

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

-----

**Année : 2012**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Place de la laryngectomie totale et de la pharyngo-laryngectomie  
totale dans l'arsenal thérapeutique des tumeurs avancées du  
pharyngo-larynx à l'ère de la préservation laryngée :  
Etude rétrospective à propos de 180 patients**

**Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2012**

**Par François MOUAWAD**

-----

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Christophe VINCENT**

**Monsieur le Professeur Emmanuel BABIN**

**Monsieur le Docteur Jean DARRAS**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER**

# Sommaire

---

<b>Introduction.....</b>	<b>7</b>
<b>Historique .....</b>	<b>10</b>
<b>Patients et méthodes.....</b>	<b>12</b>
<b>Résultats.....</b>	<b>15</b>
<b>Population .....</b>	<b>15</b>
<b>Délais de prise en charge et durée d’hospitalisation.....</b>	<b>18</b>
<b>Symptomatologie révélatrice .....</b>	<b>19</b>
<b>Caractéristiques tumorales .....</b>	<b>20</b>
<b>Chirurgie et suites opératoires.....</b>	<b>22</b>
<b>Traitement post-opératoire.....</b>	<b>25</b>
<b>Réhabilitation vocale et complications alimentaires .....</b>	<b>26</b>
<b>Survie globale, survie sans récidence à 3 ans de la population globale.....</b>	<b>27</b>
<b>Survies à 3 ans: Larynx <i>versus</i> hypopharynx .....</b>	<b>28</b>
<b>Survies à 3 ans: Chirurgie primaire <i>versus</i> chirurgie de rattrapage .....</b>	<b>27</b>
<b>Discussion .....</b>	<b>33</b>
<b>Population et symptomatologie.....</b>	<b>33</b>
<b>Etat général des patients et données socio-économiques .....</b>	<b>34</b>
<b>Délais de prise en charge.....</b>	<b>35</b>
<b>Imagerie scanographique.....</b>	<b>37</b>
<b>Indications chirurgicales.....</b>	<b>38</b>
<b>Survie.....</b>	<b>38</b>
<b>Réhabilitation .....</b>	<b>39</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>41</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>43</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>46</b>
<b>Annexe 1 : Critères de préservation laryngée selon l’ASCO .....</b>	<b>46</b>
<b>Annexe 2 : Indice de comorbidité de Charlson .....</b>	<b>47</b>

# Introduction

---

Le cancer du larynx constitue, parmi les cancers des Voies Aéro-Digestives Supérieures (VADS), une localisation fréquente. Selon l'estimation de l'INCa (Institut National contre le Cancer), il aurait touché en France en 2011 environ 3230 patients.<sup>1</sup> La survie à 3 ans reste élevée, de 90% pour les cancers limités de la corde vocale (T1) à 67% pour les patients traités par laryngectomie totale et radio ( $\pm$  chimiothérapie) concomitante pour des tumeurs avancées T3 et T4 (selon la Classification TNM UICC 2009).<sup>2-3</sup> Bien que l'incidence (5,4/100000) et la mortalité (1,5/100000) chez les hommes soient en constante diminution, une augmentation très nette de l'incidence et de la mortalité est observée chez les femmes depuis 1980 (respectivement 0,9/100000 et 0,2/100000).<sup>1</sup>

Le cancer de l'hypopharynx pose un problème de santé publique en France en raison d'une des incidences les plus élevées au monde avec 21,8/100 000 chez les hommes et 5,2/100 000 chez les femmes. L'incidence et la mortalité chez les hommes est en diminution, tandis qu'est observée chez les femmes une augmentation de l'incidence et une stabilisation de la mortalité.<sup>1</sup> Par ailleurs, le pronostic est plus péjoratif que dans le cas des cancers du larynx avec un taux de survie à 3 ans de 43% en cas de tumeur avancée (T3 et T4).<sup>4</sup>

Le facteur de risque majeur de ces cancers reste l'intoxication tabagique. Dans le cancer du larynx, la synergie alcool/tabac est à l'origine d'un sur-risque (36,9 en cas de consommation de 20 cigarettes/jour et 3 verres/jour) augmentant avec la consommation. Dans le cancer du pharynx, la synergie de l'intoxication alcool-tabagique montre également un sur-risque relatif (14,3 en cas de consommation de plus de 20 cigarettes/jour et plus de 3 verres/jour).<sup>2,5</sup> Le virus HPV (Human Papilloma Virus) est un facteur de risque reconnu depuis peu et en progression constante. D'autres facteurs de risque sont évoqués comme des expositions professionnelles (amiante, vapeurs d'acide sulfurique, nickel, chrome et arsenic),

le mauvais état bucco-dentaire, l'alimentation, le cannabis, le niveau socio-économique faible et une radiothérapie antérieure (10 ans de latence). Par ailleurs, il existe une susceptibilité génétique se traduisant par un polymorphisme des gènes impliqués dans le métabolisme de l'alcool et du tabac.<sup>2,6</sup>

La laryngectomie ou pharyngo-laryngectomie totale associée à un évidement cervical et radio ( $\pm$  chimio) thérapie concomitante est considérée comme le traitement de référence des tumeurs du larynx et du pharynx étendues, classées T3/T4.<sup>7</sup> Cette chirurgie consiste en l'exérèse de l'organe malade et donc au sacrifice de la phonation, principal mode de communication de l'Homme. Cette intervention constitue donc une mutilation et un handicap pour le patient.<sup>8</sup> Le protocole médical de préservation d'organe est une alternative proposée dans certains cas de tumeurs classées T3 voire T4a.<sup>9-13</sup> Il s'agit d'un traitement soit par chimiothérapie d'induction suivi d'une radiothérapie seule ou radio-chimiothérapie concomitante en cas de réponses clinique et radiologique complète (critères RECIST), soit d'emblée d'une radio-chimiothérapie concomitante.<sup>14-15</sup>

Après un bilan complet du patient et de sa tumeur, clinique et radiologique, l'indication thérapeutique est actée lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) en présence et en accord avec le patient. Le geste chirurgical et les conséquences à court et moyen terme sont expliqués au patient par le chirurgien puis lors d'une consultation infirmière dédiée.<sup>9-13</sup>

La Haute Autorité de Santé (HAS) évalue à 1500/an le nombre de laryngectomies ou pharyngolaryngectomies totales réalisées en France sur la période 2007-2009.<sup>16</sup> Dans notre service nous réalisons en moyenne 40 interventions de chirurgie radicale/an (2004-2008) ce qui représente un taux de 2,6% de l'activité nationale.

Il s'agit donc de comprendre à travers ce travail, pour quelles raisons, à l'ère de la préservation laryngée médicale, le nombre de laryngectomies et pharyngolaryngectomies

totales reste important. Quels critères orientent les thérapeutes vers une chirurgie radicale à l'heure actuelle ? A travers une série de 180 patients, nous étudierons l'influence de certains facteurs socio-économiques, de l'état général des patients, des délais de prise en charge thérapeutique, des indications opératoires, afin de comprendre la place de la chirurgie radicale dans l'arsenal thérapeutique des tumeurs avancées du pharyngo-larynx.

# Historique

---

La première laryngectomie totale a été réalisée en 1874 par le Docteur Billroth et le premier chirurgien français qui la pratiqua fut Labbé, en 1885. A l'époque, la mortalité du geste approchait 40% la première semaine en raison des complications infectieuses postopératoires. La survie ne dépassait pas 8,5% à un an.<sup>17</sup> Depuis ces pionniers de la chirurgie radicale, cette intervention a bénéficié des apports chirurgicaux de Gluck, des progrès de l'asepsie, de l'antibiothérapie, de l'anesthésie et de la prise en charge postopératoire.<sup>18</sup> Elle constitue, associée à la radio ( $\pm$  chimiothérapie) postopératoire, un traitement curatif des cancers du larynx et de l'hypopharynx avancés.<sup>7,19</sup> Vers le début du 20<sup>ème</sup> siècle, la radiothérapie est devenue une alternative thérapeutique dans le traitement de ces cancers.<sup>15</sup>

A partir de 1980, la chimiothérapie à base de composés du platine combinée au 5-Fluoro-Uracile (5-FU) a progressivement fait son apparition dans l'arsenal médical.<sup>15</sup> La chimiothérapie d'induction par ces deux molécules suivie d'un traitement par radiothérapie a constitué les premiers protocoles de préservation laryngée.<sup>20</sup> L'étude des vétérans aux Etats-Unis en 1991, retrouvait sur 332 patients atteints de tumeurs avancées laryngées stade T3 et T4, une efficacité de ce protocole avec une conservation dans 2 cas sur 3 du larynx et une survie comparable à la combinaison chirurgie/radiothérapie adjuvante.<sup>21</sup> De même, l'étude réalisée par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) sur une série de tumeurs hypopharyngées venait confirmer l'absence de différence en terme de survie globale de ce protocole.<sup>4</sup> Cependant en 1998, l'étude du GETTEC (Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête Et du Cou) rapportait sur 68 patients atteints du même type de tumeur, une différence de survie globale significative entre le groupe chirurgie primaire (84% à 2 ans)

et le groupe préservation laryngée (69% à 2 ans) avec seulement 42% de larynx préservés à 2 ans.<sup>22</sup> L'ensemble de ces données reprises par la méta-analyse MAC-HNC (Meta-Analysis for Chemotherapy in Head and Neck Cancer) publiée en 2000 confirmait le bénéfice retrouvé avec la préservation laryngée. Une proportion de 67% de larynx était préservée à 5 ans sans différence significative sur la survie globale des patients, mais avec une récurrence locorégionale plus élevée (42% préservation *versus* 34% chirurgie primaire).<sup>23</sup>

Dans les années 2000, de nouvelles combinaisons et stratégies thérapeutiques se sont développées.<sup>24-26</sup> La triple association Taxol<sup>®</sup>/cis Platine/5FU (TPF) a montré une plus grande efficacité à 3 ans comparée à la double association cis Platine/5FU (PF) (70% *vs* 58%) au prix d'une toxicité majorée avec un taux de neutropénies (32% *vs* 18%) et d'infections sévères (11% *vs* 6%) plus importants.<sup>27-29</sup> Cependant, d'autres associations à la radiothérapie, comme les thérapies ciblées, sont à l'étude. Ainsi, les résultats préliminaires de l'étude TREMPLIN comparant l'association radiothérapie/Cetuximab<sup>®</sup> à la radio-chimiothérapie concomitante semblent montrer une efficacité comparable mais une tolérance supérieure de la première association.<sup>29</sup>

Cette stratégie de préservation laryngée ne peut être appliquée à tous les patients traités pour un cancer du larynx ou de l'hypopharynx évolué ni à toutes les tumeurs. En effet, il s'agit de produits à diffusion systémique et par ailleurs toxiques, chez des patients présentant une fragilité économique et de multiples comorbidités.<sup>30-31</sup> Ainsi, des critères édictés par l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) limitent les indications de la préservation laryngée (Annexe 1).<sup>32</sup> Enfin, les échecs de la préservation laryngée sont rattrapés par une chirurgie radicale à la morbidité importante et au taux de survie plus faible.

# Patients et méthodes

---

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée au sein du service de chirurgie cervico-faciale et ORL de l'Hôpital Huriez à Lille. Les données pré-, per- et post-opératoires des patients traités pour un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx avancé (T3 et T4) par chirurgie radicale associée ou non à la radiothérapie ( $\pm$  chimiothérapie) post-opératoire entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2004 et le 31 décembre 2008 ont été recueillies. Les patients traités initialement par un protocole de préservation laryngée en échec (réponse incomplète ou récurrence < 1 an) et ayant bénéficié d'un traitement chirurgical de rattrapage sont inclus dans l'étude. Les patients pris en charge antérieurement pour une localisation tumorale maligne des VADS et ayant bénéficié d'un traitement par radiothérapie, ou présentant une histologie autre que le carcinome épidermoïde étaient exclus de l'étude.

Le recueil des données préopératoires est réalisé à partir des dossiers médicaux des patients. L'ensemble des données socio-économiques (âge, statut professionnel et statut familial), et des symptômes à l'origine de la première consultation ont été recueillies. Nous avons considéré comme entourage familial, un élément fiable de la famille présent lors de la consultation d'annonce et de façon continue ou à proximité géographique du patient et pouvant assurer un relais après l'hospitalisation. Les antécédents médicaux majeurs (cardio-vasculaires, pulmonaires, hépatiques, rénaux, neurologiques, oncologiques et endocrinologiques) ont été recherchés afin de déterminer l'index de comorbidité de Charlson, validé en cancérologie tête et cou pour l'évaluation des comorbidités (Annexe 2).<sup>36</sup> Les intoxications (alcool, tabac, toxicomanie), le protocole thérapeutique dans le cadre d'une préservation laryngée antérieure et le score de mortalité péri-opératoire et post-opératoire utilisé en anesthésie de l'American Society of Anesthesiology (ASA) ont été reportés.



Les données peropératoires se sont intéressées à la date, au type de chirurgie ainsi qu'au nombre et type d'évidement ganglionnaire réalisés par patient selon la classification de l'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS 1998).

Les données postopératoires ont rassemblé la durée totale de l'hospitalisation et les suites opératoires (complications locales et/ou générales et le décès précoce < 30 jours). Les soins post-opératoires réalisés ont été recensés avec la notification d'un lambeau de couverture primaire ou secondaire, ainsi que la durée de l'alimentation entérale par sonde naso-gastrique ou la présence d'une gastrostomie de soutien nutritionnel. Les complications locales à type de fistule salivaire, d'hématome et d'infection du site opératoire ont été recherchées. Les complications générales infectieuses, cardio-vasculaires et rénales ont été notées. Les éléments du traitement adjuvant ont été recensés.

Le délai entre la première consultation auprès d'un spécialiste ORL et la date d'entrée dans notre centre afin de réaliser la chirurgie, permet de calculer le délai de prise en charge chirurgicale. L'intervalle entre la date de chirurgie et la date de début effectif du traitement par radiothérapie, permet d'obtenir le délai de prise en charge en radiothérapie. Nous avons également calculé le délai entre la date de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et la chirurgie.

L'envahissement bicortical des cartilages thyroïde et cricoïde, est comparé entre l'imagerie pré opératoire et l'analyse histologique afin de rechercher une discordance. La tomодensitométrie est réalisée sur scanner de type spiralé en mode bi phasique avec injection de produit de contraste. Des coupes cervico-thoraciques avec manœuvres de phonation et de Valsalva sont pratiquées. La classification de la tumeur est établie grâce au compte rendu anatomo-pathologique définitif permettant une stadification pTNM selon l'édition 2009 de la classification TNM de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer).

La survie globale, la survie sans récurrence loco-régionale et la survie sans métastases à 3 ans ont été calculées à partir de la date de fin de la radiothérapie ou la date de la chirurgie (lorsque le patient ne bénéficiait pas de radiothérapie), considérées comme la date de fin du protocole thérapeutique. La durée de suivi médiane des patients est établie à 36,36 mois (0,13-98,68).

L'ensemble des données recueillies a été indexé dans un tableau Excel (Microsoft office 2010<sup>®</sup>). Les données statistiques de survie sont réalisées à l'aide du logiciel XLSTAT<sup>®</sup> 2012. Les valeurs sont calculées pour la population globale puis pour chacune des sous-populations tumorales selon la localisation (laryngée et hypopharyngée) et selon la chirurgie (primaire et rattrapage). Les courbes de survie sont établies selon le modèle de Kaplan Meier et les différences observées entre les courbes sont analysées avec le test du Log-rank. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0,05$ .

# Résultats

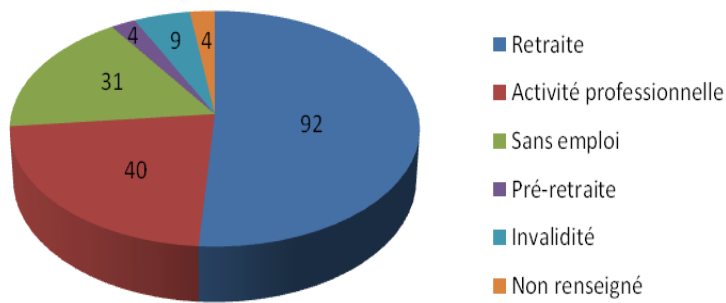
---

## Population

Sur les 229 patients traités par laryngectomie ou pharyngo-laryngectomie totale entre janvier 2004 et décembre 2008, seul 180 patients répondaient aux critères d'inclusion. En effet, 2 patients présentaient une histologie différente du carcinome épidermoïde (sarcome), 3 avaient un dossier incomplet ne pouvant être analysé et 44 cas avaient bénéficié d'un traitement antérieur par radiothérapie pour une autre localisation tumorale des VADS.

Dans la population d'étude, nous retrouvons 170 hommes (94,44%) et 10 femmes (5,56%) soit un ratio de 17:1, pour un âge moyen de 60,2 ans  $\pm$  9,7 [41 ; 83] (Tableau 1). A la date de la prise en charge chirurgicale, 92 patients étaient retraités (51,11%), 40 patients avaient une activité professionnelle (22,22%), 31 étaient sans emploi (17,22%), 4 en pré-retraite (2,22%), 9 patients étaient en invalidité (5%) et pour 4 patients nous n'avions pas de renseignements concernant leur statut professionnel (2,22%) (Figure 1a). Dans la cohorte, 130 patients bénéficiaient d'un entourage familial (72,22%) et 50 patients étaient isolés socialement (27,78%) (Figure 1b).

a.



b.

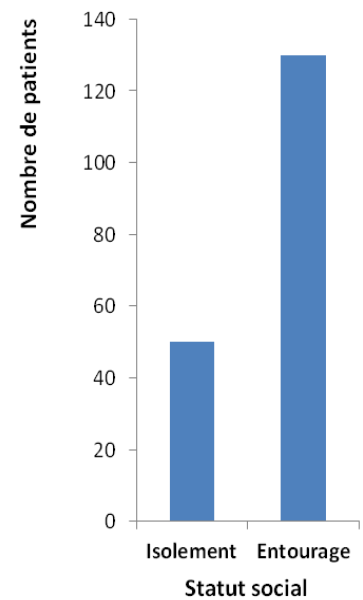
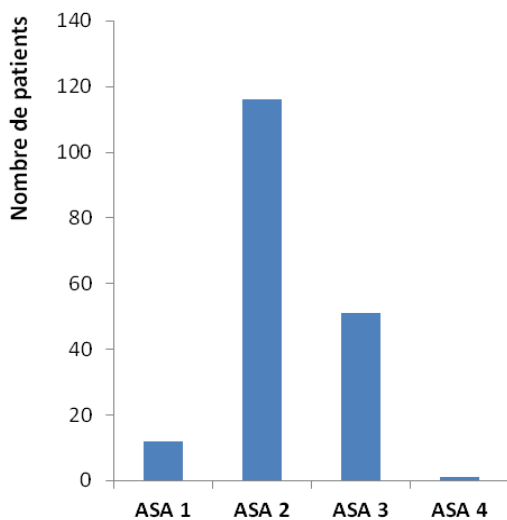


Figure 1: a. Statut professionnel au moment du diagnostic. b. Statut social.

L'index de Charlson était de 0 (absence de comorbidité) dans 13 cas (7,22%), de 1-2 (comorbidité moyenne) dans 98 cas (54,44%), et supérieur ou égal à 3 (forte comorbidité) dans 69 cas (38,33%) (Figure 2b). Selon le score ASA, les patients étaient classés ASA 1 dans 12 cas (6,67%), ASA 2 dans 116 cas (64,44%), ASA 3 dans 51 cas (28,33%) et ASA 4 dans 1 cas (0,56%) (Figure 2a).

a.



b.

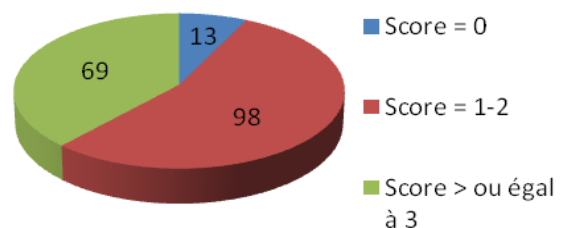


Figure 2: a. Score ASA. b. Index de comorbidité de Charlson.

L'intoxication tabagique était retrouvée chez 172 sujets (95,55%) et l'intoxication alcoolique chez 132 patients (73,33%), 5 patients ne présentaient aucune intoxication (2,78%). Une intoxication mixte était retrouvée dans 127 cas (70,56%). Le sevrage tabagique était effectif à la date de diagnostic chez 89/172 patients (51,74%) et le sevrage alcoolique dans 31/132 cas (23,48%) (Tableau 1).

Dans l'étude, 17 patients avaient bénéficié précédemment d'un protocole de préservation laryngée (9,44%) (Tableau 1). Dans 4 cas (23,53%), une chimiothérapie d'induction a été réalisée avec, chez 2 patients (11,76%), un protocole d'induction standard par TPF et dans les 2 autres cas (11,76%), il s'agissait d'une induction par PF. La réponse était incomplète dans ces 4 cas. Pour 9 patients, un protocole de préservation par radiothérapie seule avait été réalisé (52,94%) et dans 4 cas, le protocole de préservation consistait en une radio-chimiothérapie concomitante (23,53%). Chez ces 13 derniers patients une récurrence à moins d'un an a été observée.

Hommes	170 (94,44%)
Femmes	10 (5,56%)
Ratio	17:1
Age moyen	60,21 ans $\pm$ 9,77 [41 - 83]
Intoxication tabagique	172 (95,55%)
Intoxication alcoolique	132 (73,33%)
Intoxication mixte	127 (70,56%)
Sevrage tabagique	89 (51,74%)
Sevrage alcoolique	31 (23,48%)
Chirurgie première	163 (90,56%)
Chirurgie de rattrapage	17 (9,44%)
Larynx	112 (62,22%)
Hypopharynx	68 (37,78%)
T3	89 (49,44%)
T4	91 (50,56%)
Larynx	T3 54 (48,21%) / T4 58 (51,79%)
Hypopharynx	T3 35 (51,47%) / T4 33 (48,53%)
Durée moyenne d'hospitalisation	22,64 jours $\pm$ 9,95 [5 - 87]
Durée médiane d'hospitalisation	17,5 jours [5 - 87]
Délai moyen de prise en charge chirurgicale	37,96 jours $\pm$ 16,99 [0 - 209]
Délai médian de prise en charge chirurgicale	35 jours [0 - 209]
Délai moyen RCP-Chirurgie	16,79 jours $\pm$ 7,82 [1 - 180]
Délai médian RCP-Chirurgie	14 jours [1 - 180]
Délai moyen avant radiothérapie	59,32 jours $\pm$ 15,53 [30 - 228]
Délai médian avant radiothérapie	55 jours [30 - 228]
Durée moyenne d'alimentation entérale exclusive	30,28 jours $\pm$ 22,86 [9 - 295]
Durée médiane d'alimentation entérale exclusive	16 jours [9 - 295]

**Tableau 1: Données épidémiologiques, chirurgicales et délais.**

### **Délais de prise en charge et durée d'hospitalisation**

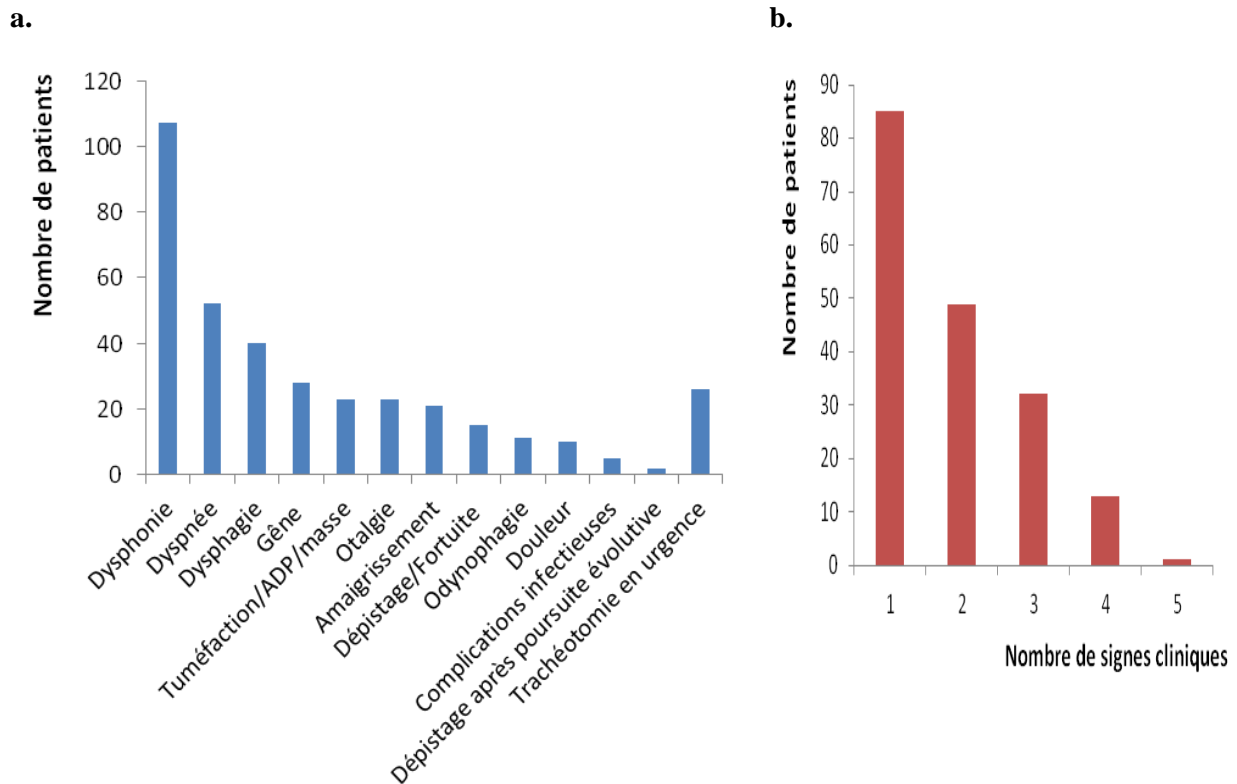
La durée moyenne d'hospitalisation était de 22,64 jours  $\pm$  9,95 [5 ; 87] et la durée médiane de 17,5 jours. Le délai moyen de prise en charge chirurgicale depuis la première consultation auprès d'un spécialiste Oto-Rhino-Laryngologiste (ORL) était de 37,96 jours  $\pm$  16,99 [0 ; 209] et le délai médian de 35 jours. Par ailleurs, le délai moyen entre la présentation

du dossier en RCP et la prise en charge chirurgicale était de 16,79 jours  $\pm$  7,82 [1 ; 180] et le délai médian de 14 jours. Le temps entre la chirurgie et la date effective de début de radiothérapie était de 59,32 jours  $\pm$  15,53 [30 ; 228] et le délai médian de 55 jours. Pour 4 patients les données n'étaient pas disponibles. Enfin, la durée moyenne de l'alimentation entérale exclusive était de 30,28 jours  $\pm$  22,86 [9 ; 295] et la durée médiane de 16 jours. Les données sur la reprise alimentaire orale n'étaient pas précisément retrouvées chez 7 patients (Tableau 1).

### **Symptomatologie révélatrice**

Les signes cliniques faisant consulter les patients étaient la dysphonie chez 107 patients (59,44%), la dyspnée dans 52 cas (28,88%) et la dysphagie chez 40 patients (22,22%). L'odynophagie (11 cas soit 6,11%), la gêne pharyngée ou laryngée (28 patients soit 15,55%), la tuméfaction cervicale et l'otalgie réflexe (23 cas soit 12,77%) étaient moins fréquemment retrouvées. La douleur était présente chez 10 patients (5,55%), l'amaigrissement dans 21 cas (11,66%). Le dépistage ou le suivi après protocole de préservation laryngée, était le mode de diagnostic pour 15 patients (8,33%). Une complication infectieuse cutanée était à l'origine de la révélation de la maladie dans 2 cas (1,11%) et la découverte de la tumeur était fortuite pour 5 patients (2,77%). Une trachéotomie en urgence a été nécessaire dans 26 cas (14,44%) et une seule désobstruction laser a été réalisée (0,56%) (Figure 3a).

Dans 85 cas (47,22%) un seul symptôme était à l'origine du diagnostic. Chez 49 patients (27,22%) deux symptômes étaient retrouvés. Dans 32 cas (17,78%) trois symptômes permettaient de découvrir la lésion tumorale. Par ailleurs, dans 13 cas (7,22%) quatre symptômes étaient identifiés. Pour 1 patient (0,56%), cinq signes cliniques étaient présents (Figure 3b).



**Figure 3: a. Principaux signes cliniques et nombre de trachéotomies en urgence. b. Associations de signes cliniques.**

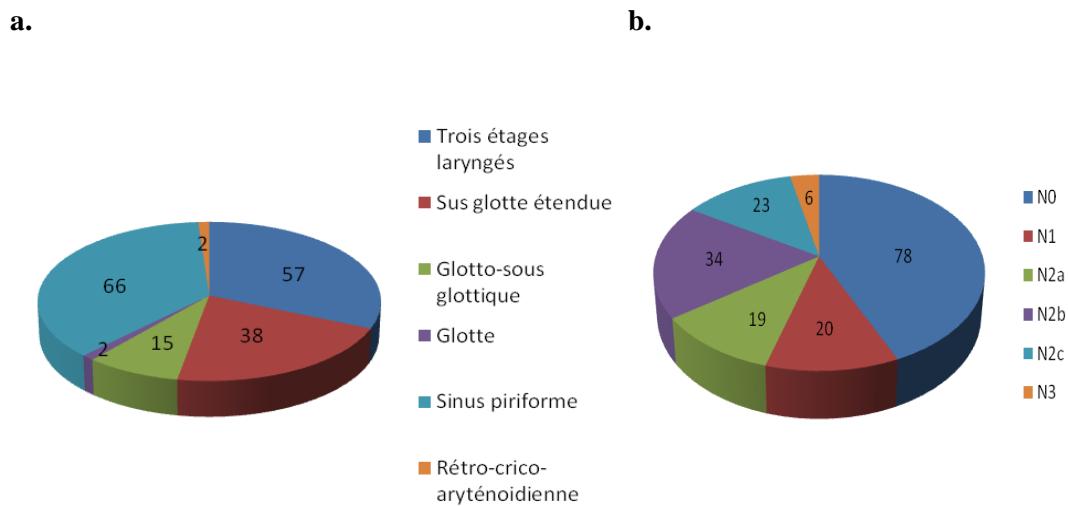
### Caractéristiques tumorales

Il s'agissait d'une lésion des trois étages laryngés dans 57 cas (31,67%). Chez 38 patients (21,11%), une lésion sus glottique étendue était retrouvée. Dans 15 cas (8,33%), une tumeur glotto-sous glottique était identifiée et dans 2 cas (1,11%), l'atteinte était glottique pure. Chez 66 patients (36,67%), il s'agissait d'une localisation au sinus piriforme et dans 2 cas (1,11%), d'une atteinte rétro-crico-aryténoïdienne (Figure 4a).

Après examen anatomo-pathologique définitif, la tumeur était classée T3 dans 89 cas (49,44%) et T4 dans 91 cas (50,56%) (Tableau 1). Sur le plan ganglionnaire, les patients étaient classifiés N0 dans 78 cas (43,33%), N1 dans 20 cas (11,11%), N2a dans 19 cas (10,56%), N2b dans 34 cas (18,89%), N2c dans 23 cas (12,78%) et N3 dans 6 cas (3,33%)

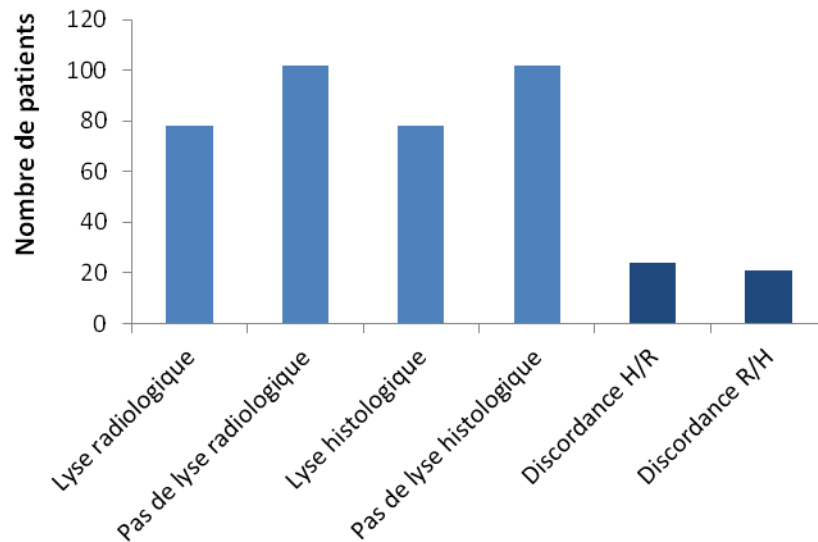


(Figure 4b). Le bilan initial ne permettait pas d'identifier de métastases chez 178 patients (98,89%) et dans 2 cas (1,11%), une ou plusieurs métastases pulmonaires étaient retrouvées.



**Figure 4: a. Localisation tumorale. b. Envahissement ganglionnaire.**

Sur le bilan radiologique, 78 patients (43,33%) présentaient une lyse radiologique et 102 patients (56,67%) n'en avaient pas. L'étude histologique identifiait une lyse dans 81 cas (45%) et l'absence de lyse dans 99 cas (55%). Ainsi, concernant l'envahissement par la tumeur des cartilages thyroïde et/ou cricoïde, il existait une discordance entre tomodensitométrie et examen anatomo-pathologique définitif dans 45 cas (25%). En effet, pour 24 patients (13,33%), il s'agissait d'une lyse histologique non identifiée en radiologie et dans 21 cas (11,67%), d'une lyse radiologique non confirmée par l'anatomo-pathologie (Figure 5). Nous retrouvons donc une sensibilité de l'examen radiologique à identifier une lyse cartilagineuse effective de 70,4%, une spécificité de 78,8%, une valeur prédictive positive de 73,1% et une valeur prédictive négative de 76,5%. Le coefficient Q de Yule, mesurant l'intensité de la liaison entre l'envahissement radiologique et l'envahissement histologique, est donc de 0,8 (considéré comme très fort entre 0,70-1) avec un  $p \leq 0,001$ .



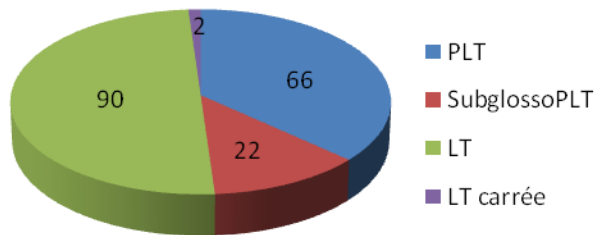
**Figure 5: Lyse cartilagineuse, comparaison radio-histologique (Discordance H/R = Lyse Histologique/Pas de lyse Radiologique et discordance R/H = Lyse Radiologique/pas de lyse Histologique).**

## Chirurgie et suites opératoires

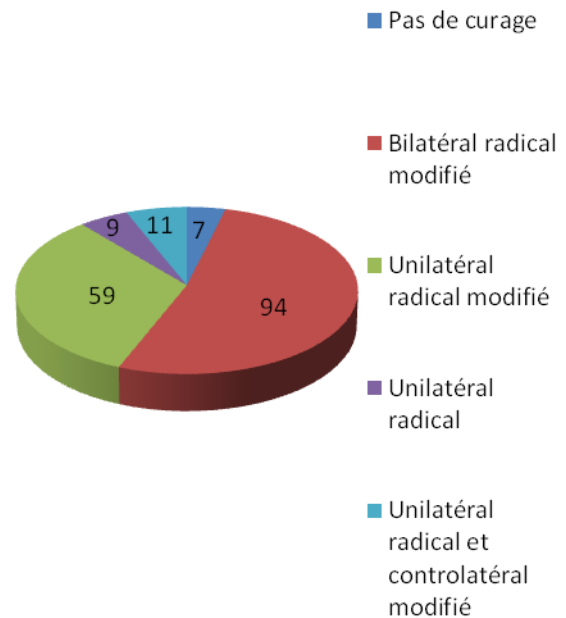
Une Laryngectomie Totale (LT) a été réalisée dans 90 cas (50%) et 66 patients (36,67%) ont eu une Pharyngo-Laryngectomie Totale (PLT). Chez 22 patients (12,22%), le geste chirurgical était une sub glosso PLT. Enfin dans 2 cas (1,11%), une Laryngectomie Totale carrée (LT carrée) a été réalisée (Figure 6a).

Il n'a pas été réalisé d'évidement ganglionnaire dans 7 cas (3,89%). En effet, il s'agissait de patients ayant bénéficié d'une laryngectomie totale en champ étroit, réalisée soit en raison d'un âge avancé en l'absence d'adénopathies suspectes au bilan clinico-radiologique (3 cas), soit dans le cadre d'une chirurgie de rattrapage sans envahissement ganglionnaire au bilan radiologique (4 cas). Un évidement ganglionnaire bilatéral radical modifié était effectué chez 94 patients (52,22%) et un évidement unilatéral radical modifié dans 59 cas (32,78%). Chez 9 patients (5%), il a été nécessaire de réaliser un évidement ganglionnaire unilatéral radical. Enfin, dans 11 cas (6,11%) un évidement ganglionnaire unilatéral radical et controlatéral radical modifié a été effectué (Figure 6b).

a.



b.

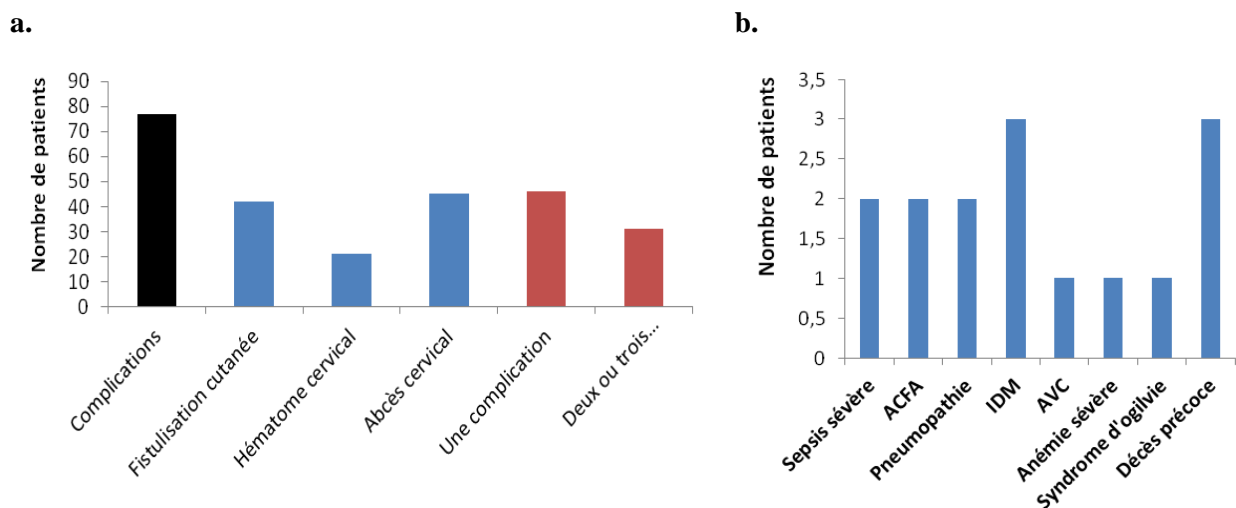


**Figure 6: a. Type de chirurgie. b. Type d'évidement ganglionnaire.**

Un lambeau de couverture musculaire ou musculo-cutané était réalisé dans 16 cas (8,89%). Il s'agissait d'une chirurgie primaire dans 12 cas (75%) et secondaire après pharyngostome dans 4 cas (25%). Le type de lambeau utilisé était dans la majorité des cas (15 patients 93,75%) un lambeau pédiculé de grand pectoral à l'exception d'un patient (6,25%) pour lequel un lambeau pédiculé de grand dorsal a été effectué.

Des complications locales post-opératoires précoces ont été retrouvées chez 77 patients (42,78%). Il pouvait exister plusieurs complications post-opératoires précoces chez le même patient. En effet, dans 46 cas (59,74%) nous retrouvions une complication locale et chez 31 patients (40,26%) nous avons 2 ou 3 complications. Il s'agissait d'une fistulisation cutanée dans 42 cas (54,55%), d'un hématome cervical dans 21 cas (27,27%) et d'un abcès cervical dans 45 cas (58,44%) (Figure 7a). La fistulisation cutanée a été prise en charge par des soins locaux dans tous les cas, associés à une oxygénothérapie hyperbare dans 16/42 cas (38,1%).

Douze complications générales ont été observées chez 10 patients (5,56%). Un Infarctus Du Myocarde (IDM) était retrouvé chez 3 patients (1,67%) et, respectivement dans 3 cas (1,67%), un syndrome d'Ogilvie, une anémie sévère et un accident vasculaire cérébral ont été recensés. Deux patients (1,11%) présentaient deux complications (IDM et sepsis sévère, IDM et pneumopathie). Les autres complications observées étaient un sepsis sévère isolé (0,56%), chez 2 autres patients (1,11%) un trouble du rythme supra-ventriculaire et dans 1 cas (0,56%) une pneumopathie isolée. Dans 3 cas (1,67%) un décès précoce (<30 jours post-opératoire) est survenu, il s'agissait respectivement d'une défaillance cardio-respiratoire (0,56%), d'un infarctus du myocarde massif (0,56%) et d'une étiologie indéterminée (0,56%) (Figure 7b).



**Figure 7: a. Complications locales post-opératoires précoces. b. Complications générales et décès précoce.**

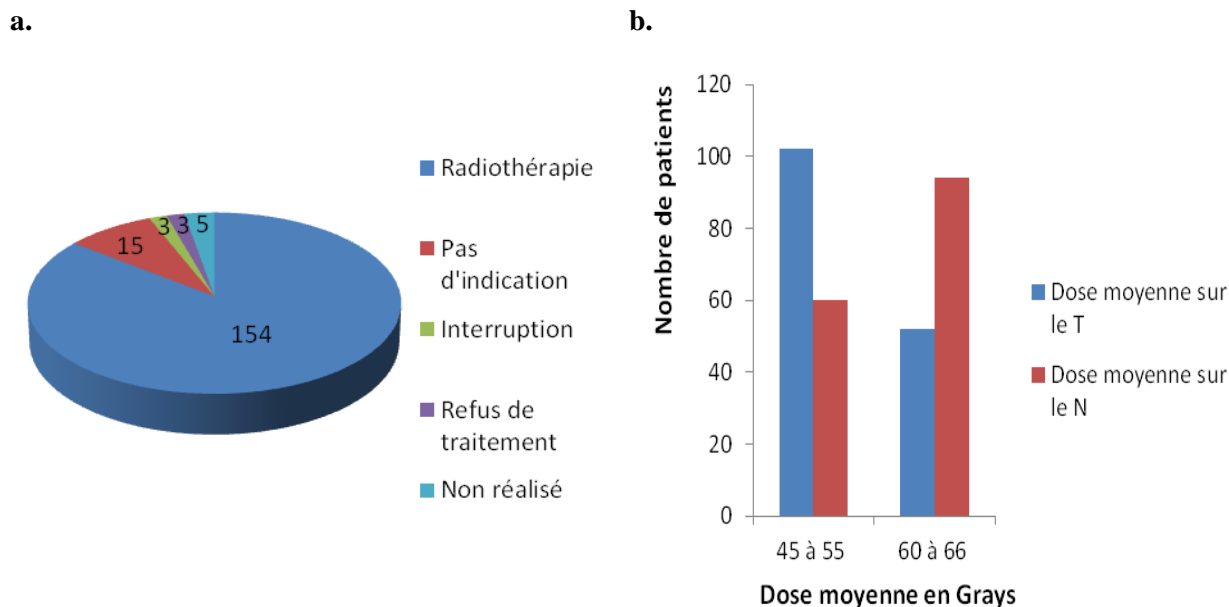
La reprise de l'alimentation orale était effective chez 172 patients (99,42%). Un patient (0,58%) n'a jamais repris d'alimentation orale ; enfin dans 7 cas, les données étaient insuffisantes sur le type et la date de réalimentation. Une gastrostomie de soutien nutritionnel dans le cadre du traitement post-opératoire ou après fistulisation cutanée était nécessaire chez 17 patients (9,83%).

## Traitement post-opératoire

La radiothérapie post-opératoire a été réalisée dans 154 cas (85,56%). Trois patients (1,67%) ont refusé le traitement, 3 sont décédés précocement (1,67%) et dans 3 cas (1,67%), la radiothérapie a été interrompue. Deux patients n'ont pas bénéficié de la radiothérapie initialement prévue, l'un (0,56%) en raison d'une fistulisation majeure induisant un dépassement du délai thérapeutique, et le second (0,56%) dans le cadre d'une altération de l'état général (Figure 8a).

Dans 15 cas (8,33%) il n'existait pas d'indication d'irradiation complémentaire. En effet, 11 patients (6,11%) avaient eu un protocole de préservation laryngée avec dose d'irradiation maximale atteinte et 4 patients (2,22%) présentaient une tumeur classée pT3 N0 avec résection en marges saines. De plus, le délai était dépassé pour un des quatre patients (Figure 8a).

La dose moyenne d'irradiation sur la tumeur était de 45 à 55 grays pour 102 patients (66,23%) et de 60 à 66 grays pour 52 patients (33,77%). La dose moyenne d'irradiation sur les ganglions était de 45 à 55 grays dans 60 cas (38,96%) et une surimpression était nécessaire dans 94 cas (61,04%) (Figure 8b). Le traitement par radiothérapie a été associé à une chimiothérapie ou une biothérapie concomitante chez 22 patients (14,29%).



**Figure 8: a. Répartition du traitement par radiothérapie. b. Dose moyenne sur la tumeur (T) et les ganglions (N).**

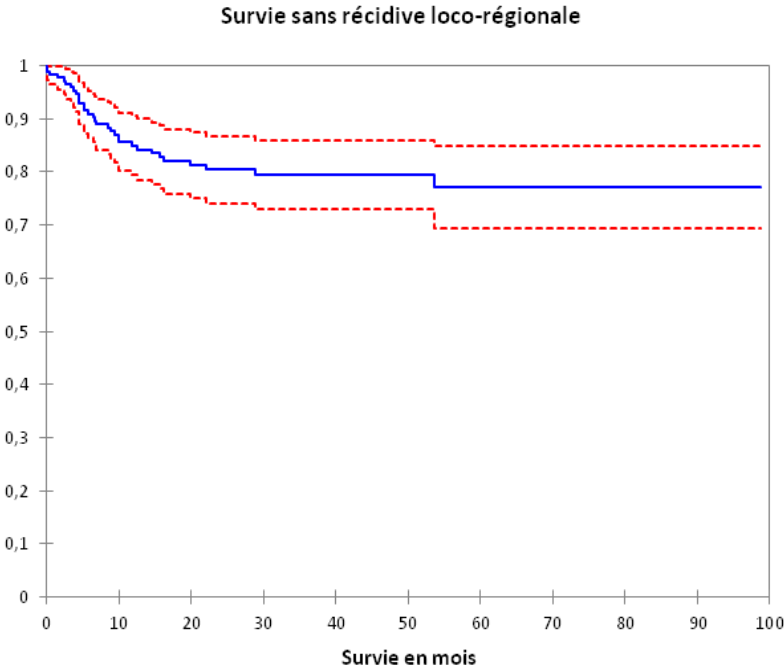
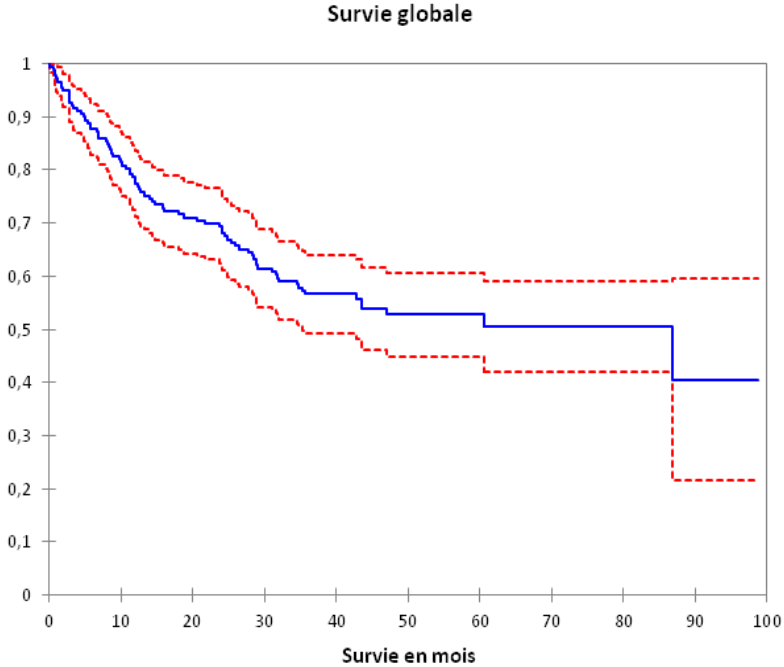
## Réhabilitation vocale et complications alimentaires

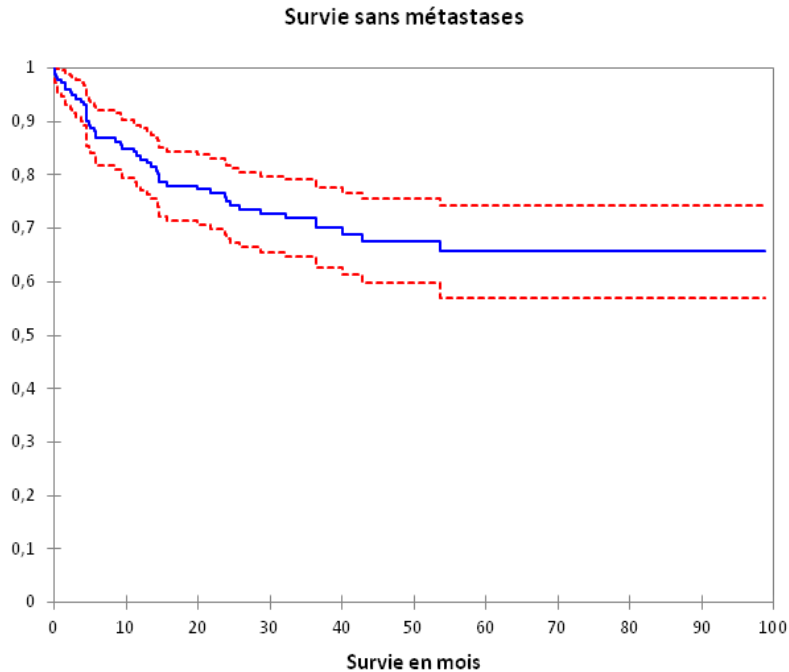
Une prothèse phonatoire a été mise en place d'emblée chez 4 patients (2,26%) et dans 4 cas (2,26%), un shunt phonatoire chirurgical par technique de Pearson a été réalisé. Quatre patients (2,26%) utilisaient un larynx électronique et 162 patients (91,53%) ont eu recours à une voix œsophagienne avec plus ou moins de réussite. Pour 3 patients (1,69%), nous n'avons aucune donnée sur la réhabilitation vocale.

Au cours du suivi, 9 patients (5,08%) ont développé une sténose de la bouche de l'œsophage prise en charge par dilatations endoscopiques itératives.

### Survie globale, survie sans récurrence à 3 ans de la population globale

Dans la population étudiée la survie globale des patients à 3 ans était de 57%, la survie sans récurrence loco-régionale s'établissait à 80% et la survie sans métastases était de 72% (Figure 9).





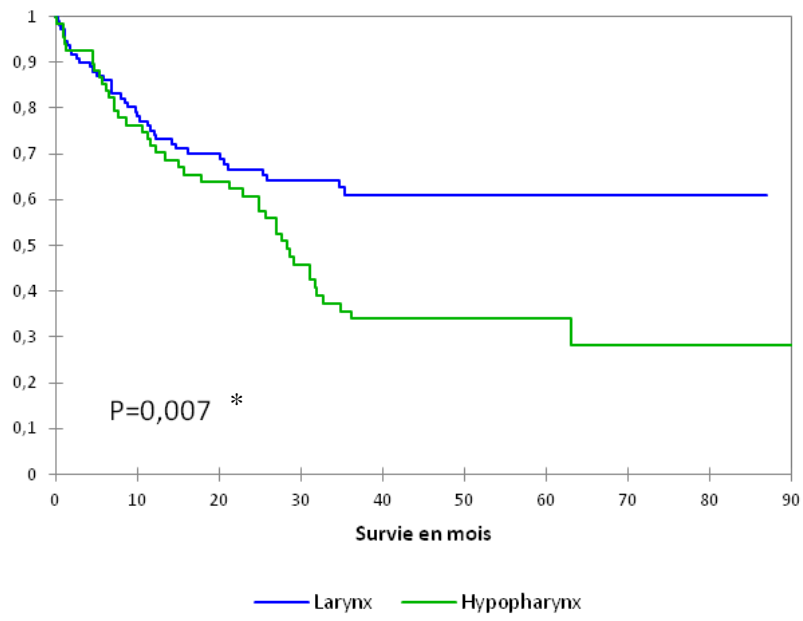
**Figure 9: Survie globale, survie sans récurrence loco-régionale et survie sans métastases à 3 ans de la population globale.**

### **Survies à 3 ans : Larynx *versus* hypopharynx**

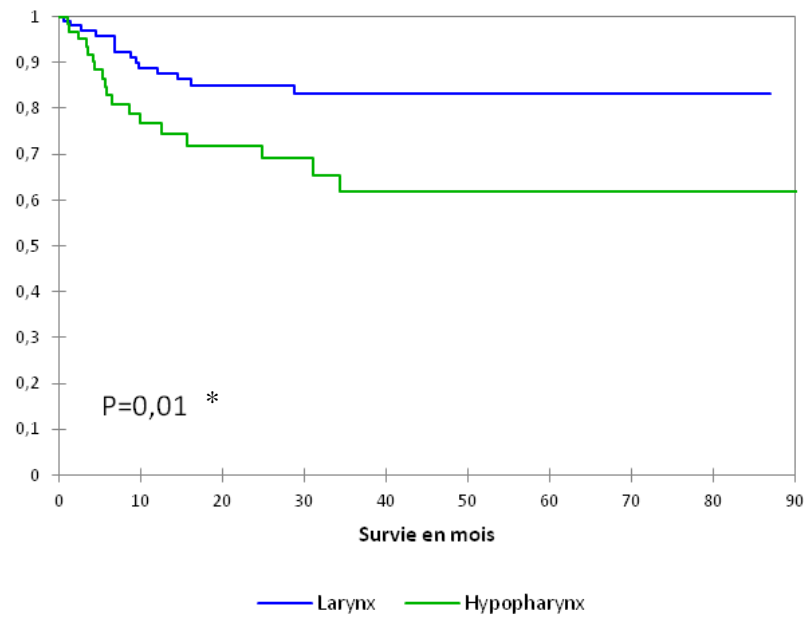
La survie globale à 3 ans était de 61,1% dans le sous-groupe larynx et de 33,9% dans le sous-groupe hypopharynx. La survie sans récurrence loco-régionale et la survie sans métastases à 3 ans étaient respectivement de 83,2% et 83,4% dans le premier cas et de 61,9%, pour les deux survies, dans le second. Lorsque les deux sous-groupes étaient comparés, nous retrouvons une différence significative en faveur des patients atteints d'une tumeur du larynx pour la survie globale ( $p=0,007$ ), la survie sans récurrence locorégionale ( $p=0,01$ ) et la survie sans métastases ( $p=0,009$ ) (Figure 10).

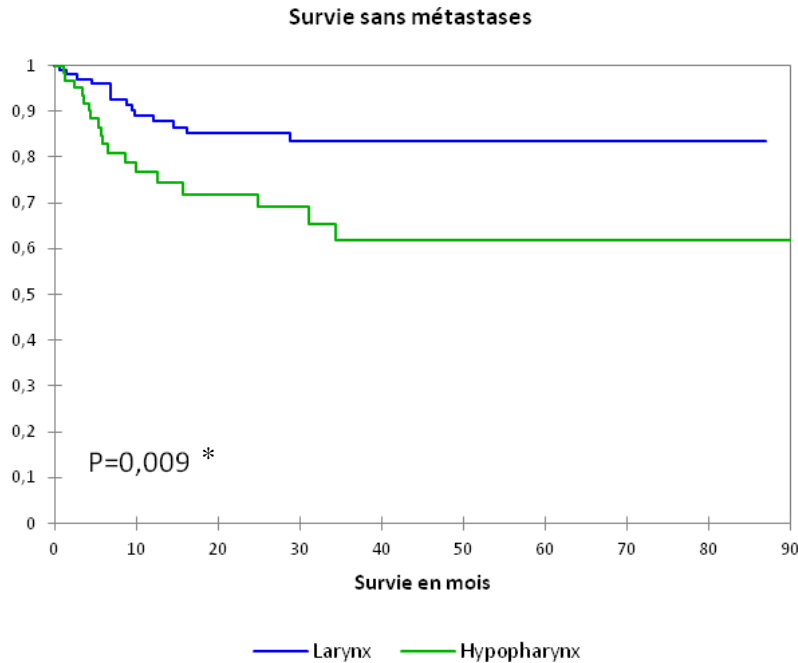


Survie globale



Survie sans récurrence loco-régionale



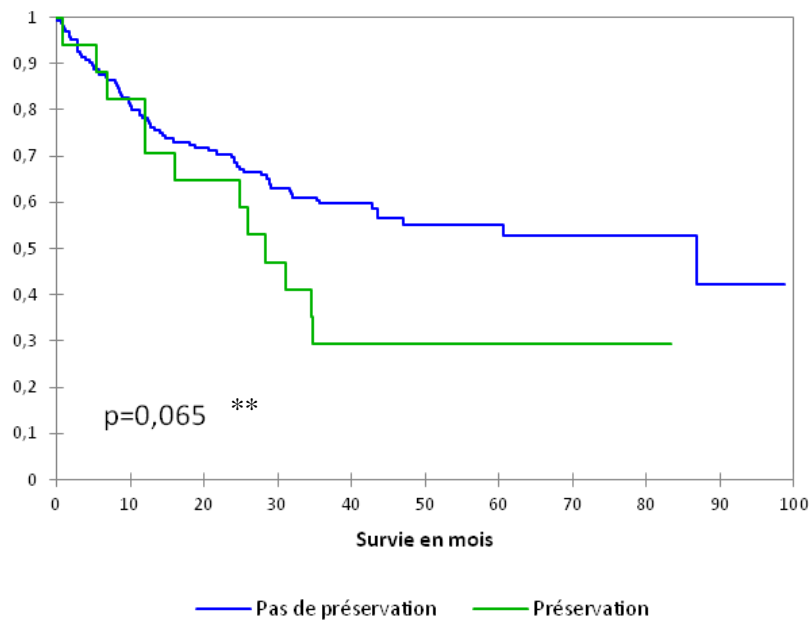


**Figure 10: Survie globale, survie sans récurrence loco-régionale et survie sans métastases à 3 ans dans le sous-groupe larynx *versus* le sous-groupe hypopharynx. \*Significatif. \*\*Non significatif.**

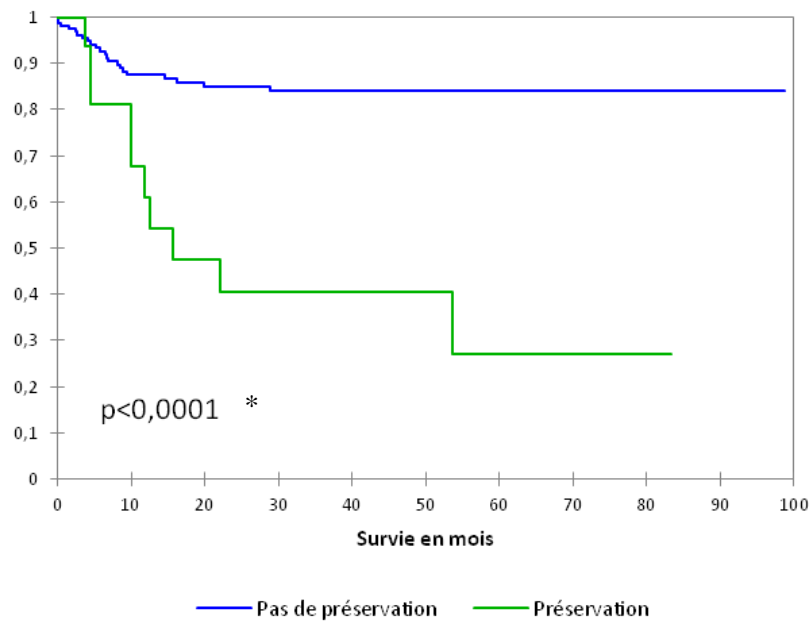
### **Survies à 3 ans : Chirurgie primaire *versus* chirurgie de rattrapage**

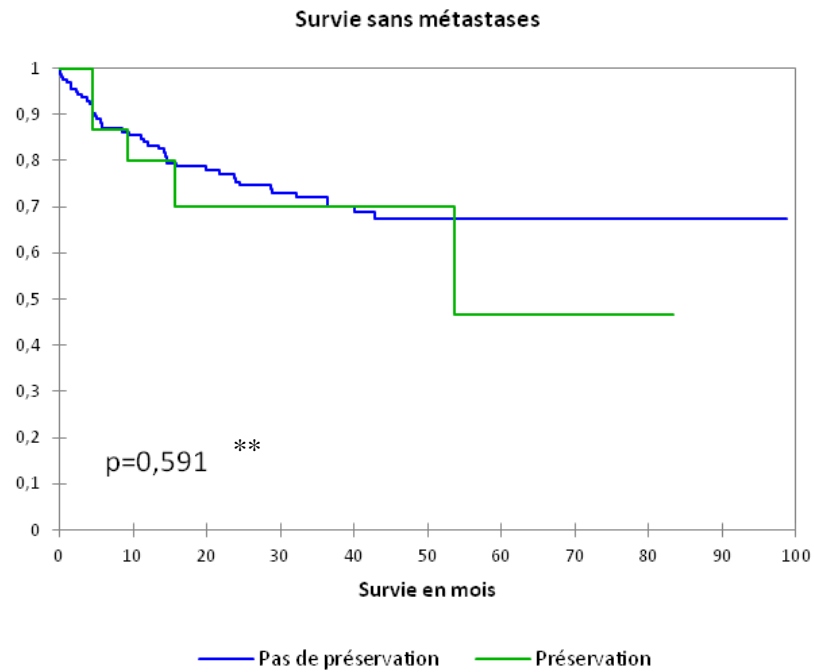
La survie globale à 3 ans était de 57% dans le sous-groupe chirurgie primaire et de 29,4% dans le sous-groupe rattrapage. La survie sans récurrence loco-régionale et la survie sans métastases à 3 ans étaient respectivement de 80% et 72% dans le premier et de 40,6% et 70% dans le second. Lorsque les deux sous-groupes étaient comparés, nous retrouvons une différence très significative de survie sans récurrence locorégionale en faveur du sous-groupe chirurgie primaire ( $p < 0,0001$ ), une différence approchant la significativité pour la survie globale ( $p = 0,065$ ) et aucune différence pour la survie sans métastases ( $p = 0,591$ ) (Figure 11).

Survie globale



Survie sans récurrence loco-régionale





**Figure 11: Survie globale, survie sans récurrence loco-régionale et survie sans métastases à 3 ans dans le sous-groupe chirurgie primaire *versus* le sous-groupe chirurgie de rattrapage. \*Significatif. \*\*Non significatif.**

# Discussion

---

## Population et symptomatologie

Les données épidémiologiques globales comme l'âge, la localisation tumorale (larynx /hypopharynx) et le stade T sont comparables avec la littérature.<sup>3, 36-37</sup> En revanche, notre cohorte est plus fortement masculine avec un sex ratio de 17 :1. Cette différence est intéressante à noter, en effet la population féminine est plus encline à refuser une chirurgie radicale en raison de l'impact physique et social. Une préservation laryngée pourrait donc être privilégiée dans un premier temps.<sup>8</sup> Le statut ganglionnaire apparait différent. En effet, l'envahissement ganglionnaire classé N2b-3 est plus important dans la série de Rades *et al.*<sup>3</sup> Il présente 55% de patients classifié N2b-3, alors que dans notre série nous avons 35% d'envahissement de cette importance. Cette différence peut être expliquée par la classification clinico-endoscopique utilisée dans l'équipe de Lübeck alors que notre travail se base sur une stadification histologique, plus précise évitant de surévaluer l'envahissement ganglionnaire.

L'arrêt de l'intoxication tabagique à la prise en charge constitue un critère de dans le choix d'un protocole de préservation laryngée.<sup>32</sup> En effet, une poursuite de l'intoxication est associée à de mauvais résultats de ce protocole après irradiation (annexe 2). Nous pouvons constater une diminution depuis 20 ans de l'intoxication mixte alcool-tabagique. Ainsi, dans une étude du Centre Oscar Lambret réalisée entre 1986 et 1988, cette intoxication était retrouvée dans près de 96% des cas.<sup>2</sup> Dans notre série, cette consommation associée est évaluée à 70,5%. En revanche, l'intoxication tabagique isolée reste élevée à près de 96% des cas. De plus, seul un peu plus d'un patient sur deux ne fume plus à la prise en charge.

Les principaux symptômes cliniques faisant découvrir la lésion tumorale sont rarement exploités dans la littérature. Dans notre travail, qui s'est intéressé à des tumeurs laryngées et hypopharyngées, la dysphonie constitue le symptôme majeur dans près de 60% des cas, la

dyspnée est retrouvée dans près de 29% des cas et la dysphagie chez plus de 22% des patients, ce qui correspond au triptyque des signes cliniques de ces localisations. Près de la moitié des cas de dyspnée (14% des cas) aboutissent à une trachéotomie en urgence. Cet élément est d'importance puisqu'il constitue une contre-indication relative à un protocole de préservation laryngée.<sup>38</sup> Par ailleurs, il est intéressant de noter que dans près de 75% des cas, les patients présentaient au moment du diagnostic un ou deux symptômes. Par conséquent, la précocité du diagnostic étant garante d'une meilleure survie, il est essentiel que lorsque l'un de ces trois signes cliniques est présent, le recours à un avis spécialisé se fasse le plus rapidement possible.

### **Etat général des patients et données socio-économiques**

L'index de Charlson est un index de comorbidité reconnu et validé en cancérologie tête et cou. Celui-ci permet d'étudier l'impact des comorbidités sur le pronostic du cancer. Cet index prédit le risque de mortalité en pondérant le risque relatif de mortalité à 1 an de 4 groupes de pathologies regroupant 18 maladies différentes (Annexe 2). Il est également pondéré à l'âge à partir de 50 ans, en raison de l'augmentation du risque relatif de décès de 1,4 par décennie. Dans notre travail, cet index est retrouvé supérieur ou égal à 3 dans plus de 38% des cas. Dans l'étude de Teppo, ce critère est retrouvé à 27%.<sup>36</sup> Notre population présente donc un nombre de comorbidités plus élevé, et ainsi une fragilité et une espérance de vie plus faible. Dans l'étude de Rades, l'index de Karnofsky est utilisé pour évaluer l'état général des patients.<sup>3</sup> Celui-ci est moins précis pour apprécier les comorbidités mais permet d'évaluer le degré de dépendance. Cet index est inférieur à 70 dans 34% des cas, traduisant un haut degré de dépendance et reste inférieur à notre étude. Ces éléments sont importants, puisqu'ils concourent en partie à expliquer les raisons pour lesquelles les patients de notre

étude, globalement plus fragiles, ne pouvaient bénéficier d'un protocole conservateur risquant d'être incomplet.

Notre cohorte est également plus fragile au plan économique avec un taux de chômage (17%) plus de deux fois plus important que dans la population moyenne (entre 7 et 9% enquête emploi INSEE pendant la même période 2004-2008). Par ailleurs, 50% des patients sont retraités lors de la prise en charge et 5% en invalidité. Ces trois groupes présentent une contraction de leur revenu mensuel et donc un accès au soin plus limité. Même si dans ce travail il n'a pas été possible de calculer le délai avant une première consultation médicale, il est très probable que celui-ci soit allongé et à l'origine d'un diagnostic tardif, condamnant toute possibilité de préservation laryngée. Enfin, l'observation du statut social montre un isolement dans plus de 27% des cas. Dans ce cadre, la décision en RCP privilégiera, en accord avec le patient, le protocole de référence et la survie plutôt que la conservation d'un organe dont un patient désocialisé se sert peu.

### **Délais de prise en charge**

Le délai moyen de prise en charge chirurgicale, incluant la visite chez l'ORL, le bilan complémentaire, le passage en RCP et la date d'entrée en hospitalisation la veille du traitement chirurgical, est de 37,9 jours. Le délai moyen retrouvé dans l'étude de Teppo, qui ne détermine que le délai entre la première visite médicale chez l'ORL et le diagnostic, est de 63 jours dans le sous-groupe larynx et de 33 jours dans le sous-groupe hypopharynx.<sup>36</sup> Il exclut donc le délai occasionné par la préparation du geste chirurgical (bilan d'opérabilité, RCP et consultation infirmière). Dans notre travail, le délai retrouvé inclut la phase de préparation au traitement chirurgical. Il se révèle donc relativement court et peut s'expliquer en premier lieu, par le nombre de patients arrivant par le biais des urgences pour dyspnée et dont le bilan est rapidement réalisé au cours de l'hospitalisation en centre référent (plus de

14% des patients). Par ailleurs, le réseau de soins établi entre les praticiens ORL libéraux et le centre de référence permet d'éviter la perte de temps liée à la répétition des examens et de réaliser ceux-ci selon des critères de qualité déterminés par les sociétés savantes.<sup>9-13</sup> Le délai limitant pour un diagnostic précoce et une prise en charge immédiate demeure l'absence de consultation rapide auprès du spécialiste ORL. Ce temps écoulé avant la consultation auprès de l'ORL n'a pas été calculé dans cette étude. Il serait intéressant de l'évaluer afin de rechercher s'il existe une influence sur le pronostic. Dans les tumeurs de localisation laryngée et hypopharyngée, le retard de recours au spécialiste peut s'expliquer par l'apparition tardive des symptômes, exception faite de la tumeur strictement glottique. Au contraire, les tumeurs de cavité buccale ont une accessibilité permettant un diagnostic précoce pour le médecin de premier recours.<sup>39-40</sup>

Le délai médian entre la RCP et la chirurgie est de 14 jours dans notre travail, il reste inférieur au délai retrouvé dans l'étude du canceropôle Nord-Ouest (18 jours), mais celui-ci incluait toutes les localisations des VADS.<sup>37</sup> L'existence d'un plateau technique au sein de l'unité de chirurgie cervico-faciale, d'une équipe d'anesthésie dédiée à l'ORL et de 4 chirurgiens séniors permet une gestion et une prise en charge chirurgicale rapide.

Le délai médian entre la chirurgie et la radiothérapie est de 55 jours (entre 7 et 8 semaines) dans notre étude. Ce délai reste élevé, d'autant plus qu'il a été démontré que débiter la radiothérapie plus de 6 semaines après la chirurgie augmentait le risque de récurrence locale de 2,29.<sup>41</sup> Cette étude incluait tous les cancers tête et cou et ne différenciait pas les localisations laryngée et hypopharyngée des autres localisations. Une étude de radiobiologie a montré qu'un délai de 4 semaines avant de débiter la radiothérapie, augmente de 67% le nombre de cellules cancéreuses et diminue de 8% les chances de contrôle local.<sup>42</sup> Les référentiels de l'INCa pour les tumeurs tête et cou, s'appuient sur ce type d'étude afin d'établir le délai acceptable entre chirurgie et radiothérapie, il doit être compris entre 4 et 6



semaines.<sup>1</sup> Ce délai correspond à ceux édictés au Canada, au Royaume-Uni ou au Danemark.<sup>43-45</sup> Il apparaît donc que notre délai de prise en charge en radiothérapie est plus élevé que les standards préconisés par l'INCa. Ceci peut s'expliquer en partie par la carence en radiothérapeutes, radio-physiciens et manipulateurs en radiothérapie, identifiée dans notre pays et qui devrait être corrigée par une démographie médicale plus favorable à l'horizon 2010-2014.<sup>46</sup>

### **Imagerie scanographique**

Un critère important du choix entre un protocole thérapeutique conservateur et un protocole radical consiste en l'analyse de l'envahissement du cartilage thyroïde ou cricoïde. En effet, en cas de lyse transfixiante (lésion T4) il s'agit d'une contre-indication à un protocole conservateur.<sup>15, 32, 35, 47</sup> En cas d'envahissement mineur (lésion classée T3) un protocole de ce type peut être discuté.<sup>32, 47</sup> Dans notre étude, nous obtenons une valeur prédictive positive, permettant de prédire un envahissement cartilagineux histologique, supérieur à 70% et meilleur que dans la littérature.<sup>47,48</sup> Par ailleurs, nous retrouvons un coefficient de liaison ( $Q > 0,8$ ) significativement élevé ( $p < 0,001$ ) qui nous permet d'obtenir une prédiction fiable de l'envahissement histologique à partir de l'atteinte radiologique du cartilage. Il s'agit d'un élément important lors de la RCP afin d'envisager une décision thérapeutique mais il ne suffit pas à déterminer à lui seul la prise en charge dans les envahissements mineurs. En effet, nous avons comparé dans ce travail l'envahissement cartilagineux *versus* l'absence d'envahissement, sans tenir compte de son degré d'importance. Il s'agit donc d'un critère fiable pour les lésions classées T4 mais moins pour celles classées T3. D'autres éléments doivent donc être pris en compte dans la décision thérapeutique.

## Indications chirurgicales

L'atteinte des trois étages laryngés et l'atteinte sous glottique de plus d'un centimètre constituent des indications de chirurgie radicale, ces deux atteintes regroupant plus de 64% du groupe larynx dans notre travail.<sup>15, 32</sup> L'atteinte glotto-sus glottique étendue vers la loge Hyothyro-Epiglottique (HTE) représente près de 34% des indications. Concernant les deux patients de localisation glottique pure, il s'agissait dans le premier cas d'une chirurgie de rattrapage et dans le second, d'une lésion sur laryngite chronique d'extension clinico-radiologique non évaluable et de surveillance post-thérapeutique difficile. Dans la population d'hypopharynx, 48,5% des patients présentaient une lésion classée T4. Sur les 35 patients classés T3, 14 patients présentaient un index de Charlson  $\geq 3$ , huit chirurgies étaient réalisées dans un contexte de rattrapage et 6 cas présentaient un envahissement ganglionnaire classé N3 avec une tumeur infiltrante. Dans 5 cas, une chirurgie a été préférée par des patients isolés socialement. Enfin, un patient avait eu une trachéotomie en urgence et une lésion se localisait en région rétro-crico-aryténoïdienne. Toutes ces indications étaient justifiables d'une chirurgie radicale.<sup>9-13</sup>

## Survie

Dans notre étude, la survie globale, la survie sans récurrence loco-régionale et la survie sans métastases à 3 ans sont respectivement de 57%, 80% et 72% dans la population globale. Dans le travail de Rades, elles sont respectivement de 63%, 71% et 73%. Les résultats obtenus dans notre centre sont donc comparables à ceux obtenus dans la littérature. La différence observée pour la survie globale peut être expliquée par le faible taux du sous-groupe hypopharynx (33,9%). De plus, dans l'étude de Lübeck, la survie globale, la survie sans récurrence loco-régionale et la survie sans métastases à 3 ans, sont respectivement de 48%, 60% et 65% dans le groupe préservation laryngée. Ces résultats restent inférieurs aux patients

traités par le protocole chirurgie et radio (chimio) thérapie, de la même façon que dans notre travail, même si cette différence est non significative.<sup>3</sup> Dans l'étude TAX 324, de préservation d'organe par chimiothérapie d'induction avec le protocole TPF (référence), la répartition larynx/hypopharynx (61%/39%) est comparable à celle de notre population (62%/38%). Les données de survie sans récurrence restent inférieures à celles obtenues dans notre travail. En effet, même si dans cette étude la survie globale à 3 ans (58%) est du même ordre, la survie sans progression apparaît plus faible (48%).<sup>27</sup> Il n'est pas possible de conclure à travers notre travail sur la supériorité d'un protocole, d'autant plus que nous n'avons pas comparé notre groupe chirurgie à un groupe conservateur, mais il apparaît que la chirurgie radicale apporte moins de récurrences locorégionales et métastatiques.

Les patients traités par chirurgie de rattrapage présentent des résultats de survie inférieurs à ceux traités par chirurgie primaire. En effet, nous retrouvons une différence très significative ( $p < 0,0001$ ) de la survie sans récurrence loco-régionale en faveur du groupe chirurgie primaire et cette différence approche la significativité pour la survie globale. Ce manque de significativité est probablement la conséquence du faible effectif dans le groupe rattrapage (17 patients). Enfin, nous ne retrouvons pas de différence significative pour la survie sans métastases à 3 ans. Les résultats de survie globale de la chirurgie de rattrapage correspondent à ceux retrouvés dans la littérature de 20 à 66%.<sup>49, 50</sup> A la vue des résultats de la chirurgie de rattrapage, il est nécessaire lors de la RCP de bien discuter avec le patient refusant en première intention une chirurgie radicale, afin de lui garantir le meilleur protocole thérapeutique en terme de survie en insistant sur la réhabilitation.

## **Réhabilitation**

Le fait de préserver un larynx ne signifie pas qu'il est fonctionnel. En effet, la préservation laryngée est à l'origine de deux complications principales, la dysphagie avec une

alimentation entérale au long cours, et la dyspnée avec la nécessité d'une trachéotomie. Ces deux éléments n'ont pas été analysés par les premières études de préservation laryngée.<sup>4, 21, 22</sup> Pourtant, il apparaît dans une étude plus récente que le taux de dysphagie lié à la présence d'une mucite grade 3 et plus, est respectivement de 43% après radio chimiothérapie concomitante *versus* 18% après chirurgie suivie de radio (chimio) thérapie.<sup>3</sup> Au long cours, 9 à 17% des patients traités par radio chimiothérapie concomitante présentaient une dysphagie nécessitant la mise en place d'une gastrostomie.<sup>52, 53</sup> Dans notre étude, nous retrouvons un taux plus faible de 5,08% de patients présentant une dysphagie liée à une sténose tardive de la bouche de l'œsophage. Enfin, 13 à 17% des patients traités par un protocole de radio chimiothérapie concomitante étaient dépendants d'une trachéotomie.<sup>52, 53</sup>

Lors d'une chirurgie par laryngectomie totale, un handicap sensoriel certain peut exister. En effet, cette chirurgie radicale constitue une mutilation pour le patient, elle est à l'origine d'une altération de la qualité de vie et d'un isolement, voire d'une rupture sociale et professionnelle.<sup>54</sup> Seulement 8 patients sur 79 reprenaient leur activité professionnelle après laryngectomie totale pour cancer laryngé dans une étude réalisée en Normandie.<sup>8</sup> Il est donc nécessaire d'inclure ces aspects dans la prise en charge du patient, et d'insister sur la réhabilitation phonatoire, soit par une voix œsophagienne de qualité, soit par une prothèse phonatoire d'emblée. Notre étude n'a pas analysé la qualité de la voix œsophagienne, solution qu'une large majorité de patients avait choisie (89,44%). Le taux de patients présentant une prothèse phonatoire dans notre population reste faible (4%), bien qu'il s'agisse d'un mode de réhabilitation donnant de bons résultats phonatoires.<sup>54</sup> En effet, il existe des contraintes, liées au patient et à la tumeur, limitant le développement d'une voix trachéo-oesophagienne par prothèse phonatoire.

# Conclusion

---

Le protocole de préservation laryngée constitue une alternative thérapeutique intéressante dans la prise en charge de certaines tumeurs avancées du pharyngo-larynx. Ce traitement présente l'avantage de conserver l'organe carrefour des voies aéro-digestives supérieures mais possède des contre-indications générales et locales rendant sa généralisation impossible.

Ce travail confirme les éléments retrouvés dans la littérature concernant les données de survie de la chirurgie radicale primaire et met en avant la survie péjorative de la chirurgie radicale secondaire. Dans un contexte de contre-indication au protocole de préservation, cette chirurgie radicale doit être discutée et expliquée au patient en RCP, en insistant sur la réhabilitation vocale en chirurgie primaire ou secondaire. En effet, une mauvaise indication de préservation laryngée, sollicitée par le patient, sera difficilement rattrapable en cas d'échec ; même si, le recours plus systématique à des lambeaux de couverture et des lambeaux libres de reconstruction, dans le cadre d'une chirurgie radicale secondaire, devrait permettre d'améliorer la morbidité et la survie de ces patients.

Ainsi à l'heure actuelle, la chirurgie radicale associée à la radio ( $\pm$  chimio) thérapie concomitante reste donc le traitement curatif de référence, malgré l'ensemble des progrès de l'arsenal thérapeutique.

A l'avenir, l'amélioration des techniques d'irradiation et l'utilisation généralisée de l'IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy), combinée à de nouvelles molécules de chimiothérapie ou à des biothérapies, permettra peut-être une diminution de la toxicité de la préservation laryngée. Des études en cours permettront de le confirmer (étude TREMPIN).<sup>54</sup>

Ainsi, dans les prochaines décennies, la place de la chirurgie pharyngolaryngée radicale serait peut-être moins prépondérante dans le traitement de ces cancers avancés.

# Bibliographie

---

1. [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr).
2. **Lefebvre JL, Chevalier D.** Epidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, 2012.
3. **Rades D, Schroeder U, Bajrovic A, et al.** Radiochemotherapy versus surgery plus radio(chemo)therapy for stage T3/T4 larynx and hypopharynx cancer – Results of a matched-pair analysis. *European journal of cancer*, 2011 47(18):2729-34.
4. **Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al.** Larynx preservation in pyriform sinus cancer : Preliminary results of European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and neck cancer cooperative group. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88:890-899.
5. **Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al.** Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 ; 18(2):541-50.
6. [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr).
7. **Chen AY, Halpern M.** Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Otolaryngology-Head and neck surgery*, 2007 133(12):1270-1276.
8. **Babin E, Blanchard D, Hitier M.** Management of total laryngectomy patients over time: from the consultation announcing the diagnosis to long term follow-up. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011 268(10):1407-1419.
9. Référentiel des Pays de la Loire pour la prise en charge des cancers des Voies Aéro-Digestives Supérieures, 2004 p. 25,27-28,30-31.
10. Recommandations de prise en charge des cancers ORL et des VADS. Groupe Ile de France, 2005 p.35, 42-44.
11. Référentiel Nord Pas de Calais pour les cancers des Voies Aéro-Digestives Supérieures, 2006 p.25, 28-29.
12. Référentiel ONCOPACA-Corse Cancers « Tête et Cou » 2008 p. 24-26.
13. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology. Head and Neck cancers. Version 2.2011. NCCN.org.
14. **Taieb S, Penel N, Bonodeau F, et al.** Nouvelle version des critères recist : aspects pratiques et limites de l'imagerie morphologique. *Journal de radiologie*, 2009 Vol. 90, n°10, 1210-1211.
15. **Lefebvre JL.** Surgery for laryngopharyngeal SCC in the era of organ preservation. *Clinical and experiment otorhinolaryngology*, 2009 Vol. 2, N°4: 159-163.
16. [www.has-santé.fr](http://www.has-santé.fr).
17. **Marandas P.** Les cancers des VADS dans l'histoire. *Annales françaises d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale*, 2011 128 :116-121.
18. **Folz BJ, Silver CE, Rinaldo A, et al.** Themistocles Gluck: biographic remarks emphasizing his contributions to laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011 268: 1175-1179.
19. **Genden EM, Ferlito A, Silver CE, et al.** Evolution of the management of laryngeal cancer. *Oral oncology*, 2007 43:431-439.
20. **Horn S, Ozsahin M, Lefebvre JL, et al.** Larynx preservation: What is the standard treatment? *Critical reviews in Oncology/Hematology*, 2011 Article in press.

21. **The department of veterans affairs laryngeal cancer study group.** Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991 324:1685-90.
22. **Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, et al.** Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral oncology,* 1998 34:224-228.
23. **Pignon JP, Bourhis J, Domenge JC, et al.** 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. *The Lancet,* 2000 18; 355(9208):949-55.
24. **Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al.** Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003 349:2091-2098.
25. **Lefebvre JL, Rolland F, Tessler M, et al.** Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J. Natl Cancer Inst.* 2009 101:142-152.
26. **Lambert L, Fortin B, Soulières D, et al.** Organ preservation with concurrent chemoradiation for advanced laryngeal cancer : Are we succeeding. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010 76(2):398-402.
27. **Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, et al.** Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: Survival, surgery, and organ preservation. *Annals of oncology,* 2009 20:921-927.
28. **Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al.** Randomized trial of induction chemotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil with or without Docetaxel for larynx preservation. *J. Natl Cancer Inst.* 2009 101:498-506.
29. **Calais G.** TPF: A rational choice for larynx preservation? *The oncologist,* 2010 15(suppl.3):19-24.
30. **Piccirillo JF.** Importance of comorbidity in head and neck cancer. *The laryngoscope,* 2000 110:593-602.
31. **Yung KC, Piccirillo JF.** The incidence and impact of comorbidity diagnosed after the onset of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol head and neck surg.* 2008 134(10):1045-1049.
32. **Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al.** American society of clinical oncology clinical practice guideline for the use of larynx preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *Journal of clinical oncology,* 2006 24:3693-3704.
33. **Withrow KP, Rosenthal EL, Gourin CG, et al.** Free tissue transfer to manage salvage laryngectomy defects after organ preservation failure. *The laryngoscope,* 2007 117:781-784.
34. **Klozar J, Cada Z, Koslabova E.** Complications of total laryngectomy in the era of chemoradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012 269(1):289-293.
35. **Patel UA, Howell LK.** Local response to chemoradiation in T4 larynx cancer with cartilage invasion. *The laryngoscope,* 2011 121:106-110.
36. **Teppo H, Alho OP.** Comorbidity and diagnostic delay in cancer of the larynx, tongue and pharynx. *Oral oncology,* 2009 45:692-695.
37. **Guizard AV, Ligier K, Launay L, et al.** Diagnostic et prise en charge initiale des patients atteints d'un primo-cancer des voies aéro-digestives supérieures dans le Nord-Ouest de la France en 2008. *4<sup>èmes</sup> journées scientifiques du cancérpôle Nord-Ouest.*
38. **Lefebvre JL, Horiot J, Rolland F, et al.** Phase III study on larynx preservation comparing induction chemotherapy and radiotherapy versus alternating chemoradiotherapy in resectable hypopharynx and larynx cancers. *J Clin Oncol,* 2007 25:303.



39. Allison P, Franco E, Feine J, et al. Predictors of professional delays for upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral oncology*, 1998 34:127-132.
40. Kowalski LP, Carvalho AL. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral oncology*, 2001 37:94-98.
41. Huang J, Barbera L, Brouwers M, et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy ? A systematic review. *Journal of clinical oncology*, 2003 Vol.21, N°3:555-563.
42. Sharp L, Lewin F, Hellborg H, et al. When does my treatment start? The continuum of care for patients with head and neck cancer. *Radiotherapy and oncology*, 2002 63:293-297.
43. Bradley PJ, Zutshi B, Nutting CM. An Audit of Clinical Resources Available for the Care of Head and Neck Cancer Patients in England. *J Laryngol. Otol.* 2005 119:620-626.
44. Groome PA, O'Sullivan B, Mackillop WJ, et al. Laryngeal cancer treatment and survival differences across regional cancer centres in Ontario, Canada. *Clinical oncology*, 2011 23:19-28.
45. Primdahl H, Nielsen AL, Larsen S, et al. Changes from 1992 to 2002 in the pretreatment delay for patients with squamous cell carcinoma of larynx or pharynx: A Danish nationwide survey from DAHANCA. *Acta oncologica*, 2006 Vol. 45, N° 2, 156-161.
46. Kantor G, Chauvet B, Lartigau E. La radiothérapie en France en 2010. *La revue du praticien*, Vol. 61, 2011.
47. Li B, Bobinski M, Gandour-Edwards R, et al. Overstaging of cartilage invasion by multidetector CT scan for laryngeal cancer and its potential effect on the use of organ preservation with chemoradiation. *The british journal of radiology*, 2011 84:64-69.
48. Becker M, Abaren P, Delavelle J, et al. Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at CT. *Radiology*, 1997 203:521-32.
49. Stoeckli SJ, Pawlik AB, Lipp M, et al. Salvage surgery after failure of nonsurgical therapy for carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2000 126(12):1473-7.
50. Van der Putten L, De Bree R, Kuik DJ, et al. Salvage laryngectomy : Oncological and functional outcome. *Oral Oncology*, 2011 47:296-301.
51. Piazza C, Peretti G, Cattaneo A, et al. Salvage surgery after radiotherapy for laryngeal cancer. From endoscopic resections to open-neck partial and total laryngectomies. *Arch Otolaryngol head and neck surg.* 2007 133(10):1037-1043.
52. Worden FP, Moyer J, Lee JS, et al. Chemoselection as a strategy for organ preservation in patients with T4 laryngeal squamous cell carcinoma with cartilage invasion. *The laryngoscope*, 2009 119(8):1510-1517.
53. Robertson SM, Yeo JCL, Dunnet C, et al. Voice, swallowing, and quality of life after total laryngectomy – Results of the West of Scotland laryngectomy audit. *Head & Neck*, 2012 34(1):59-65.
54. Andersen ZJ, Lassen CF, Clemmensen IH. Social inequality and incidence of and survival from cancers of the mouth, pharynx and larynx in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *European journal of cancer*, 2008 44:1950-1961.
55. Miyamoto S, Sakuraba M, Nagamatsu S, et al. Salvage total pharyngolaryngectomy and free jejunum transfer. *The laryngoscope*, 2010 121:947-951.
56. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: A randomized phase II study (TREMPLIN). *J Natl Cancer Inst.* 2012. Accepted pour publication.

# ANNEXE 1

---

## **Critères de préservation laryngée selon l'ASCO**

### **Préservation laryngée dans le cadre de lésions classées T3 et T4 :**

La radio-chimiothérapie concomitante offre une grande chance de préservation laryngée par rapport à la radiothérapie seule ou la chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie mais au prix d'une grande toxicité.

Le cis platine est une molécule de choix dans l'association.

Pour les patients qui souhaitent une préservation laryngée mais pour lesquels la chirurgie de préservation ou la radio-chimiothérapie n'est pas envisageable, la radiothérapie seule reste un traitement approprié avec cependant un taux plus faible de préservation effective.

### **Traitement des régions ganglionnaires dans le cadre d'une préservation laryngée :**

Le traitement chirurgical des aires ganglionnaires est recommandé pour les patients présentant des lésions N2 et N3 dont le traitement pour la tumeur primitive sera une irradiation ou une radio-chimiothérapie, ainsi que pour les atteintes classées N1 pour lesquels le traitement initial n'a pas totalement stérilisé le site ganglionnaire.

### **Critères prédictifs de succès d'un traitement par préservation laryngée :**

Il n'existe pas de marqueurs validés prédictifs du succès d'une préservation laryngée, cependant les patients présentant une infiltration cartilagineuse du cartilage thyroïde ne sont pas des candidats à ce type de thérapie. En effet, dans ce cas précis la laryngectomie totale est recommandée.

La poursuite de l'intoxication tabagique apparaît associée à de mauvais résultats après irradiation, d'où la réelle nécessité d'un sevrage pendant le processus de traitement.

Le choix thérapeutique requiert une consultation multidisciplinaire, prenant en compte les comorbidités, la situation psychosociale du patient, son choix et l'expertise locale du centre.

# ANNEXE 2

---

## Index de comorbidité de Charlson

Pondération	Maladie présentée
1	Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque congestive Artériopathie oblitérante des membres inférieurs Accident vasculaire cérébral Démence Maladie pulmonaire chronique Connectivite Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale Diabète
2	Hémiplégie (vasculaire et autres) Insuffisance rénale modérée à terminale (créat. > 30 mg/L) Diabète compliqué Tumeur solide Leucémie Lymphome
3	Cirrhose hépatique avec ou sans saignement
6	Tumeur solide métastatique Maladie à VIH (avec ou sans Sida)
Pondération à l'âge	
1	50-59 ans
2	60-69 ans
3	70-79 ans
4	80-89 ans
5	90-99 ans



**Auteur :** MOUAWAD François

**Date de soutenance :** 21 septembre 2012

**Titre de la thèse :** Place de la laryngectomie totale et de la pharyngo-laryngectomie totale dans l'arsenal thérapeutique des tumeurs avancées du pharyngo-larynx à l'ère de la préservation laryngée : Etude rétrospective à propos de 180 patients.

**Thèse, Médecine, Lille, 2012**

**DES d'ORL et chirurgie cervico-faciale**

**Mots – clés :** Laryngectomie totale ; Pharyngo-laryngectomie totale ; Préservation laryngée ; Index de Charlson ; Délai de prise en charge ; Survie.

**Résumé :**

Nous réalisons dans notre service en moyenne 40 laryngectomies et pharyngolaryngectomies totales/an. A l'ère de la préservation laryngée, il s'agit de comprendre la place de ce traitement radical dans l'arsenal thérapeutique des tumeurs avancées du pharyngo-larynx.

Parmi 224 patients ayant bénéficié de cette chirurgie entre 2004 et 2008, 180 ont été inclus dans le travail. Après étude rétrospective des dossiers, l'influence de certains facteurs socio-économiques, de l'état général des patients, avec étude de l'index de comorbidité de Charlson, ont été analysés. Le délai de prise en charge thérapeutique, l'étude scanographique et les indications opératoires ont été étudiés. Les survies à 3 ans dans le groupe chirurgie primaire *versus* chirurgie secondaire ont été calculées selon le modèle de Kaplan Meier avec un degré de significativité  $p < 0,05$ .

La population comportait 170 hommes (94,44%) pour 10 femmes (5,56%), avec un âge moyen de 60,2 ans. A la date de prise en charge, 130 patients (72,22%) bénéficiaient d'un entourage familial et 50 (27,78%) étaient isolés socialement. L'index de Charlson s'avérait supérieur ou égal à 3 (forte comorbidité) dans 69 cas (38,34%) et les patients étaient classés ASA 2 dans 116 cas (64,44%). Dix-sept patients (9,44%) avaient bénéficié précédemment d'un protocole de préservation laryngée. Le délai moyen de prise en charge chirurgicale depuis la première consultation auprès d'un spécialiste Oto-Rhino-Laryngologiste (ORL) était de 37,96 jours  $\pm$  16,99 [0 ; 209] et le délai médian de 35 jours. Nous retrouvons une sensibilité de l'examen radiologique à identifier une lyse cartilagineuse effective de 70,4%, une spécificité de 78,8%, une valeur prédictive positive de 73,1% et une valeur prédictive négative de 76,5%. La survie globale, sans récurrence loco-régionale et sans métastases à 3 ans dans le groupe chirurgie primaire était de respectivement 57%, 80% et 72%. Dans le groupe chirurgie de rattrapage, elles étaient de 29,4%, 40,6%, 70%. La survie sans récurrence loco-régionale était significativement différente entre les 2 groupes en faveur de la chirurgie primaire ( $p < 0,0001$ ) et la survie globale approchait la significativité ( $p < 0,065$ ).

La chirurgie radicale associée à la radio ( $\pm$  chimio) thérapie concomitante reste le traitement de référence des tumeurs avancées du pharyngo-larynx, encore fréquemment réalisée, et ceci malgré la contribution de la préservation laryngée.

**Composition du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Christophe VINCENT

Monsieur le Professeur Emmanuel BABIN

Monsieur le Docteur Jean DARRAS