

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

N° 92

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Oncologie Radiothérapique

par

DROUET Franck

né le 17/11/1977 à Orléans

et

Oto-Rhino-Laryngologie

par

ROUGER Antoine

né le 12/02/1980 à Nantes

Présentée conjointement et soutenue publiquement le 12/10/2010

**STRATEGIE DE PRESERVATION LARYNGEE PAR CHIMIOETHERAPIE
D'INDUCTION DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS
LOCALEMENT AVANCES DU PHARYNGO-LARYNX.**

L'expérience nantaise de 1990 à 2005.

Présidents, respectivement : Messieurs les Professeurs MA. Mahé et O. Malard

Directeurs de thèse, respectivement : Messieurs les Docteurs E. Bardet et C. Ferron

Sommaire

1	Introduction.....	4
2	Matériel et Méthode :	6
2.1	Population étudiée:	6
2.2	Protocole de traitement.....	7
2.2.1	Bilan initial	7
2.2.2	Chimiothérapie d'induction.....	7
2.2.3	Réponse à la chimiothérapie d'induction et Stratégies thérapeutiques.....	8
2.2.4	Radiothérapie	10
2.2.5	Chirurgie.....	12
2.3	Méthodologie des analyses statistiques	13
2.3.1	Données analysées	13
2.3.2	Etudes statistiques.....	16
3	Résultats.....	17
3.1	Population de l'étude	17
3.2	Chimiothérapie d'induction.....	17
3.3	Réponse à la chimiothérapie d'induction.....	21
3.4	Décision thérapeutique après évaluation de la réponse à la chimiothérapie d'induction..	22
3.5	Traitements conservateurs par radiothérapie exclusive	24
3.6	Traitements non-conservateurs par chirurgie radicale pharyngo-laryngée et radiothérapie post-opératoire	26
3.7	Traitement par radiothérapie malgré une mauvaise réponse à la chimiothérapie d'induction, en raison du refus de la chirurgie radicale pharyngo-laryngée.....	29

3.8	Résultats thérapeutiques	30
3.8.1	Suivi.....	30
3.8.2	Survie Globale (OS).....	31
3.8.3	Survie sans Récidive (DFS).....	33
3.8.4	Survie sans Récidive Locorégionale (LRC).....	36
3.8.5	Survie sans Récidive Locale (LC).....	38
3.8.6	La préservation laryngée	40
4	Discussion	44
4.1	Analyse des caractéristiques de la population	44
4.2	Analyse des données de toxicité et de compliance à la chimiothérapie d'induction.....	45
4.3	Analyse des données de réponse à la chimiothérapie d'induction.....	45
4.4	Analyse des données concernant la survie globale.....	46
4.5	Analyse des données concernant les récurrences.....	47
4.6	Analyse des données de préservation laryngée.....	48
4.7	Analyse des données chirurgicales.....	48
4.8	Synthèse de nos données	49
4.9	Existe-t-il des moyens d'améliorer les résultats de notre stratégie de préservation laryngée ?	51
4.10	Quelle est la place aujourd'hui de la chimiothérapie d'induction dans le cadre des stratégies de préservation laryngée ?.....	52
5	Conclusion.....	53
6	Bibliographie.....	54
	Annexes.....	61

1 Introduction

Les carcinomes des VADS représentent la 4^e cause de mortalité par cancer en France d'après le registre national du cancer [1].

Même si l'incidence des cancers pharyngo-laryngés diminue régulièrement depuis 1975, et ce parallèlement à la baisse de la consommation d'alcool et de tabac, ces tumeurs sont tout de même responsables de 3 700 décès chaque année [2-5].

Le pharyngo-larynx est une zone de carrefour entre les voies respiratoires et les voies digestives. Cette région anatomique participe à la fois aux fonctions de respiration, de phonation, et de déglutition. Ainsi toute atteinte à son intégrité, tant anatomique que fonctionnelle, entrave fortement la qualité de vie des patients.

Jusqu'au début des années 80, le traitement standard des cancers localement avancés du pharyngo-larynx consistait en une chirurgie radicale pharyngo-laryngée (comprenant une laryngectomie totale, une pharyngectomie ± élargie selon la topographie tumorale ainsi qu'un curage cervical bilatéral) suivie d'une radiothérapie post-opératoire de la sphère ORL. Avec cette association radio-chirurgicale, même si le contrôle local à deux ans est généralement supérieur à 80%, 50 à 60% des patients traités finiront par développer une récurrence locorégionale et 20 à 30% présenteront une évolution métastatique à distance, conduisant ainsi à une survie globale à cinq ans généralement inférieure à 40%.

L'avènement du Cisplatine dans les années 70 [6-10] et des polychimiothérapies comprenant du Cisplatine dans les années 80 ont permis d'obtenir, chez les patients en rechute ou métastatiques, des taux de réponses objectives de 30 à 70% et de réponses complètes de 10 à 25%. Finalement, l'association Cisplatine-5FU s'est imposée comme la chimiothérapie de référence apportant à la fois l'un des meilleurs taux de réponse et le meilleur rapport efficacité/tolérance [11-14]. Compte tenu de ces résultats, des essais thérapeutiques de phase II ont été menés afin de tester l'impact de cette chimiothérapie dans la prise en charge thérapeutique initiale [15-22]. Dans un premier temps, seules ont été testées des associations séquentielles de chimiothérapie avec le traitement locorégional (chimiothérapie en situation néoadjuvante et/ou adjuvante). Ces essais n'ont montré aucun bénéfice en terme de contrôle locorégional ni de survie. Néanmoins, l'attention a été rapidement attirée sur le fait que le taux de réponse tumorale à la chimiothérapie en situation néoadjuvante était plus important que celui habituellement observé en situation de rechute avec plus de 80% de réponse globale dont 20 à 50% de réponse complète, et jusqu'à 25% de réponse histologique complète [23-30]. Compte tenu de ces taux de réponse, la question de savoir s'il fallait continuer à imposer une chirurgie mutilante à des patients bons répondeurs à une chimiothérapie d'induction a été rapidement soulevée [31,32].

Pour tenter d'y répondre, un essai randomisé de phase III a été lancé aux USA en 1985 par le groupe coopérateur des Vétérans. L'objectif était de comparer, chez des patients porteurs de carcinomes épidermoïdes localement avancés du larynx, une laryngectomie totale d'emblée suivie d'une radiothérapie post-opératoire, à une stratégie de préservation laryngée débutant par une chimiothérapie d'induction suivie en cas de bonne réponse tumorale d'un traitement par radiothérapie exclusive, et dans le cas contraire d'une laryngectomie totale avec radiothérapie post-opératoire. Cette étude, dont les résultats ont été publiés en 1991[33], a permis de positionner la stratégie de préservation laryngée comme une alternative thérapeutique à la chirurgie radicale d'emblée pour la prise en charge des cancers localement avancés du larynx. En effet, à résultats carcinologiques équivalents, la stratégie de préservation laryngée permettait une conservation du larynx chez 64% des patients.

En Europe, un essai similaire a débuté en 1986 sous l'égide de l'EORTC, évaluant la stratégie de préservation laryngée dans le cadre de la prise en charge des cancers localement avancés de l'hypopharynx. Même s'il existe quelques différences avec le protocole thérapeutique de l'essai « des Vétérans », les résultats publiés en 1996 [34] ont confirmé que la stratégie de préservation laryngée permettait une conservation du larynx (chez 42% des patients) sans compromettre les résultats carcinologiques.

Ainsi, au cours des années 1990, compte-tenu des résultats concordants de ces deux grands essais multicentriques randomisés, le standard thérapeutique pour le traitement des cancers localement avancés du pharyngo-larynx a changé. En effet, à l'exception des tumeurs T2 accessibles à une chirurgie partielle et des grosses lésions T4 qui restent des indications de (pharyngo-)laryngectomie totale d'emblée avec radiothérapie post-opératoire, le traitement standard pour les grosses tumeurs T2, les T3, et les petites lésions T4 est de proposer une stratégie de préservation laryngée avec chimiothérapie d'induction.

A travers cette étude rétrospective, nous présentons les résultats de la stratégie de préservation laryngée par chimiothérapie d'induction (associant sel de Platine et 5FU), chez les patients porteurs de cancers localement avancés du pharyngo-larynx et traités par l'équipe multi-disciplinaire de cancérologie cervico-faciale de Nantes de 1990 à 2005.

Les objectifs de cette étude sont :

- d'évaluer les **résultats carcinologiques** obtenus par cette stratégie dans une population de patients non sélectionnés correspondant à l'activité quotidienne d'une équipe multi-disciplinaire de cancérologie cervico-faciale,
- d'évaluer la **pertinence des critères d'évaluation de réponse à la chimiothérapie** d'induction utilisés par l'équipe de Nantes permettant de proposer un traitement conservateur au décours de la chimiothérapie d'induction,
- de déterminer des **facteurs prédictifs de succès et/ou d'échecs** de cette stratégie.

2 Matériel et Méthode :

2.1 Population étudiée:

Nous avons inclus dans cette étude, les patients traités pour un carcinome épidermoïde du pharyngo-larynx entre janvier 1990 et décembre 2005 répondant aux critères de sélection suivants :

- Les patients traités par l'équipe multidisciplinaire nantaise de cancérologie cervico-faciale, associant le service d'ORL du CHU Nantes et les services d'oncologie médicale et de radiothérapie du Centre René Gauducheau.
- Les patients présentant une tumeur non accessible à une chirurgie partielle pharyngo-laryngée et donc éligible pour une (pharyngo-)laryngectomie totale.
- Les patients traités selon une stratégie de préservation laryngée par chimiothérapie d'induction associant sels de Platine et de 5-FU.

Ont été exclus de cette étude :

- Les patients porteurs de double localisation ORL (à l'exception des cas où les deux localisations restaient confinées au pharyngo-larynx).
- Les patients se présentant d'emblée avec des métastases.
- Les patients porteurs d'un deuxième cancer synchrone hors de la sphère ORL.
- Les patients éligibles pour un traitement par chirurgie partielle pharyngo-laryngée.
- Les patients inclus dans le bras B de l'essai EORTC 24954 traités par une radio-chimiothérapie alternée.
- Les patients traités à partir de l'été 2005 par une chimiothérapie d'induction de type TPF, incluant donc du Docétaxel en plus du Cisplatine et du 5-FU.

2.2 Protocole de traitement

2.2.1 Bilan initial

Tous les patients ont eu avant leur traitement un bilan comportant au minimum un examen clinique complet avec évaluation de l'état général, une naso-fibroscope laryngée, une pan-endoscopie sous anesthésie générale avec biopsies, une radiographie pulmonaire, une échographie abdominale, et une fibroscopie bronchique. A partir de 1995, le bilan locorégional a été systématiquement complété par un TDM cervico-facial afin d'évaluer plus précisément, outre le statut ganglionnaire, une extension éventuelle vers la loge hyo-thyro-épiglottique et/ou une atteinte éventuelle cartilagineuse.

Au terme de ce bilan, le dossier de chaque patient a été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (en présence d'au moins un chirurgien ORL, un radiothérapeute, un oncologue médical, et un radiologue) afin de déterminer si ce dernier était éligible pour une stratégie de préservation laryngée. Cette décision était fonction :

- de la topographie tumorale
- du stade TNM de la tumeur
- du degré de mobilité de l'hémilarynx homolatéral à la tumeur
- des co-morbidités du patient

2.2.2 Chimiothérapie d'induction

Tous les patients ont été traités par une chimiothérapie d'induction associant un sel de Platine et du 5FU. Celle-ci était réalisée après un bilan pré-thérapeutique comprenant une numération formule sanguine ainsi qu'une évaluation de la fonction rénale, hépatique et cardiaque.

Sur les 15 années de recueil de données, plusieurs protocoles thérapeutiques ont été employés.

Pour les patients ne présentant pas de contre-indication à une procédure d'hyperhydratation, le protocole standard dans notre institution consistait en l'administration de 3 cures de chimiothérapie selon un schéma densifié J1-J14-J29, chaque cure comprenant au J1 l'administration de 100mg/m² de Cisplatine sur 2 heures, associée à la mise en route d'une perfusion continue de 5FU délivrant une dose totale de 4g/m² sur 96h (J1 à J4). A noter que les patients présentant lors du bilan initial une altération de l'état général (PS 2 et/ou une perte de poids >5% de leur poids de forme), ont été traités avec les mêmes doses de chimiothérapie mais selon un schéma moins dense J1-J21. Par ailleurs, les patients inclus dans l'étude mais traités dans le cadre du bras A de l'essai EORTC 24954, ainsi que tous les patients traités à partir de 2004, ont reçu une chimiothérapie d'induction selon le schéma Al-Sarraf, comprenant des cures espacées chacune de trois semaines (schéma J1-J21), avec au J1 de chaque cure 100mg/m² de Cisplatine en perfusion sur 2 heures et la mise en route d'une perfusion continue de 5FU délivrant une dose totale de 5g/m² sur 120h (J1-J5).

Pour les patients présentant une contre-indication à une procédure d'hyperhydratation (insuffisance cardiaque, dyspnée sur œdème laryngé, cirrhose d'origine alcoolique...), le Cisplatine a été remplacé par du Carboplatine, à raison de 350mg/m² sur 30 minutes au J1 de chaque cure. A noter, que pour les patients traités après 2000, le Carboplatine a été prescrit non plus en mg/m² mais selon l'AUC, avec un objectif de 4.

Tous les patients, à l'exception de ceux inclus dans l'essai EORTC 24954, ont bénéficié d'une adaptation pharmacologique de la dose de 5-FU à administrer. En effet, suite aux travaux de Fety et al.[35,36], tous les patients recevant du 5FU au Centre René Gauducheau bénéficient d'un monitoring de leur taux sanguin de 5FU grâce à des prélèvements itératifs et à la détermination d'AUC. Ainsi, pour chaque patient la dose à administrer est individualisée à chaque cure en fonction de l'étude pharmaco-cinétique réalisée au cours de la cure précédente, avec une possibilité de réadaptation à mi-cure.

2.2.3 Réponse à la chimiothérapie d'induction et Stratégies thérapeutiques

Tous les patients ont eu un bilan d'évaluation après deux à trois cures de chimiothérapie, comprenant au minimum un examen clinique complet avec naso-fibroscopie laryngée, et parfois un TDM cervico-facial (devenu systématique après 2000). La décision thérapeutique concernant le type de traitement locorégional à réaliser, en fonction de la réponse tumorale à la chimiothérapie d'induction, a été prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les 2 critères retenus comme indispensables pour pouvoir proposer un traitement conservateur par radiothérapie exclusive au décours de la chimiothérapie d'induction étaient :

- un seuil de réponse tumorale minimum, dont la valeur dépendait de la topographie tumorale initiale (> à 50% pour les cancers du larynx ; > 80% pour les cancers de la margelle laryngée et/ou de l'hypopharynx).
- une reprise au moins partielle de la mobilité de l'hémilarynx homolatéral.

Lorsque ces deux critères étaient remplis le patient était considéré comme « bon répondeur » à la chimiothérapie d'induction, et se voyait proposer un complément de traitement par radiothérapie exclusive. Dans les autres cas, il lui était proposé une chirurgie radicale comprenant une (pharyngo-)laryngectomie totale suivie d'une radiothérapie post-opératoire. Lorsque malgré une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction le patient refusait toute chirurgie, un traitement par radiothérapie lui était proposé.

En cas de discordance entre la réponse tumorale au niveau du site tumoral initial et celle au niveau ganglionnaire, c'était la réponse au niveau du site initial qui était prise en compte lors de la RCP. De la même manière, en cas de discordance avec les données du TDM, c'était la réponse clinique et endoscopique qui était prise en compte lors de la RCP.

Dans les situations où il existait une atteinte ganglionnaire initiale importante, une conduite à tenir spécifique était définie au niveau ganglionnaire, avec deux attitudes thérapeutiques différentes selon la taille du reliquat ganglionnaire post-chimiothérapie d'induction :

- Lorsque le reliquat ganglionnaire était ≥ 2 cm, un curage cervical radical homolatéral systématique était réalisé avant le traitement radiothérapique.
- Lorsque le reliquat ganglionnaire était < 2 cm, le traitement conservateur par radiothérapie était réalisé si le patient y était éligible, mais sous couvert d'un curage cervical homolatéral systématique en cas de reliquat persistant au décours du traitement radiothérapique.

2.2.4 Radiothérapie

Tous les patients ont été traités par radiothérapie, soit au décours de la chimiothérapie d'induction en cas de bonne réponse à cette dernière, soit en situation post-opératoire au décours de la chirurgie radicale pharyngo-laryngée en cas de mauvaise réponse.

Tous les patients ont bénéficié d'une remise en état bucco-dentaire avant le traitement radiothérapique, comprenant une extraction des dents non saines incluses dans le volume irradié.

Qu'il s'agisse d'un traitement par radiothérapie exclusive ou d'une radiothérapie post-opératoire, les patients ont tous été traités selon une technique conventionnelle (cf Annexe n°4 pour les détails techniques du traitement).

Le lit tumoral ainsi que les aires ganglionnaires cervicales antérieures (et le trachéostome en situation de radiothérapie post-opératoire) ont été traités par des combinaisons de faisceaux de photons, alors que les aires spinales ont été traitées par un mixage de photons et d'électrons.

Les traitements ont été réalisés en fractionnement classique, c'est-à-dire à raison d'une séance par jour, 5 jours par semaine, avec une dose délivrée par séance de 1,8 à 2 Gy.

En situation de traitement par radiothérapie exclusive au décours de la chimiothérapie d'induction :

- Le traitement radiothérapique devait débuter dans les 3 à 6 semaines qui suivaient la dernière cure de chimiothérapie, et sauf interruption devait s'étaler sur 7 à 8 semaines.
- Les doses prescrites dans cette situation, exprimées selon les recommandations ICRU, étaient :
 - ✓ 70 à 74 Gy sur le volume tumoral et ses premiers relais ganglionnaires, ainsi que sur d'éventuels reliquats ganglionnaires cliniques post-chimiothérapies (après une première réduction à 40Gy puis une deuxième à 50 ou 56 Gy).
 - ✓ 50 à 56 Gy sur les aires ganglionnaires adjacentes N0.
 - ✓ 45 à 50 Gy au niveau des creux sus-claviculaires et des aires ganglionnaires cervicales inférieures.

En situation de traitement par radiothérapie post-opératoire au décours de la chirurgie radicale pharyngo-laryngée :

- Le traitement radiothérapique devait débuter une fois la cicatrisation complète obtenue, idéalement dans les 4 à 6 semaines suivant l'intervention chirurgicale, et sauf interruption devait s'étaler sur 5 à 7 semaines.
- Les doses prescrites dans cette situation, exprimées selon les recommandations ICRU, étaient :
 - ✓ 50 à 56 Gy classiquement dans le néopharynx (lit tumoral), et 66 Gy en cas de tumeur pT4 avec extension locorégionale massive, ou de résections R1 avec recoups positives.
 - ✓ 66 Gy au niveau d'aires ganglionnaires pN+R+.
 - ✓ 50 à 56 Gy au niveau d'aires ganglionnaires pN0 et pN+R-.
 - ✓ 45 à 50 Gy au niveau des creux sus-claviculaires et du trachéostome (ce dernier a été systématiquement traité).

Un TDM cervico-facial à visée dosimétrique a été systématiquement réalisé pour chaque patient en position de traitement. Sur les coupes tomодensitométriques, les volumes cibles et la moelle épinière ont été systématiquement contourés. Les études dosimétriques 3D permettaient de contrôler la dose maximale reçue par la moelle épinière, mais également d'adapter la balistique des traitements, d'adapter l'énergie des rayonnements, d'adapter la filtration éventuelle des différents faisceaux d'irradiation, afin d'optimiser la couverture des volumes cibles tout en tentant de minimiser l'hétérogénéité de la dose à l'intérieur de ces derniers. Les plans de traitement n'ont été validés que si :

- la dose maximale reçue par la moelle épinière était < 45 Gy,
- les volumes cibles recevaient > 90% de la dose prescrite,
- les points chauds (volume $\geq 1 \text{ cm}^3$) étaient < 110% de la dose prescrite, mais idéalement <107%.

2.2.5 Chirurgie

En cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie d'induction, une chirurgie radicale était proposée. Elle devait avoir lieu si possible dans les quatre semaines qui suivaient la dernière cure de chimiothérapie et comprenait :

- une laryngectomie totale, complétée d'une pharyngectomie en cas d'envahissement tumoral de l'hypopharynx.
- un évidement ganglionnaire cervical systématique. Selon la topographie de la tumeur initiale le stade ganglionnaire N initial et les constatations per-opératoires, le curage pouvait être uni ou bilatéral, radical ou radical modifié. Au minimum, un curage des aires ganglionnaires IIa (sous digastrique), IIb (retrospinal), III (jugulo-carotidiens moyens), et IV (jugulo-carotidiens inférieurs) a été réalisés. L'évidement ganglionnaire était bilatéral en cas : 1) de lésion de l'endolarynx ou de la margelle, 2) de tumeurs médianes ou bilatérales et 3) s'il existait des adénopathies bilatérales. Dans les autres cas, il se contentait d'être unilatéral. Par ailleurs, dans les cas où la lésion atteignait le bas du sinus piriforme ou lysait le cartilage thyroïde, le lobe thyroïdien homolatéral à la lésion a été reséqué en monobloc avec la pièce de curage cervical.
- La pose d'un implant phonatoire (shunt trachéo-oesophagien) lorsque les conditions opératoires le permettaient, afin de permettre une réhabilitation vocale post-opératoire. Ce type d'implant a été employé au CHU de Nantes à partir de 1994.

A la suite de la chirurgie et une fois la cicatrisation acquise, les patients pouvaient alors débiter la radiothérapie externe selon les modalités décrites précédemment.

Par ailleurs, une chirurgie dite « de rattrapage » a été proposée à l'issue de la radio-chimiothérapie dans deux circonstances : en cas de poursuite évolutive tumorale ou, après une rémission initiale lorsqu'il existait une récurrence locorégionale. Parce qu'elle était réalisée en territoire irradié, cette chirurgie de rattrapage comprenait si possible, en plus du geste sur le lit tumoral et l'évidement ganglionnaire, la confection d'un lambeau pédiculé myo-pectoral de couverture. Ce dernier était réalisé, selon des possibilités chirurgicales, pour faciliter la cicatrisation, prévenir la survenue de pharyngostomes, et diminuer les risques de rupture carotidienne.

2.3 Méthodologie des analyses statistiques

2.3.1 Données analysées

2.3.1.1 Description de la population d'étude

Les paramètres suivants ont été recueillis :

- L'âge,
- Le sexe,
- Le stade OMS et la perte de poids (en pourcentage du poids de forme) au moment du diagnostic,
- Les symptômes initiaux ainsi que leur délai d'apparition,
- La réalisation éventuelle d'une trachéotomie avant le début du traitement,
- La consommation d'alcool et de tabac, ainsi que le statut sevré/non-sevré avant de débuter tout traitement,
- Les facteurs de risques cardiovasculaires et les co-morbidités,
- Le taux d'hémoglobine initial,
- La clairance de la créatinine en début de prise en charge.

2.3.1.2 Description de la tumeur

Pour chaque patient, à partir de l'examen clinique initial et de l'endoscopie sous anesthésie générale ont été recueillis :

- La date du diagnostic correspondant à la date de signature du compte rendu anatomopathologique analysant les prélèvements biopsiques réalisés à visée diagnostique,
- La mobilité de l'hémilarynx homolatéral à la tumeur (abolie, diminuée ou normale),
- Le stade tumoral selon la classification TNM mise à jour en 2002 par l'UICC (cf Annexe n°5),
- La topographie tumorale précise à partir des schémas réalisés au cours de la pan-endoscopie sous AG. Des sous-localisations ont été définies pour décrire précisément l'importance de l'envahissement tumoral,

- Le caractère macroscopique de la lésion (bourgeonnant vs infiltrant),
- Les données scanographiques, lorsqu'elles étaient disponibles. Elles ont été utilisées pour préciser l'existence d'une lyse cartilagineuse ou d'un envahissement de la loge HTE, et affiner le statut ganglionnaire,
- L'analyse anatomopathologique des biopsies et des pièces opératoires a été recueillie en précisant pour chaque patient : le type histologique et le degré de différenciation. En cas d'exérèse chirurgicale, nous avons rapporté les résultats de l'analyse des marges d'exérèse ainsi que l'existence éventuelle d'un envahissement métastatique ganglionnaire, en précisant avec ou sans rupture capsulaire.

2.3.1.3 Description des traitements

Les traitements effectués ont été étudiés distinctement en précisant :

Pour la CT d'induction :

- Les dates de début et de fin de traitement ainsi que le délai par rapport à la date de diagnostic de la maladie,
- Le type de chimiothérapie,
- Le nombre de cures réalisées,
- Les toxicités cliniques et biologiques observées, rapportées selon la Classification CTCVAE v3,
- La compliance au traitement ainsi que les causes d'interruption éventuelle de ce dernier,
- La réponse à l'issue de la chimiothérapie d'induction comprenant une étude de mobilité laryngée ainsi qu'une évaluation de la diminution du volume tumoral (évalué en pourcentage du volume initial).

Pour les traitements radiothérapeutiques :

- Les dates de début et de fin de traitement ainsi que le délai par rapport à la fin des autres traitements,
- Les caractéristiques techniques,
- Les toxicités radio induites aiguës et tardives, rapportées selon la classification RTOG/EORTC,
- La compliance au traitement ainsi que les causes d'interruption éventuelle de ce dernier.

Pour les traitements chirurgicaux :

- La date de l'intervention et son délai par rapport à la fin des autres traitements,
- Les modalités du geste chirurgical sur la tumeur et sur les aires ganglionnaires,
- La mise en place éventuelle d'une prothèse phonatoire en cours d'intervention,
- La survenue éventuelle de complications post-opératoires, ainsi que leur nature,
- La durée d'hospitalisation,
- La date de cicatrisation définitive.

2.3.1.4 Données de suivi des patients

Les données de survies ont été calculées à partir du premier jour correspondant à la première cure de chimiothérapie d'induction, en tenant compte des événements suivants :

- Survie globale (OS) : décès de toute cause.
- Survie sans récurrence (DFS) : décès de toute cause + récurrences tumorales de toute forme (locorégionale et/ou métastases).
- Survie sans récurrence locorégionale (LRC) : décès de toute cause + récurrences tumorales locorégionales uniquement.
- Survie sans récurrence locale (LC) : décès de toute cause + récurrences tumorales locales uniquement.
- Survie avec larynx fonctionnel (LFS)[37,38] : décès de toute cause + chirurgie radicale pharyngo-laryngée pour toute cause + récurrences tumorales locales uniquement + pose d'une trachéotomie définitive + pose d'une gastrostomie définitive.

Pour la détermination des survies sans récurrence (DFS, LRC et LC), seuls les patients mis en rémission clinique complète à l'issue de leur traitement seront inclus.

Les données ont toutes été réactualisées à la date du 01/08/2010.

2.3.2 Etudes statistiques

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

- soit par le test de Student (test de Mann-Whitney en cas de petits effectifs) si seuls 2 groupes ont été comparés,
- soit par l'analyse de variance (test de Kruskal-Wallis en cas de petits effectifs) si plus de 2 groupes ont été comparés.

Pour les variables qualitatives, les comparaisons de fréquences entre groupes d'intérêt ont été effectuées par le test du Chi² de Pearson (test exact de Fisher en cas de petits effectifs).

Pour les variables censurées, le calcul de courbes de survies a utilisé la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison des courbes de survie entre les groupes d'intérêt a été faite par le test du log-rank.

L'ensemble des tests a été fait en situation bilatérale et la significativité statistique a été fixée à 5%.

Le logiciel utilisé était STATA 10 Special Edition (StataCorp, Texas USA).

3 Résultats

3.1 Population de l'étude

Au total, **177 patients** ont été retenus pour notre étude rétrospective. Le sex ratio était de 169 hommes (95%) pour 8 femmes. L'âge moyen au diagnostique était de 57 ans, avec des âges extrêmes allant de 29 à 79 ans. Tous les patients présentaient un score OMS ≤ 2 . Vingt quatre patients (13,5%) présentaient une perte de poids $>5\%$ de leur poids habituel. Les caractéristiques générales des patients au moment de leur prise en charge initiale sont décrites dans l'Annexe n°1.

Toutes les tumeurs correspondaient à des carcinomes épidermoïdes, sauf une qui était un adénocarcinome. **Plus de 90% des patients étaient porteurs d'un cancer pharyngolaryngé de stade III ou IV** (cf Tableau n°1).

	<i>N0</i>	<i>N1</i>	<i>N2a</i>	<i>N2b</i>	<i>N2c</i>	<i>N3</i>	<i>Total</i>
<i>T2</i>	15	6	4	5	3	3	36
<i>T3</i>	45	31	12	13	10	6	117
<i>T4</i>	3	7	4	4	6	0	24
<i>Total</i>	63	44	20	22	19	9	<u>177</u>

Tableau 1 - Répartition des tumeurs selon le statut T et N

Les autres caractéristiques des tumeurs sont décrites dans l'Annexe n°2 et 3.

3.2 Chimiothérapie d'induction.

Tous les patients ont reçu une chimiothérapie d'induction associant sel de Platine et de 5FU. Le délai moyen entre le diagnostic anatomopathologique et le début de la chimiothérapie a été de 30 jours avec un écart-type de ± 15 jours, et des extrêmes allant de 5 à 77 jours.

La répartition des patients entre les différents protocoles de chimiothérapie est présentée dans la Figure 1.

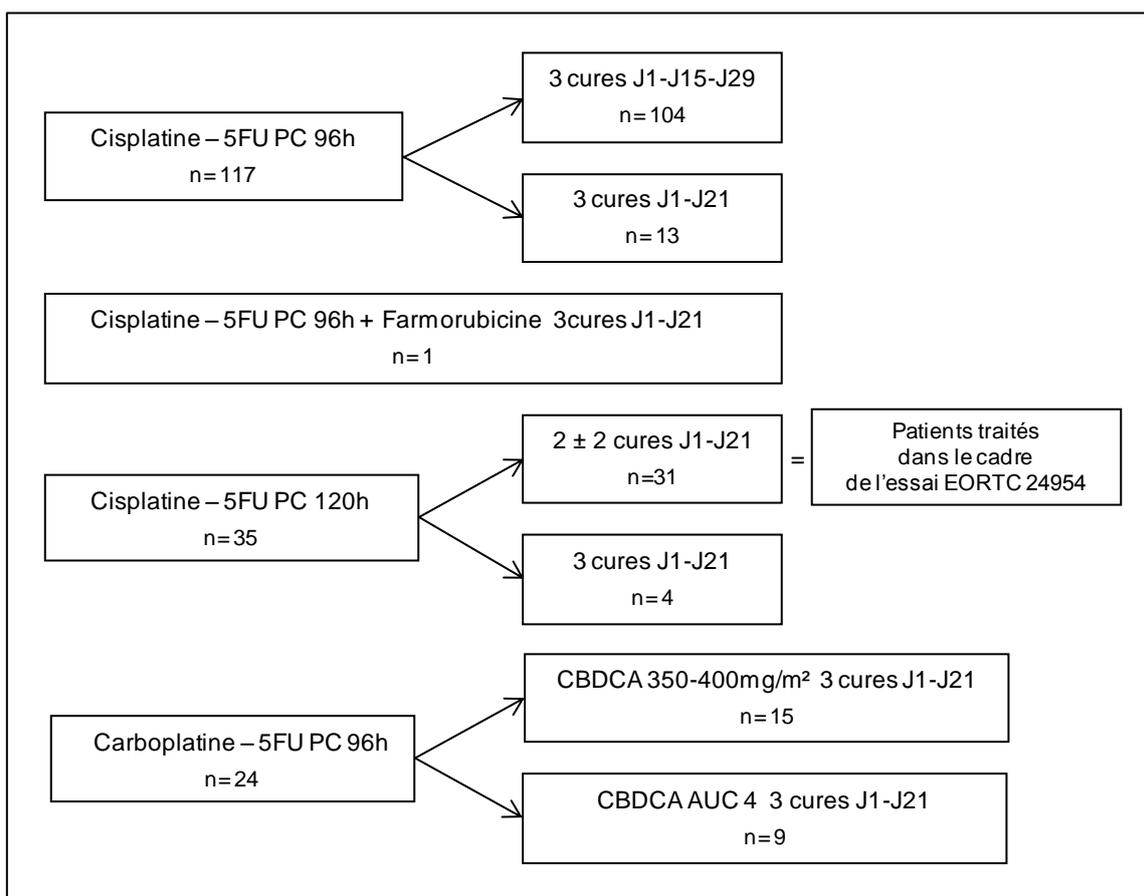


Figure 1 - Répartition des patients entre les différents protocoles de chimiothérapie d'induction

La toxicité aiguë de la chimiothérapie d'induction a été dominée par la survenue d'une **asthénie** et de **nausées-vomissements**, qui ont été les deux **toxicités chimio-induites les plus fréquentes mais non limitantes**. Une asthénie a été décrite par 95 % des patients dans la semaine qui a suivi l'administration de la chimiothérapie, mais de grade 1-2 dans 90% des cas et de grade 3 dans moins de 5% des cas. Les nausées-vomissements ont été rapportés par 45,2% des patients malgré une prémédication associant corticoïdes-neuroleptiques-sétrons, mais moins de 4% en ont présentés de grade ≥ 3 . **Les toxicités limitantes ont été hématologiques** (neutropénie et/ou thrombopénie chimio-induites) **et muqueuses** (mucites et/ou diarrhées). L'ensemble des toxicités de grade ≥ 3 induites par la chimiothérapie d'induction sont résumées dans la Figure n°2.

La compliance à la chimiothérapie a été satisfaisante puisque **90% des patients ont reçu le nombre de cures initialement prévu** par leur protocole. Néanmoins, des modifications de protocoles ont du être réalisées chez 37,8% des patients (cf Figure n°3). Au total, **75% des patients ont reçu 3 cures de chimiothérapie d'induction** (1 cure = 5,5%, 2 cures = 6%, 4 cures = 13,5%).

Sur les 177 patients qui ont débuté leur chimiothérapie d'induction, 68 (38,4%) ont présenté en cours de traitement au mois une toxicité chimio-induite de grade ≥ 3 .

Toxicité hématologique de grade ≥ 3 : n= 48 (27,1%)

- Anémie de grade ≥ 3 : n= 8 (4,5%), dont 1 avec une anémie de grade 4
- Thrombopénie de grade ≥ 3 : n= 16 (9%), dont 2 avec une thrombopénie de grade 4
- Neutropénie de grade ≥ 3 : n= 41 (23,2%), dont 6 avec une neutropénie de grade 4, et 6 (3,5%) avec une neutropénie fébrile.

Toxicité clinique de grade ≥ 3 : n= 32 (18,1%)

- Asthénie de grade ≥ 3 : n= 8 (4,5%)
- Nausées-vomissements de grade ≥ 3 : n= 7 (<4%), dont 1 avec des nausées-vomissements de grade 4
- Mucite de grade ≥ 3 : n= 13 (7,4%), dont 1 patient avec mucite de grade 4
- Diarrhée de grade ≥ 3 : n= 5
- Déshydratation de grade ≥ 3 : n= 3 (liée à des vomissements et/ou des diarrhées de grade ≥ 3)
- Infection de grade ≥ 3 : n= 9 (5%), dont 5 de grade 3, 3 de grade 4 et 1 de grade 5
- Insuffisance rénale de grade ≥ 3 : n= 5
- Insuffisance coronaire de grade ≥ 3 : n= 3 dont 2 épisodes de grade 4
- Hypertension artérielle de grade ≥ 3 : n= 2 (liée au protocole d'hyperhydratation)
- Insuffisance cardiaque de grade ≥ 3 : n= 1 (liée au protocole d'hyperhydratation)

Figure 2 - Synthèse concernant les toxicités chimio-induites de grade ≥ 3

Sur les 177 patients qui ont débuté leur chimiothérapie d'induction, 67 (37,8%) ont présenté en cours de traitement au moins une modification de leur protocole de chimiothérapie.

Types et Causes :

- **Décalages de cure** : n=43 (24,3%)

Causes =- Toxicité hématologique : n= 38 (88,4%)

Neutropénie : n=25

Thrombopénie : n=8

Neutropénie+Thrombopénie : n=5

- Mucite : n=2

- AEG avec Asthénie : n=1

- Pneumopathie d'inhalation : n=1

- Fracture sur chute en état d'imprégnation alcoolique : n=1

5 des patients pour lesquels un décalage de cure a été nécessaire, ont nécessité également une diminution de dose de chimiothérapie.

1 des patients pour lesquels un décalage de cure a été nécessaire, a nécessité également un changement de chimiothérapie.

2 des patients pour lesquels un décalage de cure a été nécessaire, ont finalement dû interrompre prématurément la chimiothérapie.

- **Diminution de dose de chimiothérapie** : n=12 (6,8%)

Causes - Toxicité hématologique : n= 5

- Mucite : n=4

- Diarrhée : n=3

- **Changement de chimiothérapie** : n=2 (1,1%)

Causes - Insuffisance rénale : n= 1

- Insuffisance coronaire : n=1

- **Arrêt de chimiothérapie pour toxicité chimio-induite rédhibitoire** : n=14 (7,9%)

Causes - Toxicité hématologique : n= 5 dont 3 pancytopenie fébrile

- Infection grade ≥ 3 : n=5 dont une pneumopathie d'inhalation

- Insuffisance rénale : n= 3

- Mucite Gr 4 : n=1

2 des patients ayant dû arrêter la chimiothérapie, sont finalement décédés de complications liées aux toxicités chimio-induites.

- **Arrêt de chimiothérapie pour poursuite évolutive tumorale symptomatique**: n=6 (3,4%)

Figure 3 - Synthèse concernant les modifications de protocole de chimiothérapie

3.3 Réponse à la chimiothérapie d'induction

Compte-tenu de la survenue de 2 décès toxiques en cours de chimiothérapie d'induction, la réponse tumorale à la chimiothérapie n'a été évaluée que chez 175 des 177 patients inclus dans l'étude.

Les détails de la réponse tumorale à la chimiothérapie d'induction sont décrits dans le Tableau n°2.

<p>Réponse au niveau du <u>Lit tumoral pharyngo-laryngé</u></p>	<p>Poursuite évolutive : n= 9 (5,1%) <50% : n= 31 (17,7%) 50 à 80% : n= 38 (21,7%) 80 à 90% : n= 52 (29,7%) > 90% : n= 43 (24,6%) NR : n= 2 Patients exclus de l'analyse du fait d'un DC pendant la chimiothérapie d'induction: n= 2</p>	<p>Poursuite évolutive : n= 9 (5,1%) Réponse mineure : n= 31 (17,7%) Réponse partielle : n= 90 (51,4%) Réponse complète : n= 43 (24,6%)</p>
<p>Mobilité de <u>l'Hémilarynx homolatéral</u> <u>post-CT</u></p>	<p>Reste Abolie : n= 29 (18,6%) Reste Diminuée : n= 9 (5,8%) Abolie devenue Diminuée : n= 41 (26,3%) Diminuée devenue Normale : n= 29 (18,6%) Fixée devenue Normale : n= 41(26,3%) NR : n= 7 Patients exclus de l'analyse du fait d'une mobilité initialement normale : n= 19 Patients exclus de l'analyse du fait d'un DC pendant la chimiothérapie d'induction: n= 2</p>	<p>Remobilisation partielle du larynx n= 41 (26,3%) Retour mobilité normale du larynx n=70 (44,9%) Reprise de mobilité partielle + totale n=111 (71,1%)</p>
<p><u>Réponse ganglionnaire</u></p>	<p>Poursuite évolutive : n= 3 (2,6%) <50 : n= 30 (26,3%) 50 à 80% : n= 43(37,7%) 80 à 90% : n= 12(10,5%) > 90% : n=20 (17,5%) NR : n=6 Patients exclus de l'analyse du fait d'un DC pendant la chimiothérapie d'induction: n= 2 Patients exclus de l'analyse du fait d'un statut NO initial : n= 61</p>	<p>Poursuite évolutive : n= 3 (2,6%) Réponse mineure : n= 30 (26,3%) Réponse partielle : n= 55 (48,2%) Réponse complète : n= 20 (17,5%)</p>

Tableau 2 - Synthèse concernant la réponse tumorale à la chimiothérapie d'induction

On notera que le **taux de réponse objective à la chimiothérapie d'induction a été de 76 %**, dont 54,3 % de réponse supérieure à 80% et **24,6% de réponse clinique complète**. Par ailleurs, une **reprise de mobilité laryngée a été obtenue pour 71% des patients** (avec pour 45 % d'entre eux, un retour à une mobilité laryngée strictement normale). Ainsi, **au total près de 60% des patients ont été considérés comme « bons répondeurs » à la chimiothérapie d'induction**.

3.4 Décision thérapeutique après évaluation de la réponse à la chimiothérapie d'induction

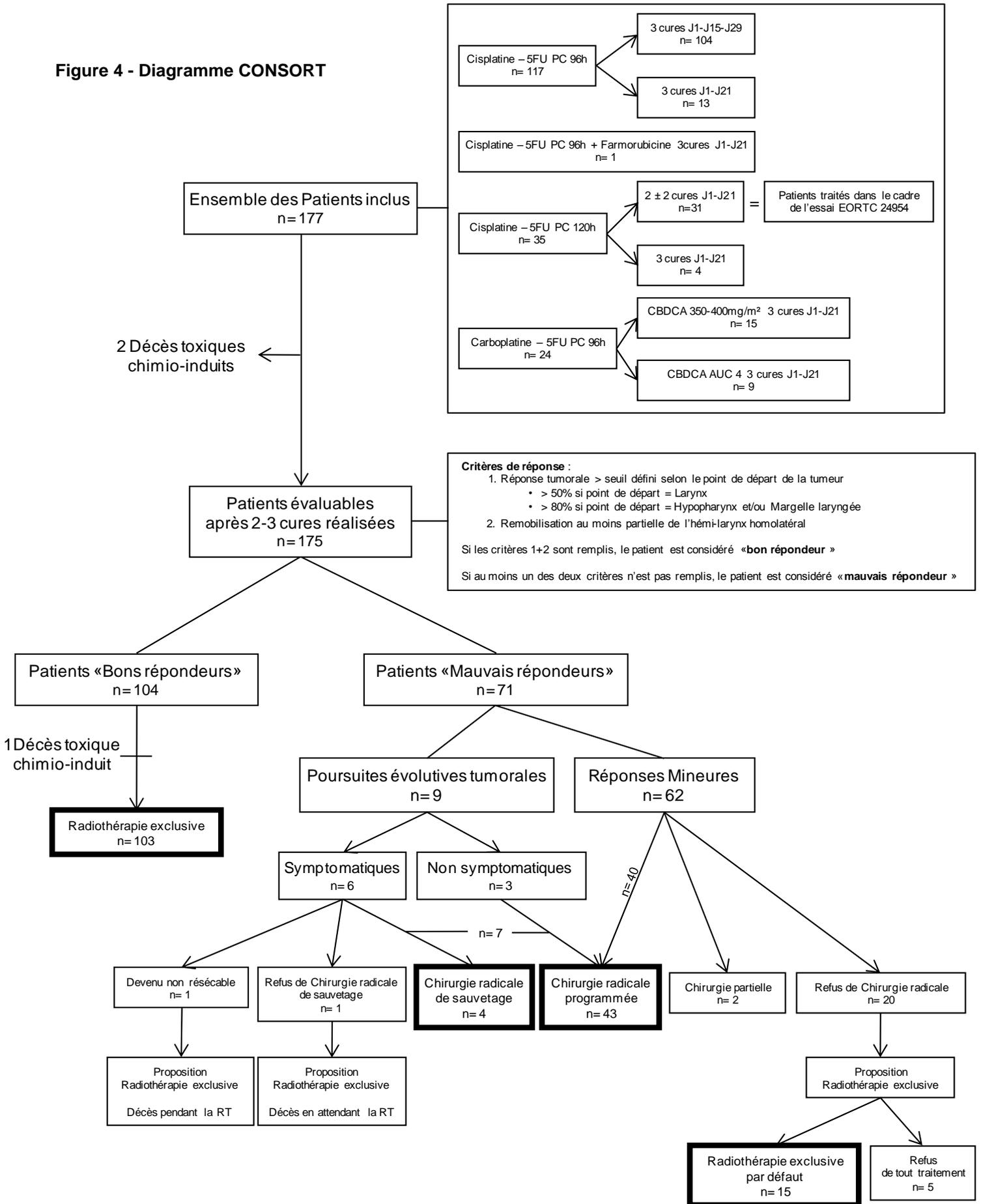
Les **104 patients (59,4%) considérés « bons répondeurs »** à la chimiothérapie d'induction se sont tous vu proposer, conformément au protocole, un complément de traitement par radiothérapie.

Parmi, les **71 patients (40,6%) considérés « mauvais répondeurs »** (incluant les 9 patients en poursuite évolutive tumorale sous chimiothérapie), plusieurs situations se sont présentées :

- un traitement par radiothérapie exclusive a été proposé par défaut à 1 patient, car en cours de chimiothérapie d'induction il a présenté une poursuite évolutive tumorale rendant la tumeur inaccessible à une chirurgie pharyngo-laryngée de sauvetage, du fait l'extension tumorale locorégionale.
- une chirurgie partielle a été proposée à 2 patients hors protocole (une crico-hyoïdopexie et une hémipharyngo-laryngectomie), suivie au décours d'une radiothérapie post-opératoire.
- une **chirurgie radicale pharyngo-laryngée suivie d'une radiothérapie post-opératoire a été proposée à 68 patients**. Parmi eux, **47 l'ont acceptée mais 21 l'ont refusée**. Pour ces derniers, un traitement par défaut par radiothérapie exclusive a été proposé, que 16 ont accepté. Finalement 5 patients ont refusé catégoriquement tout traitement complémentaire.

L'ensemble des orientations thérapeutiques sont rapportées dans le diagramme CONSORT (cf Figure n°4).

Figure 4 - Diagramme CONSORT



3.5 Traitements conservateurs par radiothérapie exclusive

Parmi les **104 patients éligibles** pour le traitement conservateur, **103 ont débuté leur traitement radiothérapique**. En effet, un patient est décédé avant de débiter son traitement de complications liées à des toxicités chimio-induites.

Le traitement a débuté au décours de la dernière cure de chimiothérapie d'induction après un délai moyen de 29 jours (écart-type : ± 18 jours), et avec des extrêmes allant de 2 à 146 jours.

Les caractéristiques techniques des traitements qui ont été délivrés sont résumées dans le Tableau n°3. Les données concernant les toxicités radio-induites aiguës de ces traitements sont résumées dans le Tableau n°4 .

Rayonnements utilisés	Photons du ^{60}CO : n= 77 Photons de 4 à 6 MV : n= 26 Electrons 8 MeV : n= 49 Electrons 9 MeV : n= 25 Electrons 10 MeV : n= 28
Dose par fraction	1,8 Gy / fraction : n= 16 2 Gy / fraction : n= 87
Doses prescrites <ul style="list-style-type: none"> • Lit tumoral • N+ • NO • Creux sus-claviculaire 	70 à 74 Gy : 70 (n=82), 72 (n=18), 74 (n=3) 65 à 72Gy : 65 (n=3), 66 (n=3), 70 (n=47), 72 (n=12) 50 à 56 Gy : 50 (n=16), 54 (n= 15), 56 (n=71), 0 (n=1) 46 à 50 Gy : 45 (n= 5), 46 (n= 9), 50 (n=86), 54 (n=1), 0 (n=2)
Dose min reçue par les volumes cibles	Moyenne = 94% de la dose prescrite Ecart-type = $\pm 2,4\%$ Médiane = 94,5% Extrêmes = 90 à 97,1% de la dose prescrite
Dose max reçue selon ICRU	Moyenne = 74,4 Gy Ecart-type = $\pm 1,7\text{Gy}$ Médiane = 74 Gy Extrêmes = 71 à 78Gy
Nombre de fractions	35 à 41 selon la dose totale prescrite et le fractionnement utilisé
Délai entre la dernière cure de CT et la RT exclusive	Moyenne = 29 jours Ecart-type = ± 18 jours Médiane = 30 Extrêmes = 2 à 146 jours
Etalement	Moyenne = 53 jours Ecart-type = ± 4 jours Médiane = 52 Extrêmes = 46 à 65 jours

Tableau 3 - Données techniques RT après Bonne réponse à la chimiothérapie d'induction

Epidermite	Grade 1 : n= 14 Grade 2 : n= 70 Grade 3 : n= 19
Mucite	Grade 2 : n= 23 Grade 3 : n= 80
Perte de poids sur le temps du traitement	< 1% du poids de forme : n= 50 1 à 5% du poids de forme : n= 26 5 à 10% du poids de forme : n= 23 > 10 % du poids de forme : n= 4
Recours à un traitement antalgique de palier III	n= 34
Recours à une Nutrition artificielle	n= 6 4 par sonde naso-gastrique 2 par nutrition parentérale
Hospitalisation pour toxicité radio-induite	n= 2

Tableau 4 - Données de toxicité RT après Bonne réponse à la chimiothérapie d'induction

Sur les **103** traitements radiothérapeutiques débutés, **94 (91,3%)** ont pu être menés à terme à pleine dose et sans interruption. Les données de compliance à la radiothérapie sont résumées dans le Figure n°5.

<p><u>103 traitements radiothérapeutiques débutés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 94 (91,3%) ont été menés à terme, sans interruption et à pleine dose. • 9 ont été interrompus (dont 3 ≥ 10j). <ul style="list-style-type: none"> – <u>8 ont été interrompus transitoirement</u>, mais une fois le traitement repris, il a été poursuivi jusqu'à son terme sans nouvelle interruption, avec une dose totale délivrée = 100 % de la dose prescrite. – <u>1 a été interrompu définitivement</u> à la dose de 68 Gy (97% de la dose prescrite) malgré une interruption de 10j en cours de traitement. <p>Causes d'interruption</p> <ul style="list-style-type: none"> – Réparation et/ou Maintenance de l'appareil de traitement : n= 4 – Epithélite grade 3 : n= 2 – Mucite grade 3 avec AEG et amaigrissement : n= 2 – Pneumopathie d'inhalation sur fausses-routes itératives : n= 1
--

Figure 5 - Compliance à la RT réalisée dans le cadre d'un traitement conservateur, suite à une bonne réponse à la chimiothérapie d'induction.

3.6 Traitements non-conservateurs par chirurgie radicale pharyngo-laryngée et radiothérapie post-opératoire

Parmi les 71 patients relevant théoriquement d'une chirurgie radicale pharyngo-laryngée (du fait d'une réponse jugée mauvaise à la chimiothérapie d'induction), seuls 47 (soit 66%) ont été traités par (pharyngo-)laryngectomie totale.

Les caractéristiques et les complications des chirurgies radicales pharyngo-laryngées sont résumées dans la Figure n°6.

- L'intervention chirurgicale a été réalisée **en moyenne dans les 30 jours qui ont suivis la fin de la chimiothérapie d'induction** (écart type \pm 22 jours), avec des extrêmes allant de 5 à 150 jours.
- Parmi les 47 patients qui ont accepté la chirurgie radicale pharyngo-laryngée proposée par la RCP :
 - 23 patients ont été traités par Laryngectomie totale
 - 24 patients ont été traités par Pharyngo-Laryngectomie totale
- Pour 94,5% des patients, un curage cervical a été réalisé, et il était bilatéral dans 64% des cas. Seuls 2 patients n'ont pas eu d'évidement ganglionnaire cervical en raison d'un état général faisant contre-indiquer (pour raison anesthésique) la réalisation du curage en plus du geste chirurgical pharyngo-laryngé. Néanmoins, ces 2 patients étaient à faible risque d'atteinte ganglionnaire (cancers limités au larynx, sans atteinte de la margelle et/ou du sinus pyriforme, classés T3 en raison d'une fixité de l'arythénoïde homolatérale, N0 lors du bilan initial et de la réévaluation post-chimiothérapie d'induction), et tous deux ont reçu une radiothérapie post-opératoire.
- 2 patients (4,2%) étaient en situation d'**exérèse R1** après l'analyse histologique des berges de résection.
- 11 des tumeurs réséquées (23,4%) présentaient une **atteinte cartilagineuse** à l'analyse histologique des pièces opératoires.
- 26 patients (57,8%) présentaient un envahissement ganglionnaire tumoral post-chimiothérapie d'induction, dont 17 (37,8%) en situation de **N+R+**.
- 18 patients (38,3%) ont bénéficié de la mise en place d'un **implant phonatoire de type PROVOX**.
- 17 patients (36,2%) ont présenté des **complications post-opératoires**, et **1 patient en est décédé**.
Types de complications post-opératoires :
 - Hématôme : n= 4
 - Infection du site opératoire : n= 7 (15%)
 - Fistule : n= 12 (25,5%)
 - Nécrose cutanée : n= 2
- La **durée moyenne d'hospitalisation a été de 16 jours** (écart-type \pm 8 jours), avec des extrêmes allant de 8 à 52 jours.

Figure 6 - Caractéristiques et Complications des Chirurgies radicales pharyngo-laryngées

Parmi les 47 patients traités par chirurgie radicale pharyngo-laryngée, 46 ont complété leur traitement par une radiothérapie post-opératoire, l'un des patients opérés étant décédé de complications post-opératoires.

Le traitement radiothérapique a débuté au décours de la chirurgie, après obtention d'une cicatrisation complète, avec un délai moyen de 54 jours (écart-type : ± 20 jours) par rapport à l'intervention chirurgicale, avec des extrêmes allant de 27 à 127 jours.

Les caractéristiques techniques des traitements radiothérapiques post-opératoires ainsi que les données concernant les toxicités radio-induites aiguës de ces derniers sont résumées respectivement dans les Tableaux n°5 et n°6.

Rayonnements utilisés	Photons du ^{60}Co : n= 32 Photons de 4 à 5 MV : n= 14 Electrons 8 MeV : n= 32 Electrons 9 MeV : n= 9 Electrons 10 MeV : n= 5
Dose par fraction	1,8 Gy / fraction : n= 10 2 Gy / fraction : n= 36
Doses prescrites <ul style="list-style-type: none"> • Néopharynx • Trachéostome • N+R+ • N+R- et N0 • Creux sus-claviculaire 	50 à 66 Gy : 50 (n=14), 56 (n=27), 66 (n=5) 45 à 56Gy : 45 (n=5), 50 (n=39), 56 (n=2) 60 à 66 Gy : 60 (n=2), 66 (n=23) 50 à 56 Gy : 50 (n=14), 54 (n= 2), 56 (n=30) 45 à 56 Gy : 45 (n=5), 50 (n=37), 56 (n=4)
Nombre de fractions	25 à 36 selon la dose totale prescrite et le fractionnement utilisé
Délai entre l'intervention chirurgicale et la RT post-opératoire	Moyenne = 54 jours Ecart-type = ± 20 jours Médiane = 51 Extrêmes = 27 à 127 jours
Etalement	Moyenne = 45 jours Ecart-type = ± 7 jours Médiane = 45 Extrêmes = 35 à 64 jours

Tableau 5 - Données techniques RT Post-opératoire

Epidermite	Grade 1 : n= 3 Grade 2 : n= 22 Grade 3 : n= 16
Mucite	Grade 1 : n= 6 Grade 2 : n= 31 Grade 3 : n= 4
Perte de poids sur le temps du traitement	< 1% du poids de forme : n= 33 1 à 5% du poids de forme : n= 3 5 à 10% du poids de forme : n= 3 ≥ 10 % du poids de forme : n= 2
Recours à un traitement antalgique de palier III	n= 5
Recours à une Nutrition artificielle	n= 1 (sonde naso-gastrique)

**Tableau 6 - Données de toxicité RT Post-opératoire
(à partir des seuls 41 patients dont les données étaient disponibles)**

Sur les **46** traitements radiothérapeutiques post-opératoires débutés, **40 (87%) ont pu être menés à terme à pleine dose et sans interruption**. Les données de compliance à la radiothérapie sont résumées dans la Figure n°7.

<p><u>46 traitements radiothérapeutiques débutés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 (87%) ont été menés à terme, sans interruption et à pleine dose. • 6 ont été interrompus. <ul style="list-style-type: none"> – <u>3 ont été interrompus transitoirement (7 à 10 jours au total)</u>, pour cause de maintenance et/ou de panne sur l'appareil de traitement. Une fois le traitement repris, il a été poursuivi jusqu'à son terme sans nouvelle interruption, avec une dose totale délivrée = 100 % de la dose prescrite. – <u>3 ont été interrompus définitivement</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ À la dose de 64 Gy (97% de la dose prescrite), pour épithélite grade 3 ✓ À la dose de 30,6 Gy (54,5% de la dose prescrite), pour abcès salivaire avec fistule cutanée ✓ En raison d'une poursuite évolutive tumorale en cours d'irradiation

Figure 7 - Compliance à la radiothérapie post-opératoire réalisée après la chirurgie radicale pharyngo-laryngée, suite à une mauvaise réponse à la chimiothérapie d'induction

3.7 Traitement par radiothérapie malgré une mauvaise réponse à la chimiothérapie d'induction, en raison du refus de la chirurgie radicale pharyngo-laryngée.

Parmi les **21** patients mauvais répondeurs à la chimiothérapie d'induction ayant refusé la chirurgie radicale pharyngo-laryngée proposée, **16** accepteront par défaut un traitement par radiothérapie au niveau de la sphère ORL, mais seuls **15** le débiteront, puisque l'un des patient est décédé de détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie d'inhalation avant de commencer son traitement.

Le traitement radiothérapique a débuté au décours de la dernière cure de chimiothérapie d'induction après un délai moyen de 44 jours (écart-type : \pm 24 jours), avec des extrêmes allant de 19 à 118 jours.

Les caractéristiques techniques des traitements qui ont été délivrés sont résumées dans le Tableau n°7. De la même manière, les données concernant les toxicités radio-induites aiguës de ces traitements (en excluant les deux patients pour lesquels le traitement a été interrompu), sont résumés dans le Tableau n° 8.

Rayonnements utilisés	Photons du ^{60}CO : n= 12 Photons de 4 à 5 MV : n= 3 Electrons 8 MeV : n= 8 Electrons 9 MeV : n= 3 Electrons 10 MeV : n= 4
Dose par fraction	1,8 Gy / fraction : n= 2 2 Gy / fraction : n= 13
Doses prescrites <ul style="list-style-type: none"> • Lit tumoral • N+ • N0 • Creux sus-claviculaire 	70 à 74 Gy : 70 (n=8), 72 (n=4), 74 (n=1) 66 à 72Gy : 66 (n=1), 70 (n=5), 72 (n=3) 50 à 56 Gy : 50 (n=3), 54 (n= 3), 56 (n=9) 46 à 50 Gy : 45 (n= 3), 50 (n=12)
Nombre de fractions	35 à 40 selon la dose totale prescrite et le fractionnement utilisé
Délai entre la dernière cure de CT et la RT exclusive	Moyenne = 44 jours Ecart-type = \pm 24 jours Médiane = 38 jours Extrêmes = 19 à 118 jours
Etalement (en excluant les deux patients pour lesquels le traitement a été interrompu)	Moyenne = 53 jours Ecart-type = \pm 4 jours Médiane = 52 jours Extrêmes = 46 à 59 jours

Tableau 7 - Données techniques RT pour Refus de Chirurgie

Epidermite	Grade 1 : n= 2 Grade 2 : n= 10 Grade 3 : n= 1
Mucite	Grade 2 : n= 4 Grade 3 : n= 9
Perte de poids sur le temps du traitement	< 1% du poids de forme : n= 6 1 à 5% du poids de forme : n= 7 >5% du poids de forme : n= 0
Recours à un traitement antalgique de palier III	n= 3
Recours à une Nutrition artificielle	n= 0

**Tableau 8 - Données de toxicité RT pour Refus de Chirurgie
(en excluant les deux patients pour lesquels le traitement a été interrompu)**

Sur les **15** traitements radiothérapeutiques débutés, **13 (86%)** ont pu être menés à terme à pleine dose et sans interruption, mais **2** ont été interrompus.

3.8 Résultats thérapeutiques

3.8.1 Suivi

Le suivi moyen a été de 5 ans et 3 mois avec un **suivi médian de 3 ans et 8 mois**. Les données de suivi sont résumées dans le Tableau n°12.

Patients \ Suivi	Moyen (Années)	Minimum (Années)	Maximum (Années)	Médian (Années)
Vivants	10,64	5,46	16,03	11,04
Décédés	4,29	0,08	17,71	2,75
Tous	5,24	0,08	17,71	3,69

Tableau 9 - Données de suivi

3.8.2 Survie Globale (OS)

Sur les 177 patients inclus dans l'étude, **153 (86,5%) sont décédés**. Les deux causes les plus fréquentes de décès ont été la survenue d'une **récidive locorégionale (20,3%)** et la survenue d'un **cancer broncho-pulmonaire (17,6%)**. Nous rappelons que 3 patients sont décédés de complications liées à des toxicités chimio-induites. Les causes de décès, ainsi que leurs fréquences respectives, sont détaillées dans le Tableau n°13.

<p>Décès en rapport avec l'évolution du cancer pharyngo-laryngé n= 65 (42,5%)</p>	<p>Poursuite évolutive tumorale : n= 13</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11 à cause d'un refus dans les traitements proposés • 2 pendant la RT mais alors qu'ils étaient déjà en situation de poursuite évolutive sous chimiothérapie <p>Récidive locorégionale : n= 31 (20,3%) Evolution métastatique : n= 21 (13,7%)</p>
<p>Décès en rapport avec une 2^{ème} localisation cancéreuse au niveau de la sphère ORL n= 8 (5,2%)</p>	
<p>Décès en rapport avec des complications des différents traitements proposés n= 5</p>	<p>Toxicités chimio-induites : n= 3 Complications post-opératoires au décours d'une PLT : n=1 Sarcome radio-induit de l'œsophage : n= 1</p>
<p>Décès du fait de troubles de déglutition avec fausses-routes à répétitions, responsables de complications respiratoires n= 8 (5,2%)</p>	<p>Troubles de déglutition radio-induits : n= 5 Troubles de déglutition post-AVC : n= 2 Troubles de déglutition d'origine mixte : n= 1</p>
<p>Décès en rapport avec un cancer tabac et/ou OH induit n= 30 (19,6%)</p>	<p>Cancer broncho-pulmonaire : n= 27 (17,6%) Cancer de l'œsophage : n= 3</p>
<p>Décès en rapport avec un Arrêt cardio-respiratoire sur IDM massif : n= 7</p>	
<p>Hémorragie digestive sur rupture de varices œsophagiennes : n= 1</p>	
<p>Décès en rapport avec un cancer non lié au tabac ou à l'alcool : n= 9</p>	
<p>Décès de cause autre n= 4</p>	
<p>Décès de cause inconnue : n= 16</p>	

Tableau 10 - Synthèse des Causes de DC (n= 153) pour l'ensemble de la population d'étude

La survie médiane est de 44 mois (cf Figure n°8) avec un **taux de survie globale estimé à 5ans de 40,1%** (IC 95% = 32,9-47,2).

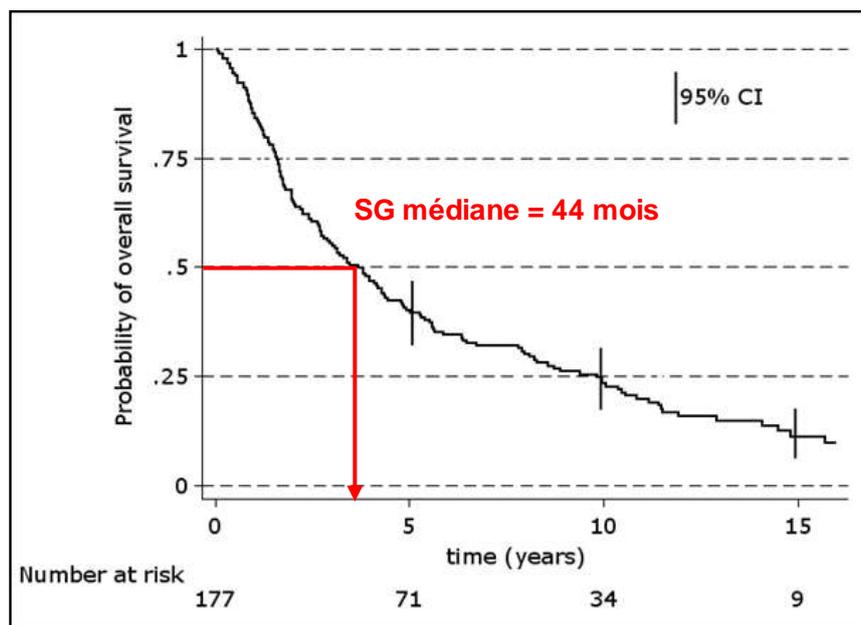


Figure 8 - Courbe de Survie Globale

Les facteurs qui ont influencé significativement la survie globale ont été :

- **L'état général initial**, avec un impact négatif d'un score OMS >1 ($P=0,026$; HR = 3.07 avec IC 95% = 1.33- 7.07)
- **Le taux d'hémoglobine initial**, avec un impact négatif d'un taux < 12g/dL ($P=0,031$)
- **La topographie tumorale** ($P=0,028$), avec une survie significativement meilleure chez les patients dont la tumeur avait pour point de départ le larynx comparativement aux patients dont la tumeur avait pour point de départ l'hypopharynx et/ou la margelle laryngée ($P=0,04$).
- **Le statut N initial**, avec un impact négatif d'un statut N >1 ($P<10^{-5}$), les patients N0 et N1 ayant une survie globale non significativement différente.

A l'inverse, les facteurs suivants n'ont pas eu d'influence significative sur la survie globale : l'âge du patient (même > 70ans), le sexe, une perte de poids initiale (même >10% du poids de forme), le sevrage de la consommation de tabac et/ou d'alcool, la présence d'un terrain polyvasculaire, la réalisation d'une trachéotomie en début de prise en charge, l'aspect macroscopique de la tumeur, le degré de différenciation de la tumeur, l'importance de l'extension locale initiale, le degré de mobilité initiale de l'hémilarynx homolatéral (normale versus diminuée versus abolie).

Le détail des données de Survie globale en fonction des différentes sous-populations de l'étude est consigné dans le Tableau n°11. On notera qu'il n'y a pas de différence significative de survie entre les patients traités de façon conservatrice par radiothérapie et ceux traités par chirurgie radicale pharyngo-laryngée (survie globale estimée à 5ans respectivement de 47 et 38% NS)

	Population globale		RT Bonne réponse à la CT d'induction		PLT + RT post-op Mauvaise réponse à la CT d'induction		RT Mauvaise réponse à la CT d'induction Car Refus Chir	
	OS	IC 95%	OS	IC 95%	OS	IC 95%	OS	IC 95%
2 ans	65%	57,5 - 71,5	73,8%	64,1 - 81,2	61,7%	46,3 - 73,9	55,3%	26,3 - 74,4
3 ans	55,4%	47,7 - 62,3	64,1%	54 - 72,5	51,1%	36,1 - 64,2	40%	16,5 - 62,8
5 ans	40,1%	32,9 - 47,2	47,6%	37,7 - 56,8	38,3%	24,6 - 51,8	13,3%	2,2 - 34,5
10 ans	23,3%	17,2 - 30	26,5%	18,1 - 35,6	23,2%	12 - 36,6	6,7%	0,5 - 26

Tableau 11 - Détails des Données de Survie globale

3.8.3 Survie sans Récidive (DFS)

Parmi les **163 patients évaluable**s pour ce end-point dans notre population d'étude (14 patients exclus sur 177), **69 (42,3%) ont présenté une évolution de leur cancers pharyngo-laryngé** : pour 48 patients (29,4%) au niveau strictement locorégional, pour 15 patients (9,2%) uniquement à distance sous la forme de métastases, et pour 6 patients (3,7%) à la fois au niveau locorégional mais aussi à distance sous la forme métastases. **Au total, près de 13% des patients ont présenté une évolution métastatique à distance.**

La médiane estimée de survie sans récurrence est ≥ 8 ans (cf Figure n°10) avec un **taux de survie sans récurrence estimé à 5ans de 58,8%** (IC 95% = 56,9-72,1).

Les facteurs qui ont influencé significativement la survie sans récurrence en analyse univariée ont été :

- **Le sevrage tabagique**, avec un impact négatif de la poursuite du tabagisme pendant et/ou au décours du traitement ($P=0.027$)
- **Le degré de différenciation de la tumeur**, avec une survie sans récurrence significativement meilleure pour les tumeurs bien différenciées par rapport aux tumeurs moyennement ou peu différenciées ($P=0,011$).
- **Le statut N initial**, avec un impact négatif d'un statut N >1 ($P<10^{-4}$), les patients N0 et N1 ayant une survie globale non significativement différente.

Concernant la topographie tumorale, la survie sans récurrence des tumeurs ayant pour point de départ le larynx a été meilleure que celles des tumeurs ayant pour point de départ l'hypopharynx ou la margelle laryngée, mais sans que la différence n'atteigne le seuil de significativité ($P=0,059$).

Par ailleurs, les facteurs suivants n'ont pas eu d'influence significative sur la survie sans récurrence: l'âge du patient (même > 70 ans), le sexe, l'état général initial (score OMS), le taux d'hémoglobine initial, une perte de poids initiale (même $>10\%$ du poids de forme), le sevrage de la consommation de d'alcool, la réalisation une trachéotomie en début de prise en charge, l'aspect macroscopique de la tumeur, l'importance de l'extension locale initiale, le degré de mobilité initiale de l'hémilarynx homolatéral (normale versus diminuée versus abolie), le degré de réponse à la chimiothérapie d'induction (que ce soit au niveau du lit tumoral pharyngo-laryngé ou au niveau ganglionnaire), le degré de remobilisation de l'hémilarynx homolatéral après chimiothérapie d'induction.

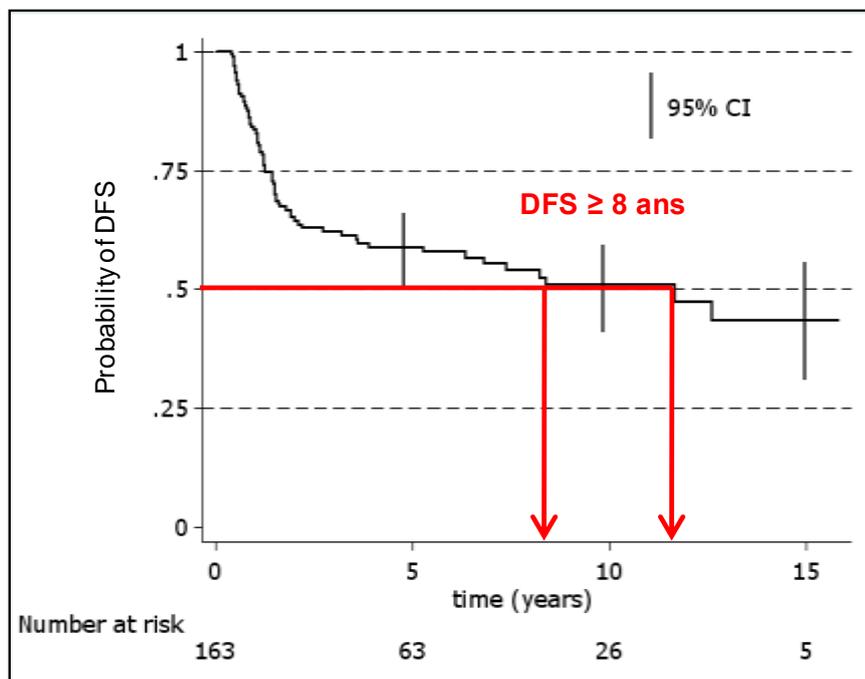


Figure 9 - Courbe de Survie sans Récurrence (DFS)

Le détail des sites de récurrences ainsi que des données de survie sans récurrence, en fonction des différentes sous-populations de l'étude, est consigné respectivement dans les Tableaux n°12 et 13.

	Récidive M Uniquement	Récidive T et/ou N Uniquement	Récidive M + T et/ou N	Total
Population globale	15 (9,2%)	48 (29,4%)	6 (3,7%)	69 / 163 (42,3%)
RT Bonne réponse à la CT d'induction	9 (8,7%)	32 (31,1%)	5 (4,8%)	46 / 103 (soit 44,6%)
PLT + RT post-op Mauvaise réponse à la CT d'induction	6 (13,6%)	9 (20,4%)	1 (2,3%)	16 / 44 (soit 36,4%)
RT Mauvaise réponse à la CT d'induction Car Refus Chir	X	7 (soit 53,8%)	X	7 / 13 (soit 53,8%)

Tableau 12 - Détails des sites de récurrences selon les sous-populations

	Population globale		RT Bonne réponse à la CT d'induction		PLT + RT post-op Mauvaise réponse à la CT d'induction		RT Mauvaise réponse à la CT d'induction Car Refus Chir	
	DFS	IC 95%	DFS	IC 95%	DFS	IC 95%	DFS	IC 95%
1 ans	83,5%	76,7 - 88,5	80,9%	71,7 - 87,4	90,8%	77,3 - 96,4	75,5%	41,6 - 91,4
2 ans	65,1%	56,9 - 72,1	63,6%	53,1 - 72,4	68,9%	52,4 - 80,6	58,7%	27,4 - 80,4
3 ans	62,1%	53,8 - 69,4	60,3%	49,7 - 69,3	66,2%	49,6 - 78,5	58,7%	27,4 - 80,4
5 ans	58,8%	56,9 - 72,1	56,6%	45,9 - 66	66,2%	49,6 - 78,5	47%	17 - 72,5
10 ans	50,9%	41,3 - 59,6	48,7%	37 - 59,5	61,8%	44 - 75,4	23,5%	15,6 - 60,4

Tableau 13 - Détails Données de Survie sans Récidive (DFS)

3.8.4 Survie sans Récidive Locorégionale (LRC)

Parmi les **163** patients évaluable, **54 (33,1%)** ont présenté une **récidive locorégionale de leur cancer pharyngo-laryngé** : pour 30 patients (18,4%) uniquement au niveau du lit tumoral initial, pour 8 patients (4,9%) uniquement au niveau ganglionnaire, et pour 16 patients (9,8%) à la fois au niveau du lit tumoral initial et au niveau ganglionnaire.

La médiane estimée de survie sans récurrence est > 10 ans (cf Figure n°10), avec un **taux de survie sans récurrence locorégionale estimé 5ans de 67,6%** (IC 95% = 59,1-74,7).

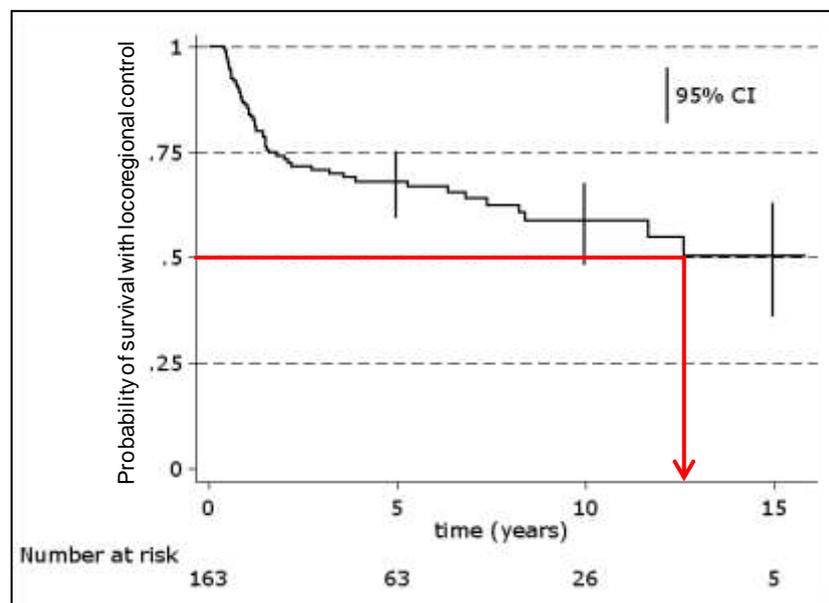


Figure 10 - Courbe de Survie sans Récidive Locorégionale

Les facteurs qui ont influencé significativement la survie sans récurrence locorégionale en analyse univariée ont été :

- **Le sevrage tabagique**, avec un impact négatif de la poursuite du tabagisme pendant et/ou au décours du traitement ($P=0.009$)
- **Le degré de différenciation de la tumeur**, avec une survie sans récurrence significativement meilleure pour les tumeurs bien différenciées par rapport aux tumeurs moyennement ou peu différenciées ($P=0,036$).
- **Le statut N initial**, avec un impact négatif d'un statut $N > 1$ ($P=0,001$).

Par ailleurs, les facteurs suivants n'ont pas eu d'influence significative sur la survie sans récurrence: l'âge du patient (même > 70ans), le sexe, l'état général initial (score OMS), le taux d'hémoglobine initial, une perte de poids initiale (même >10% du poids de forme), le sevrage de la consommation de d'alcool, l'aspect macroscopique de la tumeur, l'importance de l'extension locale initiale (même une atteinte bilatérale, et/ou de la vallécule associée), le degré de mobilité initiale de l'hémilarynx homolatéral (normale versus diminuée versus abolie), le degré de réponse à la chimiothérapie d'induction (que ce soit au niveau du lit tumoral pharyngo-laryngé ou au niveau ganglionnaire), le degré de remobilisation de l'hémilarynx homolatéral après chimiothérapie d'induction.

Le détail des sites de récurrences locorégionales ainsi que des données de survie sans récurrence locorégionale, en fonction des différentes sous-populations de l'étude, est consigné respectivement dans les Tableaux n°14 et 15.

	Récurrence T Uniquement	Récurrence N Uniquement	Récurrence T+N	Total
Population globale	30 (18,4%)	8 (4,9%)	16 (9,8%)	54 / 163 (33,1%)
RT Bonne réponse à la CT d'induction	21 (20,4%)	6 (5,8%)	10 (9,7%)	37 / 103 (soit 35,9%)
PLT + RT post-op Mauvaise réponse à la CT d'induction	5 (11,4%)	2 (4,5%)	3 (6,8%)	10 / 44 (soit 22,7%)
RT Mauvaise réponse à la CT d'induction Car Refus Chir	4 (30,8%)	X	3 (23%)	7 / 13 (soit 53,8%)

Tableau 14 - Détails des sites de récurrences locorégionales selon les sous-populations

	Population globale		RT Bonne réponse à la CT d'induction		PLT + RT post-op Mauvaise réponse à la CT d'induction	
	LRC	IC 95%	LRC	IC 95%	LRC	IC 95%
1 ans	85,4%	78,8 - 90	82,9%	74 - 89	93,1%	80 - 97,7
2 ans	73,6%	65,8 - 79,9	70,8%	60,5 - 78,9	83,4%	68,3 - 91,7
3 ans	70,4%	62,2 - 77,1	67,2%	56,6 - 75,7	80,3%	64,2 - 89,7
5 ans	67,6%	59,1 - 74,7	64,4%	53,6 - 73,3	80,3%	64,2 - 89,7
10 ans	58,5%	48,2 - 67,4	55,5%	42,8 - 66,4	74,9%	55,6 - 86,8

Tableau 15 - Détails Données de Survie sans Récidive Locorégionale

3.8.5 Survie sans Récidive Locale (LC)

Parmi les **163** patients évaluable, **46 (28,2%)** ont présenté une **récidive locale de leur cancer pharyngo-laryngé**. Ainsi, le **taux de survie sans récidive locale estimé à 5ans est de 73,6%** (IC 95% = 65,4-80,1) (cf Figure n°11).

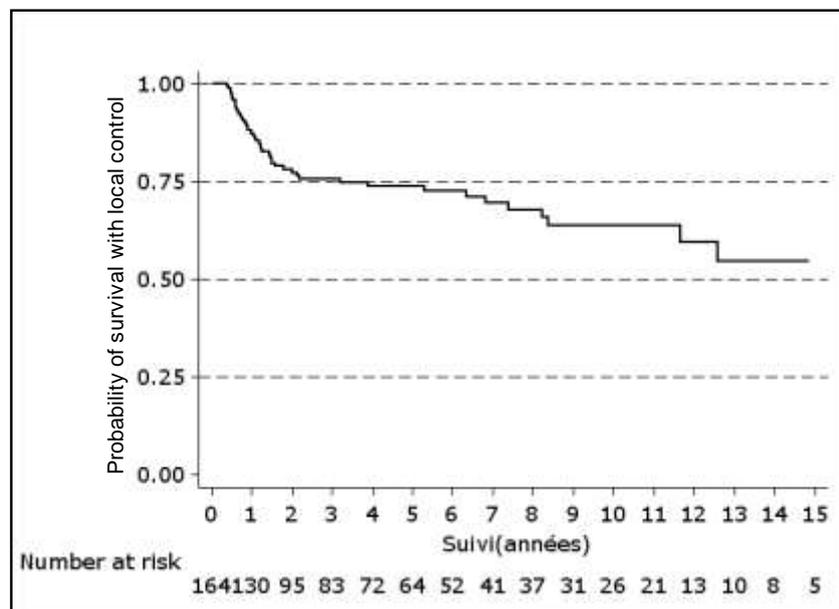


Figure 11 - Courbe de Survie sans Récidive Locale

Le seul facteur qui a influencé significativement la survie sans récidive locorégionale en analyse univariée a été le **sevrage tabagique**, avec un impact négatif de la poursuite du tabagisme pendant et/ou au décours du traitement ($P=0.001$).

Par ailleurs, les facteurs suivants n'ont pas eu d'influence significative sur la survie sans récurrence: l'âge du patient (même > 70ans), le sexe, l'état général initial (score OMS), le taux d'hémoglobine initiale, une perte de poids initiale (même >10% du poids de forme), le sevrage de la consommation de d'alcool, l'aspect macroscopique de la tumeur, l'importance de l'extension locale initiale (même une atteinte bilatérale, et/ou de la vallécule associée), le statut N initial, le degré de mobilité initiale de l'hémilarynx homolatéral (normale versus diminuée versus abolie), la réalisation d'une trachéotomie initiale, le degré de réponse à la chimiothérapie d'induction (que ce soit au niveau du lit tumoral pharyngo-laryngé ou au niveau ganglionnaire), le degré de remobilisation de l'hémilarynx homolatéral après chimiothérapie d'induction.

Le détail des récurrences locales ainsi que des données de survie sans récurrence locale, en fonction des différentes sous-populations de l'étude, est consigné respectivement dans les Tableaux n°16 et 17.

	Récurrence T
Population globale	46 / 163 (28,2%)
RT Bonne réponse à la CT d'induction	31 / 103 (30,1%)
PLT + RT post-op Mauvaise réponse à la CT d'induction	8 / 44 (18,1%)
RT Mauvaise réponse à la CT d'induction Car Refus Chir	7 / 13 (53,8%)

	Population globale		RT Bonne réponse à la CT d'induction		PLT + RT post-op Mauvaise réponse à la CT d'induction		RT Mauvaise réponse à la CT d'induction Car Refus Chir	
	LC	IC 95%	LC	IC 95%	LC	IC 95%	LC	IC 95%
1 ans	87,2%	80,9 - 91,6	85,8%	77,2 - 91,3	93,1%	80 - 97,7	75,5%	41,6 - 91,4
2 ans	78%	70,5 - 83,9	75,7%	65,6 - 83,1	88,2%	74 - 94,9	58,7%	27,4 - 80,4
3 ans	75,5%	67,7 - 81,8	73,2%	62,9 - 81,1	85%	69,2 - 93	58,7%	27,4 - 80,4
5 ans	73,6%	65,4 - 80,1	71,7%	61,2 - 79,9	85%	69,2 - 93	47%	16,9 - 72,5
10 ans	63,7%	53 - 72,6	61,9%	48,5 - 72,8	79,3%	59,2 - 90,3	23,5%	1,6 - 60,4

Tableau 17- Détails Données de Survie sans Récidive Locale

3.8.6 La préservation laryngée

3.8.6.1 Traitement de rattrapage par Chirurgie radicale pharyngo-laryngée

Devant une poursuite évolutive ou une récurrence locorégionale dans les suites d'un traitement conservateur par radio-chimiothérapie séquentielle, une pharyngo-laryngectomie de rattrapage a été proposée lorsque la lésion était accessible à une chirurgie.

Cela concernait **21 patients**, dont **7 étaient en poursuite évolutive** et **14 en situation de récurrence**.

Les caractéristiques et les complications des chirurgies pharyngo-laryngées de rattrapage, sont résumées dans la Figure n°12.

Sur 21 patients traités par chirurgie de rattrapage :

- 11 patients (**52,4%**) ont présenté une réévolution locorégionale et 9 patients en sont décédés.
- 10 (**47,6%**) patients ont été contrôlés sur le plan locorégional, mais 3 sont décédés d'une évolution métastatique à distance.

Au total, **la chirurgie de rattrapage après traitement conservateur a permis d'assurer un contrôle locorégional chez 1 patient sur 2, avec une survie à 5 ans estimée à 30%**.

- Parmi les 21 patients qui opérés d'une chirurgie de rattrapage pharyngo-laryngée :
 - 6 patients ont été traités par Laryngectomie totale
 - 15 patients ont été traités par Pharyngo-Laryngectomie totale
- Le délai moyen entre la fin de la radiothérapie externe et l'intervention était de :
 - 2 mois 1/2 pour les patients en poursuite évolutive
 - 20 mois 1/2 pour les patients en situation de récurrence
- 90% des chirurgies de rattrapage ont eu lieu dans les 18 mois qui ont suivi la fin de la radiothérapie.
- 17 patients (81%) ont eu un évidement ganglionnaire cervical.
- L'analyse histologique des pièces de curage cervical a montré que 12 patients étaient N+ et 9 R+.
- 8 patients (38% des cas) ont eu un lambeau pédiculé myo-pectoral de couverture.
- 10 patients (47,6%) ont présenté des complications post opératoires.
 - Type de complications post-opératoires :
 - Hématôme : n= 1
 - Infection du site opératoire : n= 4
 - **Fistule : n= 10 (47,6%)**
 - Nécrose cutanée : n= 2
- La durée moyenne d'hospitalisation a été de 20 jours (écart type \pm 11 jours), avec des extrêmes allant de 7 à 55 jours.

Figure 12 - Caractéristiques et Complications des Chirurgies des rattrapage pharyngo-laryngées après un traitement conservateur par radio-chimiothérapie.

3.8.6.2 Fonction des pharyngo-larynx conservés, après une bonne réponse à la chimiothérapie d'induction

Tous les patients traités de façon conservatrice par radio-chimiothérapie séquentielle ont développé un **œdème pharyngo-laryngé post-radique** (n= 103) : 48% de grade 1, 30% de grade 2, et 12 % de grade \geq 3. Cet œdème pharyngo-laryngé radio-induit a duré en moyenne 28 mois (avec des extrêmes de 1 à 134 mois). **Vingt deux patients (21,4%) ont nécessité une prise en charge spécifique à visée symptomatique**, comportant une combinaison variable de l'un des traitements suivants : corticothérapie (n=12), cloutage laser (n=4), gastrostomie transitoire (n=2), trachéotomie transitoire (n=6), **gastrostomie définitive (n=1) et/ou trachéotomie définitive (n=7)**.

Par ailleurs, à distance de l'irradiation, **32 patients (31%) ont présenté des troubles de la déglutition persistants** en rapport avec des phénomènes de sclérose pharyngo-laryngée post-radique, en dehors de toute récurrence locorégionale et/ou de deuxième localisation. Neuf patients se sont plaints de dysphagie isolée, 15 se sont plaints de fausses-routes itératives isolées, et 8 se sont plaints à la fois de dysphagie et de fausses-routes. Ces complications ont conduit à la pose de 2 gastrostomies définitives, et **4 patients en rémission complète sont décédés de pneumopathies d'inhalation**.

3.8.6.3 *Survie avec larynx fonctionnel*

Sur les 177 patients inclus dans l'étude, 107 patients sont en situation de rémission complète et avec un larynx conservé sur le plan anatomique trois mois après la fin du traitement par radiothérapie. Si l'on exclu les patients traités par radiothérapie exclusive du fait d'un refus de la chirurgie radicale pharyngo-laryngée malgré une mauvaise réponse à la chimiothérapie d'induction, **le taux de préservation laryngée à trois mois post-traitement est de 53,7%** (n= 95/177).

Tous patients confondus, **le taux de survie avec larynx fonctionnel** (cf Figure n°13) estimé à 1 an, 2ans, **5ans**, 10ans est respectivement à 56% (IC 95% = 48,3-63), 46,4% (IC 95% = 38,7-53,8), **41,5%** (IC 95% = 33,3-48,6), et 34,2% (IC 95% = 26,1-42,4).

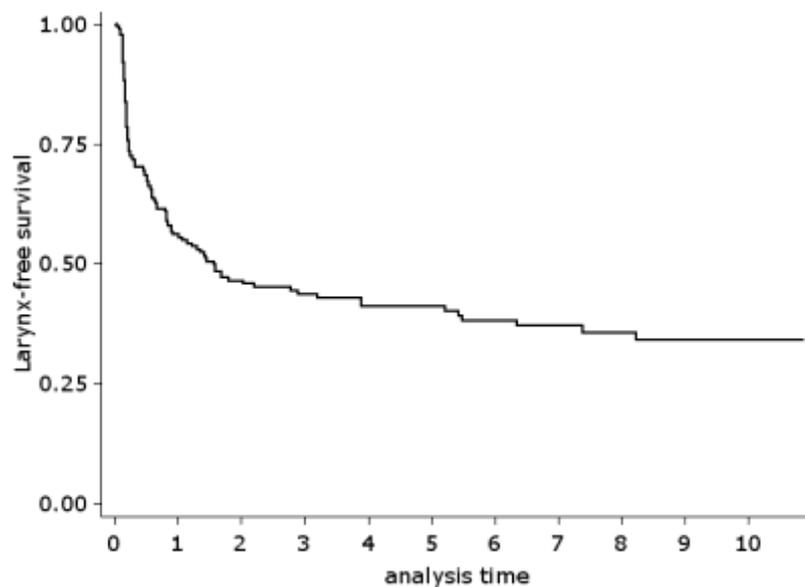


Figure 13 - Courbe de LFS sur l'ensemble de la population d'étude

Le détail des données de survie avec larynx fonctionnel, en fonction des différentes sous-populations de l'étude, est rapporté dans le Tableau n° 18.

	RT Bonne réponse à la CT d'induction		RT Car Refus Chir Mauvaise réponse à la CT d'induction		Toute RT après CT d'induction		Population globale	
	LFS	IC 95%	LFS	IC 95%	LFS	IC 95%	LFS	IC 95%
1 ans	83,9%	75 - 89,8	75,5%	41,6 - 91,4	82,3%	73,9 - 88,2	56%	48,3 - 63
2 ans	71,7%	61,5 - 79,7	48,9%	19,4 - 73,2	68,6%	58,9 - 76,5	46,4%	38,7 - 53,8
3 ans	66,8%	56,1 - 75,4	48,9%	19,4 - 73,2	64,3%	54,3 - 72,7	43,5%	35,8 - 50,9
5 ans	63,9%	53 - 73	48,9%	19,4 - 73,2	61,7%	51,4 - 70,4	41,5%	33,3 - 48,6
10 ans	54,5%	42,2 - 65,2	24,5%	1,6 - 61,7	51%	39,4 - 61,5	34,2%	26,1 - 42,4

Tableau 18 - Détails Données de Survie avec Larynx fonctionnel

Dans la sous-population des patients traités par radiothérapie exclusive suite à une bonne réponse à la chimiothérapie d'induction (cf Figure n, nous avons cherché à identifier des facteurs prédictifs de conservation de la fonction laryngée en plus de la conservation anatomique de l'organe. Ainsi, les facteurs qui ont influencé significativement la survie avec larynx fonctionnel, en analyse univariée, ont été :

- **Le sevrage tabagique**, avec un impact négatif de la poursuite du tabagisme pendant et/ou au décours du traitement ($P=0.019$)
- **La réponse à la chimiothérapie d'induction au niveau du lit tumoral pharyngo-laryngé** ($P=0,009$) et plus la réponse est importante, plus la survie sans récurrence avec larynx fonctionnel est améliorée
- **La réponse à la chimiothérapie d'induction au niveau ganglionnaire** ($P=0,021$) et plus la réponse est importante, plus la survie sans récurrence avec larynx fonctionnel est améliorée.

A l'inverse, les facteurs suivants n'ont eu aucune influence significative sur la survie sans récurrence: l'âge du patient (même > 70ans), le sexe, l'état général initial (score OMS), le taux d'hémoglobine initial, une perte de poids initiale (même >10% du poids de forme), le sevrage de la consommation de d'alcool, un terrain polyvasculaire, l'aspect macroscopique de la tumeur, l'importance de l'extension locale initiale (même une atteinte bilatérale), le statut N initial, le degré de mobilité initiale de l'hémilarynx homolatéral (normale versus diminuée versus abolie), la réalisation d'une trachéotomie initiale, ainsi que le degré de remobilisation de l'hémilarynx homolatéral après chimiothérapie d'induction (pas de différence significative entre un larynx ayant retrouvé une mobilité strictement normale et un larynx dont la mobilité reste diminuée à l'issue de la chimiothérapie).

4 Discussion

Au début des années 90, avec la publication des résultats de deux grands essais randomisés, celui dit « des Vétérans » [33] et celui de l'EORTC [34], le traitement standard des cancers localement avancés du pharyngo-larynx a été modifié. Hors situation de grosses tumeurs T4b pour lesquelles le traitement de référence reste une chirurgie radicale d'emblée (sous réserve d'y être accessible), pour toutes les autres tumeurs non éligibles pour une chirurgie partielle, le nouveau traitement standard est devenu de proposer une stratégie de préservation laryngée avec chimiothérapie d'induction. Cette stratégie thérapeutique a été appliquée aux patients pris en charge par l'équipe multidisciplinaire de cancérologie cervico-faciale de Nantes, et cette étude rétrospective en rapporte les résultats.

4.1 Analyse des caractéristiques de la population

Notre population d'étude correspond à la population habituelle des patients porteurs de cancers pharyngo-laryngés avec les facteurs de risque et les co-morbidités classiquement décrits par l'épidémiologie. L'état général des patients restait globalement satisfaisant au moment de leur prise en charge initiale, même si 37% d'entre eux avaient un score OMS ≥ 1 , et près de 15 % présentaient une perte de poids supérieure à 5% de leur poids habituel.

Concernant le point de départ des tumeurs, les trois grandes sous-localisations du pharyngo-larynx sont représentées, même si la distribution n'est pas strictement équilibrée. En effet, les cancers du larynx ne représentent que 29,5% de notre population d'étude, alors que les cancers de la margelle laryngée et de l'hypopharynx représentent respectivement 34 et 36,5%. Ces derniers ayant une histoire naturelle, une réponse aux traitements, des résultats carcinologiques et des risques évolutifs relativement similaires [39], cela a pour conséquence d'entraîner une sous-représentation relative des cancers du larynx.

La répartition des patients selon la classification TNM montre que les patients inclus étaient majoritairement classés T3, et avec un hémilarynx homolatéral fixé. Les patients inclus dans l'étude qui étaient porteurs de tumeurs classées T2 (20%), n'ont été traités selon une stratégie de préservation laryngée qu'après discussion en RCP, et après les avoir considérés comme non éligibles pour une chirurgie partielle pharyngo-laryngée. A l'inverse, notre population d'étude compte 15% de T4a, tous du fait d'une lyse cartilagineuse et/ou d'une atteinte de la loge hyo-thyro-épiglottique diagnostiquées sur TDM. Concernant l'extension ganglionnaire, la répartition est équilibrée entre les N0-N1-N2, avec par ailleurs 11% de patients N2c et 5 % de N3. Concernant la mobilité de l'hémilarynx homolatéral à la tumeur, 90% de patients présentaient initialement une altération de sa mobilité, et une

abolition complète de celle-ci dans 65,5% des cas. A noter également que 6,5% des patients inclus ont eu une trachéotomie initiale du fait de symptômes respiratoires. Ainsi, notre population d'étude reflète les nombreuses situations oncologiques possibles chez les patients porteurs de cancers localement avancés du pharyngo-larynx. Les études pivotales [33,34] étaient plus restrictives car, outre le fait qu'elles n'ont inclus respectivement que des patients porteurs de cancers soit du larynx, soit de l'hypopharynx, elles comportaient essentiellement des patients présentant un envahissement ganglionnaire limité N0-N1 (respectivement 72,3 et 66%) et avec une proportion plus restreinte de patients présentant une fixation laryngée (55% seulement dans l'essai des Vétérans).

4.2 Analyse des données de toxicité et de compliance à la chimiothérapie d'induction

Les toxicités limitantes de la chimiothérapie ont été hématologiques et muqueuses, nécessitant une interruption de traitement pour près de 8% des patients traités. Moins de 2% des patients sont décédés de toxicités chimio-induites et 5% ont présenté une poursuite évolutive tumorale pendant leur chimiothérapie d'induction, ce qui correspond respectivement aux 1-2% et 3-5% généralement rapportés [40,41]. Au total, la compliance à la chimiothérapie d'induction a été satisfaisante puisque 90% des patients ont reçu le nombre de cures initialement prévu.

Les données de toxicités chimio-induites et de compliance à la chimiothérapie d'induction dans notre série sont donc comparables à celles rapportées dans la littérature, à la fois par les 2 essais princeps (Vétérans et l'EORTC) [33,34,42] mais également par les essais thérapeutiques ultérieurs comportant un bras expérimental avec une chimiothérapie d'induction de type 5FU-Cisplatine [43-49].

4.3 Analyse des données de réponse à la chimiothérapie d'induction

Dans notre série, après 3 cures de chimiothérapie d'induction, les taux de réponse partielle, complète et globale sont respectivement de 51,4%, 24,6% et 76% au niveau du lit tumoral pharyngo-laryngé, et de 48,2%, 17,5% et 65,7% au niveau ganglionnaire. Ces taux sont inférieurs à ceux décrits dans l'essai des Vétérans [33,42] ou de l'EORTC [34]. Mais dans ces essais, l'évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie d'induction n'était que clinique, alors que dans notre série, l'évaluation était à la fois clinique et tomodensitométrique. Néanmoins, au total, près de 60% des patients ont été considérés « bons répondeurs » à la chimiothérapie d'induction et ont été éligibles pour un traitement conservateur par radiothérapie.

4.4 Analyse des données concernant la survie globale

Dans notre série, la survie médiane est de 44 mois, et les taux de survie globale estimés à 2ans, 3ans et 5ans et 10 ans sont respectivement de 65%, 55,4%, 40,1% et 23,3%. Ces résultats en survie globale sont comparables à ceux du bras avec chimiothérapie d'induction de l'essai des Vétérans (taux de survie globale à 2ans et 3ans respectivement de 68 et 53%) [33,50] ainsi que de l'essai EORTC (une survie médiane de 44 mois, et, un taux survie globale à 3ans, 5ans et 10 ans respectivement de 53, 38, et 13%) [34,51].

Les patients mauvais répondeurs traités par radiothérapie pour refus de la chirurgie radicale pharyngo-laryngée ont un mauvais pronostic, avec une médiane de survie inférieure à 30 mois. En revanche, la survie des patients mauvais répondeurs traités par chirurgie radicale et radiothérapie post-opératoire est statistiquement comparable à celle des patients bons répondeurs traités de façon conservatrice par radiothérapie. Ainsi, le pronostic des patients mauvais répondeurs à la chimiothérapie d'induction n'est pas plus péjoratif que celui des patients bons répondeurs, sous réserve d'être impérativement traités par chirurgie radicale pharyngo-laryngée. Cette constatation avait déjà été faite à partir des données de l'essai des Vétérans [42]. Il est donc indispensable, avant de proposer une stratégie de préservation laryngée par chimiothérapie d'induction, d'obtenir le consentement du patient au plan personnalisé de soins imposant une chirurgie radicale pharyngo-laryngée en cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie d'induction. Si le patient est d'emblée réticent à toute chirurgie radicale pharyngo-laryngée, il convient de lui proposer une autre stratégie de préservation.

Dans notre série, la survie globale est significativement meilleure pour les patients en bon état général (OMS 0-1), avec un taux d'hémoglobine initial $>$ à 12 g/dL, avec une tumeur à point de départ laryngé et une faible extension ganglionnaire.

Le score OMS et le taux d'hémoglobine au moment de la prise en charge initiale sont corrélés avec l'état général du patient. L'impact négatif sur la survie globale d'un score OMS $>$ 1 et d'un taux d'hémoglobine $<$ 12g/dL est la traduction d'une capacité moins importante à supporter les différents traitements, et/ou de la présence de co-morbidités. L'impact du taux d'hémoglobine initial sur l'efficacité et/ou la toxicité des traitements pour cancer est bien connu, notamment pour ceux de la sphère ORL[52-64]. En revanche, l'impact des co-morbidités portées par les patients sur l'efficacité et/ou la toxicité des traitements pour cancer de la sphère ORL est de découverte plus récente, et fait actuellement l'objet d'investigations pour définir un index prédictif [65-74].

Le caractère péjoratif de l'extension ganglionnaire initiale et son impact négatif sur la survie est décrit depuis longtemps [52,75]. Il est en rapport avec un risque accru de récurrence locorégionale et de métastases à distance.

L'impact du point de départ de la tumeur sur la survie globale est probablement multifactoriel. Les tumeurs endolaryngées sont de meilleur pronostic que les tumeurs de la margelle laryngée ou de l'hypopharynx du fait, d'une part d'une moindre lymphophilie (et donc d'une extension ganglionnaire initiale plus modérée) et d'autre part d'un diagnostic souvent plus précoce. Par ailleurs, la dépendance à l'alcool dans la pathogénie des cancers du larynx est moins prononcée que pour les cancers de la margelle et/ou de l'hypopharynx, et donc l'état général des patients est globalement meilleur avec moins de co-morbidités.

En revanche, deux points sont intéressants à souligner :

- L'âge du patient au moment de la prise en charge n'a pas impact sur la survie globale. Notre population d'étude comprend notamment 23 patients (13%) âgés de 70 à 80 ans, et même pour cette sous-population de patients la survie globale n'est pas significativement différente de celle des patients plus jeunes.
- Le fait de présenter un amaigrissement au diagnostic n'influence pas de manière significative la survie globale (même s'il est supérieur à 10% du poids de forme), pour peu qu'une prise en charge nutritionnelle efficace soit mise en place et que le retentissement sur l'état général reste modéré.

4.5 Analyse des données concernant les récurrences

Parmi les patients mis en rémission complète, le taux de récurrence a été de 42,3% conduisant à une survie sans récurrence estimée à 5 ans de 59%. Au total, 13% des patients ont présenté une évolution métastatique à distance et 33,1% une récurrence locale.

L'obtention du contrôle local reste donc primordiale pour améliorer les résultats carcinologiques (survie sans récurrence, voire survie globale) de la stratégie de préservation laryngée par chimiothérapie d'induction.

La poursuite du tabagisme en cours de traitement restant le facteur le plus péjoratif en terme d'impact sur le contrôle local, la prise en charge du sevrage tabagique doit donc faire partie intégrante du traitement des patients.

4.6 Analyse des données de préservation laryngée

60% des patients ont été considérés « bons répondeurs » à la chimiothérapie d'induction et ont donc été éligibles pour un traitement conservateur par radiothérapie. Trois mois après la fin de l'irradiation, 54% des patients étaient en rémission complète avec un larynx conservé.

La radiothérapie à la dose de 70 Gy entraîne un œdème pharyngo-laryngé, qui reste en général modéré (78% grade 1 à 2) et régressif sous corticothérapie orale en cures courtes. Néanmoins, 10 à 15 % des patients ont été invalidés par des dysfonctions pharyngo-laryngées (dyspnée et/ou troubles de déglutition), conduisant à la réalisation de trachéotomie et/ou de gastrostomie définitive.

Suivant les dernières recommandations sur les objectifs des essais testant des stratégies de préservation laryngée [37,38], nous avons déterminé la survie sans récurrence avec larynx fonctionnel pour les patients inclus dans notre série. Ainsi, sur l'ensemble de la population, le taux de LFS estimé à 1 an et 5 ans est respectivement de 56% et 41,5%.

L'étude des facteurs prédictifs de conservation d'un larynx fonctionnel montre que plus la réponse à la chimiothérapie d'induction est importante plus le taux de LFS augmente. Néanmoins, il semble exister un effet seuil, l'objectif étant d'obtenir une réponse supérieure à 80% en terme de volume tumoral avec une reprise de mobilité laryngée, qu'elle soit partielle ou totale.

4.7 Analyse des données chirurgicales.

L'analyse des complications post-opératoires survenues dans la population des patients laryngectomisés dans les suites de la chimiothérapie d'induction, montre un taux de complications de 34%. Il pouvait s'agir indifféremment de fistules, d'hématomes de nécroses cutanées ou d'infections du site opératoire et l'on note qu'un patient est décédé des suites d'un choc septique. Si les complications post opératoires sont plus fréquentes dans la chirurgie dite de rattrapage (après radio-chimiothérapie)[76], il existe peu de données bibliographiques concernant la morbidité de la chirurgie dans les suites d'une chimiothérapie d'induction. Penel et al. [77] ont montré, sur un échantillon réduit de patients, qu'il existait une majoration du risque d'infection du site opératoire (68% des cas dans l'article) chez les patients précédemment traités par chimiothérapie. De telles constatations suggèrent que les patients inclus dans un protocole de préservation d'organe requièrent des précautions opératoires particulières et/ou une antibioprophylaxie post-opératoire. Cependant, les taux de complications observés dans notre étude sont identiques à ceux retrouvés chez des patients laryngectomisés naïfs de tout autre traitement [78].

Parmi les 30% de patients en échec local (n= 31/103) dans les suites du traitement conservateur par radio-chimiothérapie séquentielle, 20,4% ont pu bénéficier d'une pharyngo-laryngectomie de rattrapage soit 2/3 des patients. Ce pourcentage est rarement précisé dans la littérature mais il est généralement inférieur à 50% [79]. Dans ces situations de récurrence locorégionale, la chirurgie est souvent la seule alternative de traitement pouvant apporter une chance de contrôle de la maladie [80,81].

Les complications post opératoires de cette chirurgie sont fréquentes et dominées par la survenue de fuites salivaires dans près d'un tiers des cas [82]. L'interposition d'un lambeau myocutané, lorsqu'une pharyngo-laryngectomie de rattrapage est pratiquée, permet de diminuer la survenue de fistules salivaires [83] mais, malgré cette précaution, un taux de fistules de 50% a tout de même été observé dans notre série.

La chirurgie de rattrapage après traitement conservateur a permis d'assurer un contrôle locorégional chez près de 50% des patients avec une survie à 5 ans estimée à 30%. Ces chiffres sont supérieurs à ceux figurant dans la littérature [84]. Ceci peut probablement s'expliquer par le fait que les cas rapportés concernaient essentiellement des récurrences à point de départ hypopharyngé, alors que dans notre population les récurrences tumorales étaient réparties entre les trois sous-localisations du pharyngo-larynx. Or, les récurrences à point de départ laryngé sont classiquement plus facilement accessibles à un geste de rattrapage en comparaison aux 2 autres sous-localisations [81].

La chirurgie de rattrapage occupe donc une place importante au sein de la stratégie de préservation laryngée puisqu'elle permet, dans un cas sur deux, un contrôle locorégional de la maladie mais, le plus souvent, au prix de complications et de séquelles fonctionnelles majeures.

4.8 Synthèse de nos données

Cette étude rétrospective entre dans le cadre d'une démarche d'évaluation des pratiques et d'une recherche d'optimisation des traitements. Suite aux publications du début des années 90 [33,34], le traitement standard des patients porteurs de cancer localement avancés du pharyngo-larynx a changé. Le nouveau standard thérapeutique a consisté à proposer pour les patients non accessibles à une chirurgie partielle pharyngo-laryngée mais éligibles pour une (pharyngo-)laryngectomie totale, une stratégie de préservation laryngée en débutant le traitement par une chimiothérapie d'induction à base de sel de Platine et de 5-FU. Dès la publication des résultats de ces études, l'équipe de cancérologie cervico-faciale de Nantes a intégré ce nouveau standard dans sa pratique quotidienne. Le protocole de chimiothérapie a été adapté à la pratique locale [35,36] et des critères décisionnels ont été définis, notamment les objectifs de réponse tumorale à la chimiothérapie d'induction rendant les patients éligibles pour un traitement conservateur par radiothérapie exclusive. Sur ce

point, les études disponibles à l'époque [33,34,43] étaient disparates, des choix ont donc été fait et des partis pris locaux ont été adoptés.

Les résultats des analyses réalisées sur notre population d'étude permettent de tirer un certain nombre d'enseignements :

- Nos critères de bonne réponse à la chimiothérapie d'induction, semblent valides puisque nos résultats carcinologique sont comparables à ceux des essais et séries publiés.
- Notre stratégie de préservation laryngée n'altère pas les probabilités de survie, si l'on respecte strictement les critères d'éligibilité des patients pour le traitement conservateur : les patients mauvais répondeurs doivent être opérés.
- La stratégie de préservation est bien valide pour toutes les sous-localisations du pharyngo-larynx, puisqu'avec notre population de patients porteurs à la fois de cancers du larynx, de la margelle laryngée et de l'hypopharynx, nos résultats carcinologiques sont comparables à ceux des essais portant sur des populations plus sélectionnées (même si, semble-t-il, le pronostic global des patients est meilleur pour les patients porteurs de cancers ayant pour point de départ le larynx).
- Toutes les classes d'âges bénéficient de la stratégie, sous réserve d'un état général satisfaisant.
- Une évaluation complète de l'état général, de l'état nutritionnel et des co-morbidités est indispensable pour décider si un patient donné est un bon candidat pour une stratégie de préservation laryngée par chimiothérapie d'induction.
- Pour les patients porteurs d'un envahissement ganglionnaire important N2-N3, compte-tenu du risque d'atteinte métastatique synchrone, il convient de réaliser un bilan d'extension complet, comprenant éventuellement un TEP-Scan, avant de statuer sur la stratégie thérapeutique à adopter.
- Pour les patients non sevrés de leur consommation tabagique, il convient de les inciter à un sevrage, et de leur proposer une consultation de tabacologie afin d'obtenir un sevrage efficient.
- Le bénéfice net de notre stratégie de préservation laryngée est un taux de survie avec larynx fonctionnel à 5 ans de 40 à 45%.

4.9 Existe-t-il des moyens d'améliorer les résultats de notre stratégie de préservation laryngée ?

- En proposant la stratégie aux patients les plus favorables, et ce par une stricte sélection des patients éligibles : Bon état général, Bon état nutritionnel, Absence de co-morbidité rédhibitoire.
- En proposant la stratégie aux patients ayant le plus de chance d'être bons répondeurs à une chimiothérapie d'induction.

Actuellement aucun paramètre fiable n'est décrit dans la littérature comme prédictif de la réponse à la chimiothérapie d'induction et/ou de la remobilisation laryngée.

Dans notre série, aucun facteur prédictif pertinent de réponse tumorale à la chimiothérapie n'a été mis en évidence. En revanche, la probabilité de remobilisation du laryngée a été significativement diminuée lorsque, en début de prise en charge, le patient présente les facteurs de risque suivants :

- ✓ OMS ≥ 1 ($P=0,006$)
- ✓ Amaigrissement $>1\%$ ($P=0,032$)
- ✓ Taux d'hémoglobine $< 14\text{g/dL}$ ($P=0,038$)
- ✓ Trachéotomie pour dyspnée ($P<0,001$)

Il a, en effet, été noté qu' en cas de trachéotomie initiale, la probabilité d'être considéré bon répondeur est inférieure à un $\frac{1}{3}$. De telles constatations ont déjà été faites par Mendenhall et al. [85]. De plus, l'analyse des critères d'inclusions des essais validant la stratégie de préservation montre que les patients trachéotomisés sont presque systématiquement exclus des études [37,38]. Au vu de ces résultats, il apparaît donc licite d'exclure les patients trachéotomisés d'emblée des protocoles de préservation laryngée.

- En utilisant une chimiothérapie d'induction permettant d'obtenir le meilleur taux de réponse tumorale.

Depuis la publication de 3 grands essais randomisés [45-47], le schéma TPF s'est positionné comme la chimiothérapie standard pour les associations de radio-chimiothérapie séquentielle avec chimiothérapie d'induction. En effet, le schéma TPF offre, comparativement au schéma classique Cisplatine-5FU, à la fois un meilleur rapport efficacité/tolérance, un meilleur taux de réponse, un taux préservation laryngée significativement augmenté, et un gain de survie globale.

4.10 Quelle est la place aujourd'hui de la chimiothérapie d'induction dans le cadre des stratégies de préservation laryngée ?

Suite à la méta-analyse MACH-NC publiée en 2000 [86] et aux résultats de l'essai RTOG 91-11 publiés en 2003 [44], le traitement standard au USA des cancers localement avancés de la sphère ORL a été à nouveau changé, au profit de la radio-chimiothérapie concomitante, avec l'argument scientifique qu'elle apportait à la fois des bénéfices carcinologiques en terme de survie et un taux de préservation laryngée significativement supérieur par rapport au schéma séquentiel avec chimiothérapie d'induction. Néanmoins en Europe, le schéma séquentiel garde beaucoup de partisans, à la fois pour des raisons de pragmatisme médical mais aussi compte-tenu de toxicités aiguës et tardives nettement augmentées avec les associations de radio-chimiothérapie concomitante [44,87].

Ainsi en 2010, deux options thérapeutiques standards sont possibles dans le cadre d'une stratégie de préservation laryngée, soit une radio-chimiothérapie séquentielle avec une chimiothérapie d'induction par TPF, soit une radio-chimiothérapie concomitante à base de sel de Platine. Ces traitements sont encore récents, ils ont émergé dans la dernière décennie, et on manque encore de recul pour évaluer la toxicité tardive qu'ils génèrent. La recherche d'un taux de réponse toujours plus important, pourrait finir par faire basculer la balance bénéfice/risque. De plus en plus de données sont publiées concernant la morbidité à moyen terme des associations de radio-chimiothérapie concomitante au niveau des voies aérodigestives supérieures [87-95]. L'objectif des stratégies de préservation laryngée étant non seulement de conserver l'intégrité anatomique du larynx mais également son intégrité fonctionnelle, les nouveaux essais thérapeutiques à venir devront donc, pour aboutir à un changement de standard thérapeutique, démontrer qu'ils permettent d'obtenir un taux de conservation du larynx amélioré sans pour autant dégrader la qualité de la déglutition et/ou de la voix, qui participent à la qualité de vie des patients au quotidien.

5 Conclusion

L'objectif de cette étude rétrospective était d'étudier les résultats de la stratégie de préservation laryngée par chimiothérapie d'induction pour le traitement des cancers localement avancés du pharyngo-larynx, telle qu'elle a été appliquée par l'équipe multidisciplinaire de cancérologie cervico-faciale de Nantes après la publication des deux essais princeps [33,34] au cours des années 90.

Nos résultats carcinologiques avec l'association sel de Platine-5FU sont comparables à ceux de la littérature, ce qui valide la pertinence nos critères de bonne réponse à la chimiothérapie d'induction pour pouvoir proposer aux patients un traitement conservateur par radiothérapie exclusive.

Au total, notre stratégie permet d'obtenir une survie globale médiane de 44 mois, avec un taux de survie avec larynx fonctionnel de 40 à 45% à 5ans.

Ce taux de conservation peut être amélioré par une meilleure sélection des patients éligibles, une approche multidisciplinaire incluant soins de support et consultation de tabacologie, ainsi que l'utilisation d'une chimiothérapie d'induction plus efficace et mieux tolérée.

L'objectif des stratégies de préservation laryngée étant de conserver l'intégrité à la fois anatomique et fonctionnelle du larynx, le développement d'outils d'évaluation (uniformisés, standardisés et validés en plusieurs langues) va être nécessaire pour pouvoir rapporter de manière objective des données fonctionnelles (phonation, déglutition, qualité de vie) spécifiquement chez les patients porteurs de cancer du pharyngo-larynx, et ainsi pouvoir comparer les résultats des différentes stratégies de traitement proposées ou en développement.

6 Bibliographie

- [1] O.M. Cojocariu, F. Huguet, M. Lefevre, S. Périé, Facteurs pronostiques et prédictifs des cancers des voies aérodigestives supérieures, *Bull Cancer*. 96 (2009) 369-378.
- [2] A. Aupérin, C. Hill, Épidémiologie des carcinomes des voies aérodigestives supérieures, *Cancer Radiother*. 9 (2005) 1-7.
- [3] S. Morinière, Epidémiologie des carcinomes des voies aérodigestives supérieures, *Rev Prat*. 56 (2006) 1637-1641.
- [4] S. Guérin, F. Doyon, C. Hill, La fréquence des cancers en France en 2006 et les évolutions de la mortalité depuis 1950 et de l'incidence depuis 1980, *Bull Cancer*. 96 (2009) 51-57.
- [5] S. Guérin, C. Hill, L'épidémiologie des cancers en France en 2010 : comparaison avec les États-Unis, *Bull Cancer*. 97 (2010) 47-54.
- [6] R.E. Wittes, E. Cvitkovic, J. Shah, F.P. Gerold, E.W. Strong, CIS-Dichlorodiammineplatinum(II) in the treatment of epidermoid carcinoma of the head and neck, *Cancer Treat Rep*. 61 (1977) 359-366.
- [7] K. Sako, M.S. Razack, I. Kalnins, Chemotherapy for advanced and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with high and low dose cis-diamminedichloroplatinum, *Am. J. Surg*. 136 (1978) 529-533.
- [8] W.K. Hong, S. Schaefer, B. Issell, C. Cummings, D. Luedke, R. Bromer, et al., A prospective randomized trial of methotrexate versus cisplatin in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck, *Cancer*. 52 (1983) 206-210.
- [9] W.E. Grose, D.E. Lehane, D.O. Dixon, W.S. Fletcher, W.J. Stuckey, Comparison of methotrexate and cisplatin for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck region: a Southwest Oncology Group Study, *Cancer Treat Rep*. 69 (1985) 577-581.
- [10] G.P. Browman, L. Cronin, Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials, *Semin. Oncol*. 21 (1994) 311-319.
- [11] M. Rooney, J. Kish, J. Jacobs, J. Kinzie, A. Weaver, J. Crissman, et al., Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin, *Cancer*. 55 (1985) 1123-1128.
- [12] A.A. Forastiere, B. Metch, D.E. Schuller, J.F. Ensley, L.F. Hutchins, P. Triozzi, et al., Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study, *J. Clin. Oncol*. 10 (1992) 1245-1251.
- [13] C. Jacobs, G. Lyman, E. Velez-García, K.S. Sridhar, W. Knight, H. Hochster, et al., A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, *J. Clin. Oncol*. 10 (1992) 257-263.

- [14] M. Clavel, J.B. Vermorken, F. Cognetti, P. Cappelaere, P.H. de Mulder, J.H. Schornagel, et al., Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group, *Ann. Oncol.* 5 (1994) 521-526.
- [15] J. Kish, A. Drelichman, J. Jacobs, J. Hoschner, J. Kinzie, J. Loh, et al., Clinical trial of cisplatin and 5-FU infusion as initial treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, *Cancer Treat Rep.* 66 (1982) 471-474.
- [16] D.A. Decker, A. Drelichman, J. Jacobs, J. Hoschner, J. Kinzie, J.J. Loh, et al., Adjuvant chemotherapy with cis-diamminodichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-fluorouracil in Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck, *Cancer.* 51 (1983) 1353-1355.
- [17] A. Weaver, J.J. Loh, H. Vandenberg, W. Powers, S. Fleming, R. Mathog, et al., Combined modality therapy for advanced head and neck cancer, *Am. J. Surg.* 140 (1980) 549-552.
- [18] A. Weaver, S. Fleming, H. Vandenberg, A. Drelichman, J. Jacobs, J. Kinzie, et al., cis-platinum and 5-fluorouracil as initial therapy in advanced epidermoid cancers of the head and neck, *Head Neck Surg.* 4 (1982) 370-373.
- [19] A. Weaver, S. Flemming, J. Kish, H. Vandenberg, J. Jacob, J. Crissman, et al., Cis-platinum and 5-fluorouracil as induction therapy for advanced head and neck cancer, *Am. J. Surg.* 144 (1982) 445-448.
- [20] A. Weaver, S. Fleming, J. Ensley, J.A. Kish, J. Jacobs, J. Kinzie, et al., Superior clinical response and survival rates with initial bolus of cisplatin and 120 hour infusion of 5-fluorouracil before definitive therapy for locally advanced head and neck cancer, *Am. J. Surg.* 148 (1984) 525-529.
- [21] B. Willet, S.M. Strong, J.L. Pennacchio, W.K. Hong, S. Shapshay, T. Gillis, et al., Combination of cis-platinum and bleomycin prior to surgery and/or radiotherapy compared with radiotherapy alone for the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, *Cancer.* 50 (1982) 2795-2801.
- [22] J.L. Pennacchio, W.K. Hong, S. Shapshay, T. Gillis, C. Vaughan, P. Bhutani, et al., Combination of cis-platinum and bleomycin prior to surgery and/or radiotherapy compared with radiotherapy alone for the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, *Cancer.* 50 (1982) 2795-2801.
- [23] M. Al-Sarraf, M. Hussein, Head and neck cancer: present status and future prospects of adjuvant chemotherapy, *Cancer Invest.* 13 (1995) 41-53.
- [24] D.J. Adelstein, E.H. Tan, P. Lavertu, Treatment of head and neck cancer: the role of chemotherapy, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 24 (1996) 97-116.
- [25] E.E. Vokes, I. Athanasiadis, Chemotherapy of squamous cell carcinoma of head and neck: the future is now, *Ann. Oncol.* 7 (1996) 15-29.
- [26] E.B. Lamont, E.E. Vokes, Chemotherapy in the management of squamous-cell carcinoma of the head and neck, *Lancet Oncol.* 2 (2001) 261-269.

- [27] M. Al-Sarraf, Treatment of locally advanced head and neck cancer: historical and critical review, *Cancer Control*. 9 (2002) 387-399.
- [28] D.J. Adelstein, Systemic chemotherapy for squamous cell head and neck cancer, *Expert Opin Pharmacother*. 4 (2003) 2151-2163.
- [29] J.B. Vermorken, Medical treatment in head and neck cancer, *Ann. Oncol*. 16 Suppl 2 (2005) ii258-264.
- [30] A.D. Colevas, Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck, *J. Clin. Oncol*. 24 (2006) 2644-2652.
- [31] J.F. Ensley, J.R. Jacobs, A. Weaver, J. Kinzie, J. Crissman, J.A. Kish, et al., Correlation between response to cisplatinum-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck, *Cancer*. 54 (1984) 811-814.
- [32] C. Jacobs, D.R. Goffinet, L. Goffinet, M. Kohler, W.E. Fee, Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment advanced resectable head and neck cancer. A report from the Northern California Oncology Group, *Cancer*. 60 (1987) 1178-1183.
- [33] Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, *N. Engl. J. Med*. 324 (1991) 1685-1690.
- [34] J.L. Lefebvre, D. Chevalier, B. Luboinski, A. Kirkpatrick, L. Collette, T. Sahmoud, 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*. 88 (1996) 890-899.
- [35] R. Fety, F. Rolland, M. Barberi-Heyob, J.L. Merlin, T. Conroy, A. Hardouin, et al., Clinical randomized study of 5FU monitoring versus standard dose in patients with head and neck cancer: preliminary results, *Anticancer Res*. 14 (1994) 2347-2352.
- [36] R. Fety, F. Rolland, M. Barberi-Heyob, A. Hardouin, L. Campion, T. Conroy, et al., Clinical impact of pharmacokinetically-guided dose adaptation of 5-fluorouracil: results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas, *Clin. Cancer Res*. 4 (1998) 2039-2045.
- [37] J.L.Lefebvre, K.K. Ang, Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations-a consensus panel summary, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 73 (2009) 1293-1303.
- [38] J.L.Lefebvre, K.K. Ang, Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations--a consensus panel summary, *Head Neck*. 31 (2009) 429-441.
- [39] J.L. Lefebvre, E. Buisset, B. Coche-Dequeant, J.T. Van, B. Prevost, B. Hecquet, et al., Epilarynx: pharynx or larynx?, *Head Neck*. 17 (1995) 377-381.
- [40] J. Bourhis, J.L. Lefebvre, S. Temam, A. Lusinchi, F. Janot, P. Wibault, et al., Préservation laryngée : approches non chirurgicales, *Cancer Radiother*. 8 Suppl 1 (2004) S24-28.

- [41] J.L. Lefebvre, What is the role of primary surgery in the treatment of laryngeal and hypopharyngeal cancer? Hayes Martin Lecture, Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 126 (2000) 285-288.
- [42] M.B. Spaulding, S.G. Fischer, G.T. Wolf, Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group, J. Clin. Oncol. 12 (1994) 1592-1599.
- [43] J.M. Richard, H. Sancho-Garnier, J.J. Pessey, B. Luboinski, J.L. Lefebvre, D. Dehesdin, et al., Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma, Oral Oncol. 34 (1998) 224-228.
- [44] A.A. Forastiere, H. Goepfert, M. Maor, T.F. Pajak, R. Weber, W. Morrison, et al., Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer, N. Engl. J. Med. 349 (2003) 2091-2098.
- [45] M.R. Posner, D.M. Hershock, C.R. Blajman, E. Mickiewicz, E. Winqvist, V. Gorbounova, et al., Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer, N. Engl. J. Med. 357 (2007) 1705-1715.
- [46] J.B. Vermorken, E. Remenar, C. van Herpen, T. Gorlia, R. Mesia, M. Degardin, et al., Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer, N. Engl. J. Med. 357 (2007) 1695-1704.
- [47] Y. Pointreau, P. Garaud, S. Chapet, C. Sire, C. Tuchais, J. Tortochaux, et al., Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation, J. Natl. Cancer Inst. 101 (2009) 498-506.
- [48] F. Janot, B. Rhein, V.N. Koka, P. Wibault, C. Domenge, J.P. Bessede, et al., Préservation laryngée par chimiothérapie d'induction. A propos de l'expérience de deux centres du GETTEC dans les cancers de l'endolarynx traités entre 1985 et 1995, Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 119 (2002) 12-20.
- [49] J.L. Lefebvre, F. Rolland, M. Tesselaar, E. Bardet, C.R. Leemans, L. Geoffrois, et al., Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy, J. Natl. Cancer Inst. 101 (2009) 142-152.
- [50] W.K. Hong, S.M. Lippman, G.T. Wolf, Recent advances in head and neck cancer--larynx preservation and cancer chemoprevention: the Seventeenth Annual Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture, Cancer Res. 53 (1993) 5113-5120.
- [51] J.L. Lefebvre, D. Chevalier, B. Luboinski, L. Traissac, G. Andry, D. De Raucourt, et al., Is laryngeal preservation (LP) with induction chemotherapy (ICT) safe in the treatment of hypopharyngeal SCC? Final results of the phase III EORTC 24891 trial, J. Clin. Oncol. 22 (2004) 5531.
- [52] P.F. Nguyen-Tan, Q.T. Le, J.M. Quivey, M. Singer, D.J. Terris, D.R. Goffinet, et al., Treatment results and prognostic factors of advanced T3--4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 50 (2001) 1172-1180.

- [53] R. Tarnawski, K. Skladowski, B. Maciejewski, Prognostic value of hemoglobin concentration in radiotherapy for cancer of supraglottic larynx, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 38 (1997) 1007-1011.
- [54] C. Beauvillain, M. Mahé, S. Bourdin, P. Peuvrel, P. Bergerot, A. Rivière, et al., Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas, *Laryngoscope.* 107 (1997) 648-653.
- [55] P. Kumar, Impact of anemia in patients with head and neck cancer, *Oncologist.* 5 Suppl 2 (2000) 13-18.
- [56] L.B. Harrison, M. Chadha, R.J. Hill, K. Hu, D. Shasha, Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes, *Oncologist.* 7 (2002) 492-508.
- [57] T. Daly, M.G. Poulsen, J.W. Denham, L.J. Peters, D.S. Lamb, H. Krawitz, et al., The effect of anaemia on efficacy and normal tissue toxicity following radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, *Radiother Oncol.* 68 (2003) 113-122.
- [58] U. Schäfer, O. Micke, S.B. Müller, P. Schüller, N. Willich, Hemoglobin as an independent prognostic factor in the radiotherapy of head and neck tumors, *Strahlenther Onkol.* 179 (2003) 527-534.
- [59] L. Harrison, K. Blackwell, Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy?, *Oncologist.* 9 Suppl 5 (2004) 31-40.
- [60] K. Hu, L.B. Harrison, Impact of anemia in patients with head and neck cancer treated with radiation therapy, *Curr Treat Options Oncol.* 6 (2005) 31-45.
- [61] R.G. Prosnitz, B. Yao, C.L. Farrell, R. Clough, D.M. Brizel, Pretreatment anemia is correlated with the reduced effectiveness of radiation and concurrent chemotherapy in advanced head and neck cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 61 (2005) 1087-1095.
- [62] D. Azria, A. Zouhair, A. Serre, C. Lemanski, M. Schneider, M. Ozsahin, et al., Anémie et cancers des voies aérodigestives supérieures, *Bull Cancer.* 92 (2005) 445-451.
- [63] K.L. Zhao, G. Liu, G.L. Jiang, Y. Wang, L.J. Zhong, Y. Wang, et al., Association of haemoglobin level with morbidity and mortality of patients with locally advanced oesophageal carcinoma undergoing radiotherapy--a secondary analysis of three consecutive clinical phase III trials, *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 18 (2006) 621-627.
- [64] S.A. McCloskey, W. Jaggernauth, N.R. Rigual, W.L. Hicks, S.R. Popat, M. Sullivan, et al., Radiation treatment interruptions greater than one week and low hemoglobin levels (12 g/dL) are predictors of local regional failure after definitive concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck, *Am. J. Clin. Oncol.* 32 (2009) 587-591.
- [65] J.F. Piccirillo, Importance of comorbidity in head and neck cancer, *Laryngoscope.* 110 (2000) 593-602.
- [66] J.F. Piccirillo, A. Vlahiotis, Comorbidity in patients with cancer of the head and neck: prevalence and impact on treatment and prognosis, *Curr Oncol Rep.* 8 (2006) 123-129.

- [67] A. Sanabria, A.L. Carvalho, J.G. Vartanian, J. Magrin, M.K. Ikeda, L.P. Kowalski, Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer, *Ann. Surg. Oncol.* 14 (2007) 1449-1457.
- [68] F. Siddiqui, T.F. Pajak, D. Watkins-Bruner, A.A. Konski, J.C. Coyne, C.K. Gwede, et al., Pretreatment quality of life predicts for locoregional control in head and neck cancer patients: a radiation therapy oncology group analysis, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70 (2008) 353-360.
- [69] L. Mell, J. Dignam, J. Salama, E. Cohen, B. Polite, A. Bhate, et al., Factors Associated with Non-cancer Mortality in Advanced Head and Neck Cancer: A Competing Risks Analysis, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 72 (2008) S42.
- [70] K.C. Yung, J.F. Piccirillo, The incidence and impact of comorbidity diagnosed after the onset of head and neck cancer, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 134 (2008) 1045-1049.
- [71] K.N. Syrigos, D. Karachalios, E.M. Karapanagiotou, C.M. Nutting, L. Manolopoulos, K.J. Harrington, Head and neck cancer in the elderly: an overview on the treatment modalities, *Cancer Treat. Rev.* 35 (2009) 237-245.
- [72] L.K. Mell, J.J. Dignam, J.K. Salama, E.E.W. Cohen, B.N. Polite, V. Dandekar, et al., Predictors of competing mortality in advanced head and neck cancer, *J. Clin. Oncol.* 28 (2010) 15-20.
- [73] A. Homma, T. Sakashita, N. Oridate, F. Suzuki, S. Suzuki, H. Hatakeyama, et al., Importance of comorbidity in hypopharyngeal cancer, *Head Neck.* 32 (2010) 148-153.
- [74] J.P. Zevallos, M.J. Mallen, C.Y. Lam, M. Karam-Hage, J. Blalock, D.W. Wetter, et al., Complications of radiotherapy in laryngopharyngeal cancer: effects of a prospective smoking cessation program, *Cancer.* 115 (2009) 4636-4644.
- [75] C.A. Spaulding, R.J. Krochak, S.S. Hahn, W.C. Constable, Radiotherapeutic management of cancer of the supraglottis, *Cancer.* 57 (1986) 1292-1298.
- [76] I. Ganly, S. Patel, J. Matsuo, B. Singh, D. Kraus, J. Boyle, et al., Postoperative complications of salvage total laryngectomy, *Cancer.* 103 (2005) 2073-2081.
- [77] N. Penel, D. Lefebvre, C. Fournier, J. Sarini, A. Kara, J.L. Lefebvre, Risk factors for wound infection in head and neck cancer surgery: a prospective study, *Head Neck.* 23 (2001) 447-455.
- [78] L.J. Shemen, R.H. Spiro, Complications following laryngectomy, *Head Neck Surg.* 8 (1986) 185-191.
- [79] J. Davidson, T. Keane, D. Brown, J. Freeman, P. Gullane, J. Irish, et al., Surgical salvage after radiotherapy for advanced laryngopharyngeal carcinoma, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 123 (1997) 420-424.
- [80] L.Y. Wong, W.I. Wei, L.K. Lam, A.P.W. Yuen, Salvage of recurrent head and neck squamous cell carcinoma after primary curative surgery, *Head Neck.* 25 (2003) 953-959.
- [81] M. Julieron, S. Temam, Récidives locorégionales des cancers ORL : place de la chirurgie, *Bull Cancer.* 91 (2004) 863-869.

- [82] S.J. Stoeckli, A.B. Pawlik, M. Lipp, A. Huber, S. Schmid, Salvage surgery after failure of nonsurgical therapy for carcinoma of the larynx and hypopharynx, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 126 (2000) 1473-1477.
- [83] C. Ferron, N. Emam, O. Malard, C. Beauvillain de Montreuil, La chirurgie de rattrapage des cancers du sinus piriforme après radiothérapie : à propos de 53 cas, dans: *Traitement Des Récidives Locorégionales Des Cancers Des Voies Aéro-Digestives Supérieures*, Paris, EDK (Éditions Médicales et Scientifiques), 2001: p. 47-55.
- [84] L.L. Gleich, J. Ryzenman, J.L. Gluckman, K.M. Wilson, W.L. Barrett, K.P. Redmond, Recurrent advanced (T3 or T4) head and neck squamous cell carcinoma: is salvage possible?, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 130 (2004) 35-38.
- [85] W.M. Mendenhall, J.T. Parsons, S.P. Stringer, N.J. Cassisi, R.R. Million, Stage T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx: a comparison of laryngectomy and irradiation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23 (1992) 725-732.
- [86] J.P. Pignon, J. Bourhis, C. Domenge, L. Designé, Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer, *Lancet.* 355 (2000) 949-955.
- [87] M. Machtay, J. Moughan, A. Trotti, A.S. Garden, R.S. Weber, J.S. Cooper, et al., Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis, *J. Clin. Oncol.* 26 (2008) 3582-3589.
- [88] K. Manikantan, S. Khode, S.I. Sayed, J. Roe, C.M. Nutting, P. Rhys-Evans, et al., Dysphagia in head and neck cancer, *Cancer Treat. Rev.* 35 (2009) 724-732.
- [89] B.A. Murphy, J. Gilbert, Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiation: assessment, sequelae, and rehabilitation, *Semin Radiat Oncol.* 19 (2009) 35-42.
- [90] R. Martino, J. Ringash, Evaluation of quality of life and organ function in head and neck squamous cell carcinoma, *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 22 (2008) 1239-1256, x.
- [91] J.M. Rieger, J.G. Zalmanowitz, J.F. Wolfaardt, Functional outcomes after organ preservation treatment in head and neck cancer: a critical review of the literature, *Int J Oral Maxillofac Surg.* 35 (2006) 581-587.
- [92] D.I. Rosenthal, J.S. Lewin, A. Eisbruch, Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer, *J. Clin. Oncol.* 24 (2006) 2636-2643.
- [93] A.S. Garden, J.S. Lewin, M.S. Chambers, How to reduce radiation-related toxicity in patients with cancer of the head and neck, *Curr Oncol Rep.* 8 (2006) 140-145.
- [94] N.P. Nguyen, C.C. Moltz, C. Frank, P. Vos, H.J. Smith, U. Karlsson, et al., Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer, *Ann. Oncol.* 15 (2004) 383-388.
- [95] B.B. Mittal, B.R. Pauloski, D.J. Haraf, H.J. Pelzer, A. Argiris, E.E. Vokes, et al., Swallowing dysfunction--preventative and rehabilitation strategies in patients with head-and-neck cancers treated with surgery, radiotherapy, and chemotherapy: a critical review, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57 (2003) 1219-1230.

Annexes

<u>Sexe</u>	Hommes : n=169 (95%) Femmes : n=8
<u>Age</u>	Age moyen : 57ans et 9 mois Ecart-type : ±9ans et 7mois Age médian : 58ans et 5mois Extrêmes : 29 à 79 ans Classes d'âge <ul style="list-style-type: none"> • < 50 ans : n=41 • 50 à 60 ans : n=62 • 60 à 70 ans : n=51 • > 70 ans : n=23 (13%)
<u>Durée d'évolution des symptômes</u> avant la 1 ^{ère} consultation spécialisée	< 3mois : n=67 (38%) 3 à 6 mois : n=43 (24%) > 6mois : n=52 (29,5%) NR : n=15 (8,5%)
<u>Symptômes initiaux</u>	Odynophagie : 94 (53%) Otalgie réflexe : 43 (24%) Dysphagie : 67 (38%) dont Nutrition entérale : 5 (3%) Dysphonie : 119 (67%) Dyspnée : 25 (14%) dont Trachéotomie initiale : 12 (7%) Adénopathie : 43 (24%)
<u>Etat général - Score OMS</u> lors de la 1 ^{ère} consultation spécialisée	OMS 0 : n=111 (63%) OMS 1 : n=60 (34%) OMS 2 : n=6 (3%)
<u>Perte de poids</u> (%poids de forme) lors de la 1 ^{ère} consultation spécialisée	Pas de perte de poids : n=131 (74%) < 5% : n=5 (3%) 5 à 10 % : n=8 (4,5%) > 10% : n=16 (9 %) NR : n=17 (9,5%)
<u>Taux d'Hémoglobine initiale</u>	≥ 14g/dL : n=92 12 à 14g/dL : n=66 <12 g/dL : n=19 (10,7%)
<u>Clairance de le Créatinine</u> lors de la 1 ^{ère} consultation spécialisée	>90 mL/min : n=66 (37,3%) 60 à 90 mL/min : n=72 (40,7%) 30 à 60 mL/min : n=31 (17,5%) 30mL/min : n=1 (0,6%) NR : n=7 (3,9%)
<u>Consommation Tabac</u>	Jamais : n=10 (5,6%) Sevrée : n=72 (40,7%) Non Sevrée : n=81 (45,8%) NR : n=14 (7,9%)
<u>Consommation OH</u>	Jamais : n=58 (32,7%) Sevrée : n=21 (11,9%) Non Sevrée : n=81 (45,8%) NR : n=17 (9,6%)

Annexe 1 - Caractéristiques générales de la population

<u>Point de départ de la tumeur</u>	Hypopharynx : n= 65 (36,5%) Margelle laryngée : n= 60(34%) Larynx : n= 52 (29,5%)
<u>Sous-Localisations atteintes par l'extension locale de la tumeur</u>	
Hypopharynx	
• Sinus piriforme	
o face externe	n= 83
o face interne	n= 75
o angle antérieur	n= 96
o étage membraneux	n= 106
o étage cartilagineux	n= 54
• Paroi pharyngée postérieure	n= 16
• Région rétro-cricoïdienne	n= 15
• Zone des 3 replis	n= 70
Margelle antérieure et latérale	n= 109
Larynx	
• Face laryngée de l'épiglotte	n= 57
• Bande Ventriculaire	n= 88
• Corde vocale	n= 56
• Commissure Antérieure	n= 46
• Sous glotte	n= 20 (11,3%)
Vallécule	n= 21 (11,9%)
Base de langue	n= 3
Atteinte bilatérale	n= 23 (13%)
Loge HTE	n= 19 (10,7%)
Atteinte cartilagineuse	n= 22 (12,4%)
<u>Statut T</u>	
T2	n= 36 (20%)
T3	n= 117 (66%)
T4	n= 24 (14%)
<u>Statut N</u>	
N0	n= 63 (36%)
N1	n= 44 (24%)
N2a	n= 20 (11%)
N2b	n= 22 (12%)
N2c	n= 19 (11%)
N3	n= 9 (5%)
<u>Stade TNM</u>	
Stade II	n= 15 (8,5%)
Stade III	n= 82 (46,3%)
Stade IVA	n= 71 (40,1%)
Stade IVB (N3)	n= 9 (5,1%)
<u>Mobilité initiale de l'hémilarynx homolatéral</u>	
Normale	n= 19 (10,5%)
Diminuée	n= 42 (24%)
Abolie	n= 116 (65,5%)

<u>Aspect macroscopique</u>	Bourgeonnant : n= 104 (59%) Infiltrant : n= 56 (32%) NR : n= 17 (9%)
<u>Degré de différenciation</u>	Bien : n= 51 (29%) Moyennement : n= 76 (43%) Peu : n= 35 (20%) NR : n= 15 (8%)

Annexe 3 - Caractéristiques anatomo-pathologiques des tumeurs

Annexe 4- Définitions des champs de radiothérapie

A. Situation de traitement par Radiothérapie exclusive au décours de la chimiothérapie d'induction

1) Positionnement du patient :

Le patient est allongé en décubitus dorsal sur la table de traitement, la tête en hyperextension grâce à une cale placée sous la nuque afin d'horizontaliser le rachis cervicale. La tête du patient est immobilisée par un masque de contention thermoformé, confectionné individuellement lors de la séance de simulation, afin de permettre une bonne reproductibilité du traitement lors du repositionnement quotidien du patient sous l'appareil de traitement. Pour le confort du patient, une seconde cale est placée sous ses genoux afin d'éviter toute hyperlordose lombaire.

2) Grands champs latéraux initiaux

- Faisceau de Photons : 1,25 MV avec le ^{60}Co du Thératron 780
ou
4 à 6 MV avec un accélérateur linéaire
- Technique en DSA avec un Axe médian.
- 20 x (2 x 1Gy) avec une dose délivrée calculée à $1/2$ -épaisseur
- Angle de Bras : 90°/270°
- Rotation du collimateur de 2°/358°, afin de s'adapter à la divergence du faisceau direct antérieur sus-claviculaire (cf plus loin).
- Limites :
 - ✓ Limite supérieure = Conduit auditif externe.
 - ✓ Limite inférieure = sous le cartilage cricoïde, au niveau de l'interligne C6-C7.
 - ✓ Limite antérieure = au moins 2 cm en avant de l'os hyoïde avec une fuite à la peau, mais en arrière de la symphyse mandibulaire.
 - ✓ Limite postérieure = pointe de l'épineuse de C2.
- Caches :
 - ✓ un cache antéro-supérieur pour protéger la cavité buccale. Il débute en avant des ptérygoïdes et longe le bord supérieur de la mandibule pour finalement protéger sa moitié antérieure.
 - ✓ un cache postéro-supérieur, pour protéger l'encéphale. Il débute au niveau du plancher de la loge hypophysaire et longe la table interne de la base du crâne jusqu'à l'occiput.

3) Champs latéraux de 1^{ère} réduction (réduction médullaire)

- Faisceau de Photons : 1,25 MV avec le ⁶⁰Co du Thératron 780
ou
4 à 6 MV avec un accélérateur linéaire
- Technique en DSA avec un Axe médian.
- 8 x (2 x 1Gy) avec une dose délivrée calculée à $1/2$ -épaisseur
- Angle de Bras : 90°/270°
- Rotation du collimateur de 2°/358°, de la même manière que pour les grands champs latéraux initiaux.
- Limites :
 - ✓ Limite supérieure = idem grands champs latéraux initiaux.
 - ✓ Limite inférieure = idem grands champs latéraux initiaux.
 - ✓ Limite antérieure = idem grands champs latéraux initiaux.
 - ✓ Limite postérieure = à la jonction $1/3$ moyen- $1/3$ postérieur des corps vertébraux
- Le cache présent sur les champs latéraux de 1^{ère} réduction est antéro-supérieur pour protéger la cavité buccale, identique à celui grands champs latéraux initiaux.

4) Compléments spinaux

- Faisceaux directs d'électrons de 8 à 10MeV par un accélérateur linéaire.
- Technique en DSP (généralement comprise entre 110 et 115 cm).
- 8 x 2Gy au 100%, donc 16Gy au niveau de chacune des deux aires spinales.
- Angle de Bras : 90°/270°.
- Rotation du collimateur de 2°/358°, de la même manière que pour les champs latéraux de 1^{ère} réduction.
- Limites :
 - ✓ Limite supérieure = Table externe de la base du crâne.
 - ✓ Limite inférieure = Sommet des épaules.
 - ✓ Limite antérieure = jointive avec la limite postérieur des faisceaux latéraux de réduction médullaire.
 - ✓ Limite postérieure = pointe de l'épineuse de C2.
- Absence de cache.

5) Champs latéraux de 2^{ème} réduction

- Faisceau de Photons : 1,25 MV avec le ^{60}Co du Thératron 780
ou
4 à 6 MV avec un accélérateur linéaire
- Technique en DSA avec un Axe médian.
- 7 x (2 x 1Gy) avec une dose délivrée calculée à $1/2$ -épaisseur.
- Rotation du collimateur variable, selon la topographie tumorale (généralement entre 2 et 20°).
- Limites :
 - ✓ Limite supérieure = entre l'os hyoïde et la mandibule en l'absence de résidu ganglionnaire post-chimiothérapie, mais elle peut remonter jusqu'au bord supérieur de la mandibule en cas de résidu ganglionnaire sous-digastrique post-chimiothérapie d'induction.
 - ✓ Limite inférieure = grands champs latéraux initiaux.
 - ✓ Limite antérieure = fuite à la peau.
 - ✓ Limite postérieure = à la jonction $1/3$ moyen- $1/3$ postérieur des corps vertébraux.
- Absence de cache.

6) Faisceau antérieur Sus-claviculaire

- Faisceau de Photons : 1,25 MV avec le ^{60}Co du Thératron 780
ou
4 à 6 MV avec un accélérateur linéaire
- Technique en DSP (80cm pour un traitement au ^{60}Co et 100cm pour un traitement par accélérateur linéaire).
- 25 x 2Gy avec une dose calculée à -3cm de profondeur.
- Limites :
 - ✓ Limite supérieure : jointive à la peau avec la limite inférieure des grands champs latéraux.
 - ✓ Limite inférieure : 1 cm sous la tête des clavicules
 - ✓ Limites latérales : à la jonction $1/3$ moyen - $1/3$ externe des 2 clavicules
- Caches :
 - ✓ Caches pulmonaires bilatéraux (1cm sous les clavicules)
 - ✓ Brique de recoupe médullaire (1cm de haut sur 2cm de large) présente d'emblée, en position médiane au niveau de la limite supérieur du champ.

B. Situation de traitement par Radiothérapie post-opératoire au décours de la (pharyngo-) laryngectomie totale

1) Positionnement du patient :

Le patient est allongé en décubitus dorsal sur la table de traitement, la tête en hyperextension grâce à une cale placée sous la nuque afin d'horizontaliser le rachis cervicale. La tête du patient est immobilisée par un masque de contention thermoformé, confectionné individuellement lors de la séance de simulation, afin de permettre une bonne reproductibilité du traitement lors du repositionnement quotidien du patient sous l'appareil de traitement. Pour le confort du patient, une seconde cale est placée sous ses genoux afin d'éviter toute hyperlordose lombaire.

En cas de compléments par un faisceau direct d'électrons au niveau d'une aire ganglionnaire N+R+, selon la localisation à traiter, il est possible d'installer pour cette partie là du traitement uniquement le patient en décubitus latéral.

2) Faisceau antérieur Sus-claviculaire

- Faisceau de Photons : 1,25 MV avec le ^{60}Co du Thératron 780
ou
4 à 6 MV avec un accélérateur linéaire
- Technique en DSP (80cm pour un traitement au ^{60}Co et 100cm pour un traitement par accélérateur linéaire).
- 25 x 2Gy avec une dose calculée à -3cm de profondeur.
- Limites :
 - ✓ Limite supérieure : 2 à 3cm au dessus du trachéostome, afin que le bord inférieur la brique médiane de recoupe médullaire soit à au moins 1cm du bord supérieur du trachéostome.
 - ✓ Limite inférieure : 1 cm sous la tête des clavicules
 - ✓ Limites latérales : à la jonction $\frac{1}{3}$ moyen - $\frac{1}{3}$ externe des 2 clavicules
- Caches :
 - ✓ Caches pulmonaires bilatéraux (1cm sous les clavicules)
 - ✓ Brique de recoupe médullaire (1cm de haut sur 2cm de large) présente d'emblée, en position médiane au niveau de la limite supérieur du champ.

3) Grands champs latéraux initiaux

- Faisceau de Photons : 1,25 MV avec le ^{60}Co du Thératron 780
ou
4 à 6 MV avec un accélérateur linéaire
- Technique en DSA avec un Axe médian.
- 20 x (2 x 1Gy) avec une dose délivrée calculée à $\frac{1}{2}$ -épaisseur
- Angle de Bras : $90^\circ/270^\circ$
- Rotation du collimateur de $2^\circ/358^\circ$, afin de s'adapter à la divergence du faisceau direct antérieur sus-claviculaire (cf plus haut).
- Limites :
 - ✓ Limite supérieure = Conduit auditif externe.
 - ✓ Limite inférieure = jointive à la peau avec la limite supérieur du faisceau antérieur sus-claviculaire.
 - ✓ Limite antérieure = au moins 2 cm en avant de l'os hyoïde avec une fuite à la peau, mais en arrière de la symphyse mandibulaire.
 - ✓ Limite postérieure = pointe de l'épineuse de C2.
- Caches :
 - ✓ un cache antéro-supérieur pour protéger la cavité buccale. Il débute en avant des ptérygoïdes et longe le bord supérieur de la mandibule pour finalement protéger sa moitié antérieure.
 - ✓ un cache postéro-supérieur, pour protéger l'encéphale. Il débute au niveau du plancher de la loge hypophysaire et longe la table interne de la base du crâne jusqu'à l'occiput.

4) Champs latéraux de 1^{ère} réduction (réduction médullaire)

- Faisceau de Photons : 1,25 MV avec le ^{60}Co du Thératron 780
ou
4 à 6 MV avec un accélérateur linéaire
- Technique en DSA avec un Axe médian.
- 8 x (2 x 1Gy) avec une dose délivrée calculée à $\frac{1}{2}$ - épaisseur
- Angle de Bras : $90^\circ/270^\circ$
- Rotation du collimateur de $2^\circ/358^\circ$, de la même manière que pour les grands champs latéraux initiaux.
- Limites :
 - ✓ Limite supérieure = idem grands champs latéraux initiaux.
 - ✓ Limite inférieure = idem grands champs latéraux initiaux.

- ✓ Limite antérieure = idem grands champs latéraux initiaux.
- ✓ Limite postérieure = à la jonction $\frac{1}{3}$ moyen- $\frac{1}{3}$ postérieur des corps vertébraux
- Le cache présent sur les champs latéraux de 1^{ère} réduction est antéro-supérieur pour protéger la cavité buccale, identique à celui grands champs latéraux initiaux.

5) Compléments spinaux

- Faisceaux directs d'électrons de 8 à 10MeV par un accélérateur linéaire.
- Technique en DSP (généralement comprise entre 110 et 115 cm).
- 8 x 2Gy au 100%, donc 16Gy au niveau de chacune des deux aires spinales.
- Angle de Bras : 90°/270°.
- Rotation du collimateur de 2°/358°, de la même manière que pour les champs latéraux de 1^{ère} réduction.
- Limites :
 - ✓ Limite supérieure = Table externe de la base du crâne.
 - ✓ Limite inférieure = Sommet des épaules.
 - ✓ Limite antérieure = jointive avec la limite postérieure des faisceaux latéraux de réduction médullaire.
 - ✓ Limite postérieure = pointe de l'épineuse de C2.
- Absence de cache.

6) Compléments Aire ganglionnaire N+R+

- Faisceaux directs d'électrons de 8 à 10Mev par un accélérateur linéaire.
- Positionnement du patient : Décubitus Latéral opposé au coté à traiter, avec l'épaule supérieur déjetée vers l'arrière pour bien dégager l'hémi-cou d'intérêt
- Technique en DSP 100 cm.
- 5 à 8 x 2Gy au 100%, donc 10 à 16Gy au niveau de l'aire ganglionnaire à traiter.
- Angle de Bras : 0°.
- Rotation du collimateur selon la topographie de l'aire ganglionnaire à traiter.
- Limites :

Etablies directement sous l'appareil de traitement, en fonction de repères à la peau et de repères anatomiques.
- Absence de cache.

Annexe 5 - Classification TNM - UICC 2002

T : Tumeur primitive

1. Larynx

1.1.Larynx sus-glottique

T1 : Tumeur limitée à une sous-localisation de l'étage sus-glottique avec mobilité normale des cordes vocales.
T2 : Tumeur envahissant plus d'une sous-localisation de l'étage sus-glottique ou glottique ou extraglottique (ex : muqueuse de la base de langue, vallécule, paroi interne du sinus piriforme) avec mobilité normale des cordes vocales.
T3 : Tumeur limitée au larynx avec fixation glottique et/ou envahissement de la région rétro-cricoïde, de la paroi interne du sinus piriforme, de la loge pré-épiglottique ou de la partie profonde de la base de la langue.
T4a : Tumeur atteignant le cartilage thyroïde et/ou envahissant les tissus extra-laryngés (trachée, tissus mous du cou y compris les muscles profonds ou extrinsèques de la langue), les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde et l'œsophage.
T4b : Tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

1.2.Larynx glottique

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

1.3.Larynx sous-glottique

T1 : Tumeur limitée au larynx sous glottique.
T2 : Tumeur étendue à une (aux) corde(s) vocale(s) avec une mobilité normale ou diminuée.
T3 : Tumeur limitée au larynx avec fixation d'une corde vocale.
T4a : Tumeur étendue au cartilage cricoïde ou thyroïde, et/ou les tissus extralaryngés (tissus mous du cou notamment la musculature profonde et extrinsèque de la langue), les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde, et l'œsophage.
T4b : Tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

2. Hypopharynx

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

N : Ganglions

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

N0 : Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
N1 : Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral \leq 3 cm dans sa plus grande dimension.
N2 : Métastase unique dans un seul ganglion lymphatique régional homolatéral $>$ 3 cm et \leq 6 cm dans sa plus grande dimension, ou métastases ganglionnaires multiples toutes \leq 6 cm.
N2a : Métastase dans un seul ganglion lymphatique $>$ 3 cm mais \leq 6 cm.
N2b : Métastases homolatérales multiples toutes \leq 6 cm.
N2c : Métastases bilatérales ou controlatérales \leq 6 cm.
N3 : Métastase dans un ganglion lymphatique $>$ 6 cm dans sa plus grande dimension.

NOM : DROUET

PRENOM : Franck

NOM : ROUGER

PRENOM : Antoine

STRATEGIE DE PRESERVATION LARYNGEE PAR CHIMIOETHERAPIE D'INDUCTION DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS LOCALEMENT AVANCES DU PHARYNGO-LARYNX. L'expérience nantaise de 1990 à 2005.

Résumé :

Avec la publication au début des années 1990 des résultats de l'essai des Veterans puis de ceux de l'essai l'EORTC 24891, le traitement standard des cancers localement avancés du pharyngo-larynx a été modifié au profit d'une stratégie de préservation laryngée avec chimiothérapie d'induction. Cette dernière, permet en cas de bonne réponse à la chimiothérapie, d'éviter une chirurgie radicale pharyngo-laryngée et de proposer un traitement conservateur par radiothérapie exclusive. L'équipe multidisciplinaire de cancérologie cervico-faciale de Nantes a appliqué ce nouveau standard en l'adaptant aux pratiques locales, et cette étude en rapporte les résultats.

Matériel et Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique qui a inclus tous les patients, de 1990 à 2005, porteurs d'un cancer localement avancé du pharyngo-larynx éligibles pour une pharyngo-laryngectomie totale et traités selon une stratégie de préservation laryngée par une chimiothérapie d'induction associant sel de Platine et 5FU. Au total, 177 patients ont été inclus et pour l'ensemble de cette population d'étude, les données de toxicités des différents traitements ont été recueillies, de même que les données de survie globale, de survie sans récurrence, et de survie avec larynx fonctionnel.

Résultats : Sur les 177 patients inclus, 60% des patients ont été considérés « bons répondeurs » à la chimiothérapie d'induction et ont donc été éligibles pour un traitement conservateur par radiothérapie. Trois mois après la fin de l'irradiation, 54% des patients étaient en rémission complète avec un larynx conservé. Avec un suivi médian de 3 ans et 8 mois, les taux de survie globale et de survie sans récurrence estimés à 5ans pour l'ensemble de la population sont respectivement de 40,1%, et 58,8%. 13% des patients ont présenté une évolution métastatique de leur cancer pharyngo-laryngé, 33,1% des patients ont présenté une récurrence locorégionale et 28,2% ont présenté une récurrence locale. La chirurgie de rattrapage après traitement conservateur a permis un contrôle locorégional dans 50% des cas, avec une survie à 5 ans estimée à 30%. Au total, notre stratégie de préservation laryngée permet d'obtenir un taux estimé de survie avec larynx fonctionnel à 5ans de 40 à 45%.

Conclusion : Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature ce qui valide la pertinence de nos critères de réponse à la chimiothérapie d'induction pour rendre les patients éligibles pour un traitement conservateur par radiothérapie exclusive. Le taux de survie avec larynx fonctionnel peut être amélioré par une meilleure sélection des patients, une prise en charge multidisciplinaire incluant des soins de support, ainsi que l'utilisation d'une chimiothérapie d'induction permettant d'obtenir un meilleur taux de réponse.

MOTS-CLES :

**Préservation laryngée, Chimiothérapie d'induction,
Tumeurs du pharyngo-larynx,
Chirurgie, Radiothérapie**