liu CZ, Roehm PC, Barnes L. Adenosquamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: A clinicopathologic study of 12 cases and review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2002 mai;23(3):160–8.

87. Goerres GW, Schmid DT, Bandhauer F, Huguenin PU, Schulthess GK von, Schmid S, et al. Positron Emission Tomography in the Early Follow-up of Advanced Head and Neck Cancer. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2004 Jan 1;130(1):105–9.

88. Soriano E, Faure C, Lantuejoul S, Rey E, Bolla M, Brambilla E, et al. Course and prognosis of basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: A case–control study of 62 patients. *Eur J Cancer.* 2008 Jan;44(2):244–50.

VII. Annexes

Annexe 1 : Fiche d'inclusion REFCOR

REFCOR Doc. papier Centre : Initiales Patient		
--	--	--

Patient

Identification

Nom patronymique

Nom Usuel

Prénom

Date de naissance : / /

Sexe : ☐ M ☐ F ☐ Indéterminé

Consentement à la collecte de données ☐ Oui ☐ Non

Lieu de naissance :

Commune

Département

Domicile :

Commune

Département

Catégorie Socioprofessionnelle

☐ Agriculteurs exploitants

☐ Techniciens

☐ Anciens agriculteurs exploitants

☐ Artisans

☐ Contremaîtres, agents de maîtrise

☐ Anciens artisans, commerçants, chefs d'entreprise

☐ Commerçants et assimilés

☐ Employés de la fonction publique

☐ Anciens cadres et professions intermédiaires

☐ Chefs d'entreprise de 10 salariés ou plus

☐ Employés administratifs d'entreprise

☐ Anciens employés et ouvriers

☐ Professions libérales et assimilés

☐ Employés de commerce

☐ Chômeurs n'ayant jamais travaillé

☐ Cadres de la fonction publique, professions intellectuelles et artistiques

☐ Personnels des services directs aux particuliers

☐ Inactifs divers (autres que retraités)

☐ Cadres d'entreprise

☐ Ouvriers qualifiés

☐ Professions intermédiaires de l'enseignement, de la santé, de la fonction publique et assimilés

☐ Ouvriers non qualifiés

☐ Professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises

☐ Ouvriers agricoles

Médecin Référent

Nom :

Prénom :

Spécialité :

E-mail :@.....

Tél. :

Adresse :

.....

1

REFCOR Doc. papier

Centre :

Initiales Patient/.....

Anamnèse

Date du diagnostic / /

Facteurs de risque

Consommation alcoolique actuelle ☐ Oui ☐ Non Nb glj Nb de mois depuis arrêt

Consommation de tabac actuelle ☐ Oui ☐ Non Nb PA Nb de mois depuis arrêt

Immunodépression ☐ Oui ☐ Non

Si oui, préciser ☐ Diabète ☐ Séropositivité VIH ☐ Traitement Immunosuppresseur ☐ Autre

Génétique ☐ Oui ☐ Non

Si oui, préciser ☐ Anémie de Fanconi ☐ Syndrome de Li Fraumani ☐ Syndrome de Bloom
☐ Ataxie Téléangiectasie (syndrome de Louis Bar) ☐ Autres

Antécédent notable

Cancer dans la famille proche ☐ Oui ☐ Non ☐ N.D. Si oui préciser

Autre cancer ☐ Oui ☐ Non ☐ N.D.

Tumeur ORL bénigne ☐ Oui ☐ Non ☐ N.D.

Radiothérapie cervico-faciale ☐ Oui ☐ Non ☐ N.D.

Chimiothérapie ☐ Oui ☐ Non ☐ N.D.

Chirurgie cervico-faciale
carcinologique ☐ Oui ☐ Non ☐ N.D.

Karnofsky :

Qualité de vie :

Echelle : %

Poids kg

Taille cm

Tumeur

Site tumoral primitif

Histologie initiale

Classification

T : tumeur primitive :

N : Adénopathies régionales :

M : Métastases à distance :

Stadification (facultative):

Collection prélèvement ☐ Oui ☐ Non

Si oui, site :

Référence :

Consentement à l'utilisation pour étude ☐ Oui ☐ Non

REFCOR Doc. papier

Centre :

Initiales Patient /

Membres RCP

Date RCP: / /

Membres de la RCP

Nom	Prénom	Spécialité

Conclusions RCP

Participation à un essai RBM ☐ Oui ☐ Non

Si oui, essai en cours

Séquence thérapeutique

- ☐ Chirurgie
- ☐ Chimiothérapie
- ☐ Radiothérapie
- ☐ Radiochimiothérapie

Commentaires:

.....
.....

Histologie définitive

Histologie finale (CIM0)
.....

Stadification : ☐ TNM ☐ pTNM

T : tumeur primitive :

N : Adénopathies régionales :

M : Métastases à distance :

Stadification :

Grade ☐ Bas ☐ Intermédiaire ☐ Haut

REFCOR Doc. papier

Centre :

Initiales Patient/.....

Traitement effectivement réalisé

Chirurgie

Chirurgie ☐ Oui ☐ Non

Chirurgie conforme RCP ☐ Oui ☐ Non

Si non, motif ☐ manque d'information RCP ☐ évolution de la maladie ☐ divergence ☐ autre

Service, établissement :

Date de chirurgie : / /

Date sortie de service : / /

Type d'intervention

(Codes CCAM) T

(Codes CCAM) N

(Codes CCAM) M

(Codes CCAM) Reconstruction

Limite d'exérèse ☐ saines ☐ douteuses ☐ tumorales

N ☐ positif ☐ négatif RC ☐ oui ☐ non nombre de ganglions envahis

Collection prélèvement ☐ oui ☐ non

Si oui, site :

Référence :

Consentement à l'utilisation pour étude ☐ Oui ☐ Non

Chimiothérapie

Chimiothérapie ☐ Oui ☐ Non

Chimiothérapie conforme RCP ☐ Oui ☐ Non

Si non, motif ☐ manque d'information RCP ☐ évolution de la maladie ☐ divergence ☐ autre

Service, établissement :

Date début chimiothérapie : / /

Date fin chimiothérapie : / /

Phase ☐ Induction ☐ Concomitante ☐ Adjuvante

Nombre de cures

Protocole :

Drogues :

REFCOR Doc. papier

Centre :

Initiales Patient/.....

Radiothérapie

Radiothérapie ☐ Oui ☐ Non

Radiothérapie conforme RCP ☐ Oui ☐ Non

Si non, motif ☐ manque d'information RCP ☐ évolution de la maladie ☐ divergence ☐ autre

Service, établissement :

Date début radiothérapie : / /

Date fin radiothérapie : / /

T dose en Grays

N dose en Grays

M dose en Grays

Modalités

☐ Conventionnelle

☐ IMRT

☐ Hyperfractionnée

☐ Accélérée

☐ Protons

☐ Electrons

☐ Tomothérapie

☐ CyberKnife

☐ Autre

Autres traitements

Autres traitements ☐ Pas d'autre traitement ☐ Radiofréquence ☐ Autre

Si autre, préciser

.....

.....

REFCOR Doc. papier

Centre :

Initiales Patient ____/____

Suivi

Date de la consultation : / /

Statut

☐ Vivant sans événement

☐ Décédé, le / /

☐ Vivant avec événement

Préciser

☐ Récidive ou progression

☐ Métastases

☐ Autre tumeur

Karnofsky :

Qualité de vie :

Participation à une essai RBM ☐ Oui ☐ Non

Si oui, essai en cour
.....

Annexe 2 : Fiche de suivi REFCOR

SUIVI REFCOR n° _____ Centre : CHU NANTES – ORL	NOM : _____ Prénom : _____ N° I.P.P. : _____
---	---

PARTIE RESERVEE AU CHIRURGIEN	Dr/Pr : _____
--------------------------------------	----------------------

Date de la consultation : | | | | | | 2 | 0 | 1 | | |

RCP de suivi ☐

Statut de votre patient :

- ☐ Vivant sans événement
☐ Vivant avec événement

Si avec événement, préciser le type d'événement et la date de début :

- | | |
|--|----------------------------|
| ☐ Récidive ou progression | Date 2 0 1 |
| ☐ Métastases | Date 2 0 1 |
| ☐ Autre tumeur : | Date 2 0 1 |

Participation à un essai clinique : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, essai en cours : _____

Question médicale. Cochez la case qui décrit le mieux l'état de santé de votre patient aujourd'hui :

KARNOFSKY

- ☐ 100 % Normal, aucune plainte, aucun signe de symptôme de maladie
- ☐ 90 % Capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, symptôme ou signes mineurs de la maladie
- ☐ 80 % Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
- ☐ 70 % Capable de se prendre en charge, incapable de mener une activité normale ou de travailler
- ☐ 60 % Nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart de ses soins personnels
- ☐ 50 % Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents
- ☐ 40 % Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
- ☐ 30 % Sévèrement handicapé, l'hospitalisation est indiquée, bien que la mort ne soit pas imminente
- ☐ 20 % Hospitalisation nécessaire, très malade, nécessite un traitement de soutien actif
- ☐ 10 % Moribond, processus fatal progressant rapidement

LA 2^E PAGE DOIT ETRE REMPLIE PAR LE PATIENT

Suite Suivi REFCOR page suivante ➡

QUESTIONNAIRE PATIENT(E)

1. VEUILLEZ INDICHER, POUR CHACUNE DES RUBRIQUES SUIVANTES, L’AFFIRMATION QUI DECRIT LE MIEUX VOTRE ETAT DE SANTE AUJOURD’HUI, EN COCHANT LA CASE APPROPRIEE.

Mobilité

1. Je n’ai aucun problème pour me déplacer à pied ☐
2. J’ai des problèmes pour me déplacer à pied ☐
3. Je suis obligé(e) de rester alité(e) ☐

Autonomie de la personne

1. Je n’ai aucun problème pour prendre soin de moi ☐
2. J’ai des problèmes pour me laver ou m’habiller tout(e) seule(e) ☐
3. Je suis incapable de me laver ou de m’habiller tout(e) seule(e) ☐

Activités courantes (exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

1. Je n’ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes ☐
2. J’ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes ☐
3. Je suis incapable d’accomplir mes activités courantes ☐

Douleurs/gêne

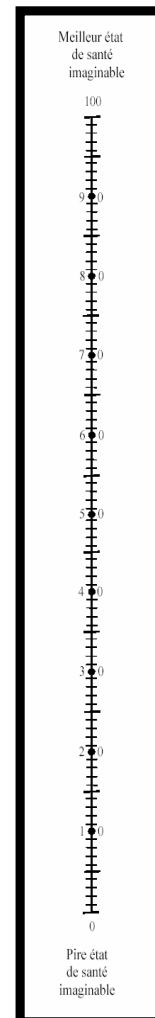
1. Je n’ai ni douleurs, ni gêne ☐
2. J’ai des douleurs ou une gêne modérée(s) ☐
3. J’ai des douleurs ou une gêne extrême(s) ☐

Anxiété/dépression

1. Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e) ☐
2. Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e) ☐
3. Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e) ☐

SCORE (5 chiffres de 1 à 3 correspondants aux cinq questions. Ex : 1, 3, 2, 1, 3)

2. Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d’un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer. Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où vous situez votre état de santé aujourd’hui. **POUR CELA, VEUILLEZ FAIRE UNE CROIX SUR LA GRADUATION (A DROITE) QUI CORRESPOND LE MIEUX A VOTRE ETAT DE SANTE AUJOURD’HUI.**



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


Pr. L. LACCOURREYE
CHU - 49082 ANGERS CEDEX 9
Tél. 02 41 35 35 86

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

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

NOM : LOMBARD épouse DHIER

PRENOM : MARINE

Titre de Thèse : Tumeurs rares pharyngo-laryngées : Etude multicentrique du Réseau d'Etude Français des Cancers ORL Rares (REFCOR) de 155 cas

RESUME

Objectif : Il s'agit de décrire les caractéristiques cliniques, histologiques et thérapeutiques d'une série prospective multicentrique de patients atteints de carcinomes rares localisés au niveau pharyngo-laryngé et de rechercher d'éventuels facteurs pronostiques en termes de survie globale et sans maladie.

Matériels et Méthodes : Etude prospective multicentrique regroupant les patients inclus dans la base REFCOR entre janvier 2009 et septembre 2016. Les données épidémiologiques, tumorales, et du traitement ont été étudiées pour l'ensemble des patients. L'analyse de la survie globale et sans maladie a utilisé la méthode de Kaplan Meier, les variables susceptibles d'influencer la survie, ont été étudiées par le test du log Rank pour l'analyse univariée, et le modèle de Cox en analyse multivariée.

Résultats : Cette étude a regroupé 155 patients présentant des carcinomes rares pharyngo-laryngés, inclus entre 2009 et 2016 dans la base de données REFCOR et issus de 35 centres hospitaliers. Les principaux types histologiques retrouvés étaient le chondrosarcome pour 19% des patients, les carcinomes neuroendocrines pour 18%, puis les carcinomes verruqueux et adénoïdes kystiques avec respectivement 12% et 11% des cas. Le site primitif était le larynx pour 81% des patients. 32 patients présentaient une atteinte ganglionnaire cervicale et 7 patients étaient métastatiques au moment du diagnostic.

La chirurgie était le traitement le plus pratiqué, réalisée dans 70 % des cas. Au cours du suivi, 28 patients sont décédés, 15 patients ont développé une récurrence sous forme métastatique ou de récurrence locale. Le suivi moyen était de 28,6 mois. Le taux de survie estimé à 2 ans était de 72% et de 61% à 5 ans. En analyse univariée, la survie globale était liée à l'intoxication éthylique ($p < 0,0001$), à l'indice de Karnofsky ($p = 0,043$), au site primitif ($p < 0,0001$), à l'envahissement ganglionnaire et métastatique ($p < 0,0001$), à l'exérèse chirurgicale ($p < 0,0001$) et à ses limites ($p = 0,017$). En analyse multivariée les patients avec un score de Karnofsky supérieur à 90% ($p=0,001$), une tumeur primitive laryngée ($p=0,001$) et une tumeur opérable ($p=0,001$), avaient une meilleure survie globale.

Conclusion : Les tumeurs rares du larynx et de l'hypopharynx représentent moins de 1% des cancers. Le traitement repose avant tout sur la chirurgie du site tumoral primitif, le curage ganglionnaire pouvant être discuté selon les histologies.

Certaines histologies ont un meilleur pronostic, et peuvent donc bénéficier d'adaptations thérapeutiques spécifiques qui nécessitent le recours à des centres de compétence dans ce domaine.

MOTS-CLES :

**REFCOR, Tumeurs du pharyngo-larynx
Chondrosarcome, Carcinomes neuroendocrines
Carcinome adénoïde kystique**