



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

Année 2017

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine

Suites médico chirurgicales précoces et survie à 3 ans chez les patients traités par laryngectomie totale et pharyngolaryngectomie totale pour carcinome épidermoïde : une étude comparative de deux groupes pris en charge à plus de 6 ans d'intervalle.

Présentée et soutenue publiquement le 12 juin 2017

Par Eugène Expédie Emmanuel Doger de Speville

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Christophe VINCENT

Monsieur le Docteur Geoffrey MORTUAIRE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur François MOUAWAD

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

PRINCIPALES ABREVIATIONS	7
RESUME.....	8
I. INTRODUCTION	9
I.1. Epidémiologie	9
I.2. Définition et symptomatologie.....	9
I.3. Historique.....	9
I.4. Protocoles de traitement et conséquences fonctionnelles	11
I.5. Complications post opératoires locales et générales	13
I.6. Dénutrition, soins de support et prise en charge globale	15
I.7. Buts de l'étude	16
II. PATIENTS ET METHODES	17
II.1.Schéma de l'étude	17
II.2. Critères d'inclusion et d'exclusion	17
II.3. Paramètres recueillis	17
II.4.Procédure chirurgicale	19
II.5. Analyse statistique	19
III.RESULTATS	21
III.1. Description et comparabilité des deux cohortes (tableau 5)	21
III.2. Comparaison des suites opératoires et des complications (Tableau 6)	23
III.2.2. Complications locales	23
III.2.3. Complications générales et décès précoce	23
III.3. Comparaison de la survie à 3 ans	25
III.3.1. Survie globale	25
III.3.2 Survie sans récidence T, N et évolution métastatique (M)	25
III.4. Analyses des facteurs associés à la survie sur l'ensemble des deux cohortes	27
IV.DISCUSSION	29
V. CONCLUSION	35
REFERENCES.....	36

PRINCIPALES ABREVIATIONS

CE : Carcinome Epidermoïde

INCa : Institut National contre le Cancer

LT : Laryngectomie Totale

PL : Préservation Laryngée

PLT : Pharyngolaryngectomie Totale

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RT : Radiothérapie

RT-CT : Radio-Chimiothérapie

SG : Survie Globale

SSR : Survie Sans Récidive

TPO : Transit Pharyngo Œsophagien

VADS : Voies Aérodigestives Supérieures

RESUME

Contexte : A l'ère de la préservation laryngée, la chirurgie mutilante type LT et PLT, reste indiquée dans les tumeurs avancées, associée à la radiothérapie elle constitue le traitement de référence. L'objectif était d'évaluer nos pratiques à plus de 6 ans d'intervalle entre deux cohortes de patients (2004-2005 *versus* 2012-2013) opérés d'une LT ou PLT pour un CE du larynx ou de l'hypopharynx.

Patients et méthodes : Les critères comparés entre les deux cohortes étaient la survenue de complications locales (fistule salivaire, abcès et hématome) et générales sévères, dans les trente jours post opératoires, ainsi que la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR) à 3 ans.

Résultats : Cent trente-sept patients ont été inclus, 73 en 2004-2005 et 64 en 2012-2013, dont 129 en chirurgie primaire et 8 en échec de protocole de PL. Les deux cohortes étaient comparables pour l'âge, le sexe, le score ASA, la proportion de LT/PLT, l'évidement ganglionnaire et le stade pTNM. Une différence significative était mise en évidence concernant la radio-chimiothérapie adjuvante chiffrée à 3% en 2004-2005 *versus* 34% en 2012-2013 ($p < 0,001$). La durée médiane d'hospitalisation passait de 16 jours en 2004-2005 à 14 jours en 2012-2013 ($p = 0,021$). Entre 2004-2005 et 2012-2013, la proportion de fistules cliniques passait de 24 à 19% ($p = 0,49$) et celle des abcès de 22 à 14% ($p = 0,22$), le taux d'hématome passait de 11% à 13% ($p = 0,80$). Le taux de complications générales sévères n'était pas significativement différent ($p = 1$). La SG à 3 ans s'améliorait en passant de 43% en 2004-2005 à 78% en 2012-2013 ($p < 0,0001$). La SSR à 3 ans passait de 55% à 74% ($p = 0,0256$) en rapport avec une diminution significative de la récurrence métastatique.

Conclusion : Pour certaines complications post opératoires précoces (fistule et abcès) il était observé une diminution non significative permettant une diminution de la durée d'hospitalisation. L'amélioration de la SG et de la SSR est en partie explicable par l'augmentation de la radiochimiothérapie adjuvante en 2012-2013 alors que les deux cohortes étaient comparables pour les autres données par ailleurs. Une meilleure sélection des patients en RCP, un plus large accès au TEP-Scanner ainsi qu'une optimisation de la prise en charge globale (nutrition) pourraient expliquer ces améliorations.

I. INTRODUCTION

I.1. Epidémiologie

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 2012 environ 3322 patients (1). 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) (2,3). 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) (1).

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 21,8/100000 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 (1). 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) (4).

I.2. Définition et symptomatologie

La laryngectomie totale (LT) consiste en l'ablation de l'ensemble du larynx et la pharyngo-laryngectomie totale (PLT) nécessite une résection hypopharyngée associée. La pathologie carcinologique du larynx se manifeste par l'altération de ses fonctions que sont la respiration, la phonation et la déglutition. Les signes cliniques pouvant faire consulter sont souvent associés, il s'agit de symptômes du type dysphonie (59%), dyspnée (29%), dysphagie (22%), gêne pharyngée (16%). La douleur (6%), l'otalgie réflexe (13%), l'amaigrissement (12%) ou la tuméfaction cervicale (13%), sont des manifestations tardives de la maladie (5).

I.3. Historique

La première laryngectomie totale est attribuée au Dr Theodore Billroth à Vienne, en 1873. Quatre heures après l'intervention survient une hémorragie contrôlée par la ligature d'une artère thyroïdienne. L'alimentation est reprise au 18^{ème} jour après l'intervention, au 28^{ème} jour un larynx artificiel est mis en place et le malade décède au 7^{ème} mois d'une poursuite évolutive de sa maladie. En France c'est le Dr Léon Labbé qui réalise, à Paris, en 1885 la première laryngectomie totale (6). Les résultats initiaux sont péjoratifs avec bon nombre de décès per opératoires ou post opératoires précoces suite aux complications de type

hémorragie, pneumopathie ou septicémie. Les patients survivants aux complications précoces présentaient une poursuite évolutive de la maladie cancéreuse. Dans sa revue de la littérature N.Wolfender, en 1887, sur 103 laryngectomies totales retrouvait une mortalité de 40 % la première semaine et une survie à un an de 8,5% (7). Dans son étude, Sendziak rapporte, en 1897, des résultats de survie à 3 ans à un peu plus de 5% (Tableau 1) (8).

Tableau 1: Décès post opératoires et survie à 3 ans rapportées par Sendziak en 1897 selon (8) :

	Décès post-opératoire.	Survie à 3 ans.
86 Laryngofissures	9,8 %	8,7 %
65 Résections partielles	26,3 %	11,8 %
188 Résections totales	44,7 %	5,8 %

C'est pour ces raisons qu'à la fin du 19^{ème} siècle beaucoup de chirurgiens considèrent le traitement du cancer du larynx comme palliatif, se limitant à la désobstruction laryngée et à la trachéotomie. Progressivement les techniques chirurgicales vont s'améliorer avec Périer (1890) et Gluck (1895) qui décrivent respectivement soit une exérèse du larynx de bas en haut ou de haut en bas, Lambert vers 1900 propose la suture pharyngée par points séparés en deux plans sous muqueux et musculaire, puis vont apparaître : la trachéostomie définitive, le drainage par mèches de gaze parfois iodoformées avant l'apparition du drainage aspiratif avec les drains de Redon-Jost (1954). En 1922 Gluck publie une série de 160 laryngectomies totales dans laquelle les 67 derniers cas sont réalisés sans un décès (6).

La réhabilitation vocale va également progressivement se mettre en place permettant aux patients mutiques de pouvoir retrouver un mode d'expression oral par la voix œsophagienne. Parallèlement aux techniques chirurgicales, d'importants progrès en matière d'asepsie, d'antibiothérapie et d'anesthésie vont diminuer les complications infectieuses et améliorer les résultats de la chirurgie en permettant des interventions plus longues et mieux réalisées (hémostase) sous anesthésie générale (6).

La radiothérapie va progressivement prendre son essor comme une alternative thérapeutique au traitement chirurgical au début du 20^{ème} siècle. La fin du 19^{ème} siècle voit naître les rayons X, en 1895 Wilhelm Conrad Röntgen découvre, en effet, leur existence. Marie et Pierre Curie décrivent en 1898 la radioactivité naturelle du Radium et du Polonium dont Becquerel fit état en 1896. C'est au sein de l'institut Curie que se développera la radiothérapie pour le traitement des cancers, initialement basée sur les rayons X puis les rayons Gamma issus du Radium, sous la forme d'aiguilles ou de tubes selon le radioélément,

mis au pourtour et au contact de la tumeur pour traiter celle-ci (curiethérapie) (9). L'évolution se fait vers une irradiation plus performante avec la télécobalthérapie (années 1950) jusqu'aux accélérateurs linéaires de particules (électrons dans la plupart des cas) de nos jours. La radiothérapie va initialement concurrencer la chirurgie notamment les LT et PLT pour le traitement des cancers du larynx et de l'hypopharynx, avec pour certains auteurs une chirurgie qui « passerait au deuxième plan », uniquement en cas d'échec de la radiothérapie (10). Les études préciseront progressivement l'intérêt de la chirurgie, de la radiothérapie et du traitement combiné radio-chirurgical selon le stade et la localisation tumorale ainsi que les facteurs de mauvais pronostics oncologiques (11–13). De ces observations naissent les indications thérapeutiques actuelles et la réalisation d'études robustes permettant de mieux définir la place de chaque thérapeutique pour le contrôle oncologique optimal et la morbidité la plus faible pour le patient. Soulignons l'apport de la chimiothérapie anti-cancéreuse qui s'ajoutera progressivement à l'arsenal thérapeutique et se développera à partir des années 1940 avec la découverte de l'effet alkylant du gaz moutarde, gaz employé à but militaire au cours de la seconde guerre mondiale, puis la découverte en 1944 du premier analogue de l'acide folique (14). La chimiothérapie est initialement exclusivement palliative dans les années 70 avec les alkylants puis devient combinée à la radiothérapie pour potentialisation à partir des années 80. L'introduction du protocole de préservation laryngée, d'abord cisplatine + 5 FU (PF) dans les années 90, puis taxotère + cisplatine + 5FU (TPF) à partir des années 2000, installera la chimiothérapie dans le traitement curatif en néoadjuvant. Actuellement les thérapies ciblées en association à la radiothérapie restent d'indications limitées aux lésions évoluées non résécables, en cas de contre-indication à la chimiothérapie classique. Les thérapies ciblées sont utilisées en association aux chimiothérapies classiques en cas de récurrence ou d'évolution métastatique telles que dans le protocole EXTREME (Cisplatine (ou alternative par carboplatine dans certains cas) + 5 FU + Erbitux) (5,15,16).

I.4. Protocoles de traitement et conséquences fonctionnelles

Laryngectomie totale et pharyngolaryngectomie totale sont des traitements radicaux qui permettent associés à un évidement cervical uni et/ou bilatéral et une radiothérapie (RT) ou radio-chimiothérapie (RT-CT) adjuvante un contrôle oncologique optimal et constituent de ce fait le traitement de référence pour les patients présentant un carcinome épidermoïde (CE) laryngé ou hypopharyngé de stade avancé classé T3 ou T4.

Les conséquences fonctionnelles de ce type d'intervention sur la voix et la respiration principalement, avec une qualité de vie parfois altérée, imposent de discuter une préservation

du larynx lorsqu'elle est possible. En effet, la perte de la voix naturelle requiert l'apprentissage d'une voix de substitution qui peut être oro-œsophagienne mais dont le taux d'efficacité se situe autour de 50% ou la mise en place d'une prothèse phonatoire à travers une fistule trachéo-oesophagienne, avec un taux de réussite compris entre 70 et 80 % (17). Le larynx électronique ou laryngophone est le dernier mode de réhabilitation possible avec une voix monocorde métallique et monotone rarement utilisée par les patients.

Le trachéostome définitif permettant la respiration du patient altère la qualité de vie en contraignant le patient à des soins quotidiens (aspirations et appareillage) et à des restrictions au quotidien notamment vis-à-vis de certaines activités aquatiques malgré les appareillages développés ces dernières décennies. D'autres conséquences plus secondaires peuvent également être présentes comme une modification du goût ou une rhinorrhée chronique. Des pathologies psychologiques et psychiatriques (anxiété, dépression) peuvent survenir dans le temps et la sociabilité des patients peut être altérée (18,19).

Depuis les années 90 et l'étude des vétérans, la préservation du larynx par chimiothérapie première puis radiothérapie, si elle est possible, apparaît comme une alternative à cette chirurgie mutilante sans modifier la survie (20). Ce traitement nécessite des critères stricts et doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (Tableau 2). Après information et consentement du patient une LT ou une PLT avec traitement ganglionnaire est proposée, si la Préservation Laryngée (PL) n'est pas envisageable. Si cette conservation d'organe est possible, une chimiothérapie néoadjuvante avec deux cures du protocole TPF est réalisée puis l'efficacité est réévaluée cliniquement, en imagerie et le dossier rediscuté en RCP. En cas de réponse significative (>80%), une troisième cure est réalisée puis la radiothérapie est effectuée. En cas de réponse insuffisante après deux cures (<50% selon les critères RECIST : response evaluation criteria in solid tumours (21)), à la chimiothérapie d'induction, une solution chirurgicale radicale sera mise en œuvre. Si la réponse est entre 50 et 80%, une troisième cure est proposée et l'efficacité évaluée en RCP. S'il existe une poursuite évolutive ou une récurrence après protocole de préservation laryngée une chirurgie de rattrapage peut être proposée, avec un pronostic oncologique et fonctionnel plus péjoratif : 68% de complications locales dont un taux élevé de fistule salivaire autour de 30% selon la méta-analyse de Hasan (22), une survie globale à 2 ans chiffrée à 43% selon Tan et coll. (23) et à 27% selon Richey et coll. (24).

Tableau 2 : Indications et contre-indications du protocole de préservation laryngée (PL) (25,26) :

INDICATIONS	CONTRE-INDICATIONS
1) T2 ou T3 glottique, supra glottique ou Hypopharyngé non accessible à une chirurgie conservatrice. 2) Envahissement modéré de la loge Hyo-Thyro-Epiglottique (HTE). 3) Mobilité aryénoïdienne conservée. 4) L'érosion ou condensation du versant médial du cartilage thyroïde n'est pas une contre-indication. 5) CE accessible à une chirurgie conservatrice mais avec adénopathies multiples (N2/N3) laissant présager de la nécessité d'une RT-CT adjuvante avec perte du bénéfice fonctionnelle d'une chirurgie partielle. A discuter au cas par cas.	1) Stade T4a (lyse cartilagineuse et envahissement des tissus extra laryngés, loge HTE massivement envahie). 2) Atteinte sous glottique > 5mm. 3) Dysfonction laryngée préexistante : trachéotomie, alimentation entérale. 4) Terrain : si contre-indication à la chimiothérapie de référence : pas de protocole de PL « dégradé ». 5) Age ≥ 70 ans : au cas par cas, en rapport avec l'âge physiologique et les comorbidités.

I.5. Complications post opératoires locales et générales

Les suites médico-chirurgicales précoces (<30 jours post opératoire) compliquées au décours des LT ou PLT sont marqués au premier plan par les troubles cicatriciels à type de fistule salivaire (27) dont l'existence conditionne la durée du séjour hospitalier avec une augmentation des coûts. Dans certains cas, la fistule salivaire peut retarder les thérapeutiques adjuvantes et influencer le pronostic oncologique mais aussi la qualité de vie du patient et les résultats fonctionnels au long cours. Rarement la fistule salivaire peut être responsable de complications engageant le pronostic vital telle la rupture carotidienne. L'incidence des fistules est très variable allant de 3 à 65 % selon la méta-analyse de Paydarfar (28) mais les études plus récentes retrouvent une incidence entre 8 et 25 % (27,29), jusque 35 % pour la série de Mattioli et coll. (27). Les facteurs de risque de cette complication sont nombreux dans la littérature et liés soit au patient, soit à la tumeur et/ou à la procédure chirurgicale, souvent intriqués entre eux. Les études dans la littérature sont toujours rétrospectives et certains facteurs de risque sont des facteurs forts (en gras dans le tableau), d'autres plus faibles (Tableau 3).

Les complications précoces principales sont également marquées par l'infection du site opératoire, évaluée à 6% dans la série de Schneider (30). Parfois cette infection est associée à

une fistule salivaire. Dans la série de Goepfert, il est retrouvé 14 % d'abcès ou de cellulite cervicale sans fistule salivaire (31).

L'hématome cervical constitue la dernière complication post opératoire précoce principale, évaluée à 9 % dans l'étude de Goepfert (31), 1 à 36 % dans la méta-analyse de Hasan (22) s'intéressant aux chirurgies réalisées dans un contexte de rattrapage. Ces complications nécessitent souvent une reprise chirurgicale avec un drainage et une antibiothérapie associée, mais avec une morbidité moindre au long cours que la fistule salivaire.

D'autres complications locales moins fréquentes comme les douleurs cervico-scapulaires engendrées par une dissection appuyée des structures nerveuses (nerf spinal) ou musculaires (sterno cléido mastoïdien), la lymphorrhée (par blessure de la voie lymphatique principale) ou l'hypoesthésie cervicale peuvent être constatées.

Les complications générales sévères sont surtout marquées par les pneumopathies infectieuses parfois graves nécessitant alors une hospitalisation en soins intensifs (6% dans la cohorte de Leong et coll. (32)), les problèmes myocardiques ischémiques ou arythmiques (6% pour Leong) (32), les décompensations d'insuffisance chronique (respiratoire, rénale, cardiaque), les thromboses veineuses profondes voire l'embolie pulmonaire (3%) ou l'hypocalcémie (6% dans la série de Leong).

Tableau 3 : Facteurs de risques de fistule salivaire après chirurgie de type LT ou PLT : la corrélation statistiquement significative avec $p < 0,05$ est variable selon les auteurs (27–29,33–36) :

PATIENT	TUMEUR	CHIRURGIE
-Sexe -Age -Cardiopathie -Intoxication OH-Tabac -RGO -Hémoglobine pré opératoire < 12 g/dL -Hypoalbuminémie < 35 g/L -Hypocalcémie. -Récidive tumorale -ATCD de chirurgie cervicale -ATCD de RT (ou RT-CT) cervico-faciale -ATCD de chimiothérapie -«maladie systémique» -Diabète	-Stade T -Stade N -Degré d'atteinte pharyngée	-Marges de résection envahies (R1) -Type de fermeture -Technique de fermeture -Expérience de l'opérateur -Trachéotomie préalable -(Sur) Infection -Curage associé à fortiori si bilatéral ou si radical -Hématome post opératoire

I.6. Dénutrition, soins de support et prise en charge globale

La dénutrition est un facteur de risque majeur des complications cicatricielles, présent chez 30 à 50 % des patients atteints d'une néoplasie des VADS, plus particulièrement oro et hypopharyngée (27). Celle-ci diminue, la cicatrisation, la tolérance au traitement, la réponse immunitaire, et ainsi entraîne une susceptibilité accrue aux infections et aux complications post-opératoires générales. De ce fait, la dénutrition a un impact sur le pronostic fonctionnel du patient et sa qualité de vie tout en majorant le coût global de la prise en charge. Il est démontrée que le traitement précoce de la dénutrition diminue le taux de survenue de fistule salivaire (27).

Au sein des services prenant en charge des malades atteints de cancer des VADS une attention particulière est portée à la dénutrition et son traitement avant tout protocole thérapeutique et plus encore si les interventions thérapeutiques comportent une chirurgie lourde de type LT ou PLT. Cette prise en charge fait partie du quotidien du service, elle peut être enclenchée lors du passage du patient en première consultation, lors de la RCP ou dans le cadre d'une entrée via les urgences.

Cette renutrition s'inscrit dans une prise en charge plus globale d'optimisation des soins avec la nécessité d'intégrer l'ensemble des soins de support avant le protocole thérapeutique :

- prise en charge de la douleur,
- soins dentaires,
- sevrage tabagique et œnologique avec passage de l'addictologue selon la motivation du patient,
- consultation oncopsychologique,
- prise en charge sociale,
- consultation auprès de notre orthophoniste pendant l'hospitalisation pour évoquer la réhabilitation vocale.

Au cours de l'hospitalisation, une consultation en radiothérapie, rapide, pour la réalisation du traitement adjuvant est programmée.

Le suivi précoce en post opératoire permettra de préparer la radiothérapie et de poursuivre l'accès aux soins de support. Ces éléments de prise en charge font partie intégrante des demandes des différents plans cancer, (3^{ème} plan en cours) édités par l'INCa (Institut National du Cancer) (37,38).

Nous avons pour objectif d'en évaluer l'impact global sur la prise en charge des patients ayant eu une chirurgie de type LT ou PLT par l'analyse des complications précoces.

I.7. Buts de l'étude

Notre étude a donc pour objectif principal d'évaluer nos pratiques à plus de six ans d'intervalle en comparant les suites médico-chirurgicales précoces et la survie à 3 ans entre deux séries de patients opérés d'une LT ou PLT pour CE entre 2004 - 2005 *versus* 2012 - 2013. Nous étudierons entre ces deux cohortes l'incidence de survenue d'une fistule salivaire, d'un abcès ou d'une complication hémorragique et relèverons les autres complications générales. Le type de prise en charge des fistules salivaires sera précisé. Les résultats oncologiques présenteront la comparaison entre les deux cohortes, de la survie globale et sans récurrence locale, régionale et l'évolution métastatique à 3 ans.

II. PATIENTS ET METHODES

II.1. Schéma de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective descriptive et analytique, monocentrique, portant sur deux cohortes de patients opérés d'une LT ou PLT pour CE, dans le service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale de l'hôpital Huriez au CHRU de Lille. La première cohorte période (2004-2005), comprend les patients opérés entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2005 et la liste des patients a été récupérée via la base de données de la thèse du Dr F. Mouawad (5). Pour la deuxième cohorte, il s'agit de patients opérés entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2013, la liste des patients a été obtenue via les codes CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux). Pour ces deux séries les données pré, per et post opératoires ont été recueillies à partir des dossiers médicaux, en cas de données manquantes le médecin ORL référent ou le médecin traitant du patient ont été sollicités.

II.2. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Les patients inclus dans l'étude étaient ceux ayant été pris en charge par procédure chirurgicale de type LT ou PLT pour un CE du larynx ou de l'hypopharynx, au cours des deux périodes sus citées. Les patients qui étaient en échec d'un traitement initial dans le cadre d'un protocole de préservation laryngée : réponse insuffisante, poursuite évolutive après protocole ou récurrence à moins d'un an, ont été également inclus.

Les patients opérés pour d'autres histologies que le carcinome épidermoïde ont été exclus (tel les rares cas de mélanomes et de chondrosarcomes), de même les patients ayant une PLT circulaire ou œso-PLT circulaire, ceux ayant fait l'objet d'une procédure chirurgicale concomitante au niveau de la sphère des VADS (Voies Aérodigestives Supérieures) pour des localisations synchrones au niveau de la cavité buccale ou de l'oropharynx. Enfin, étaient exclus les malades préalablement traités par radiothérapie pour un antécédent de CE des VADS, hors échec de protocole de PL.

II.3. Paramètres recueillis :

Les paramètres relevés étaient : l'âge lors de la chirurgie, le sexe, la localisation tumorale et le type de chirurgie : LT, PLT, le type d'évidement cervical, uni ou bilatéral, associé ou non à une thyroïdectomie partielle ou totale, la réalisation d'un lambeau loco régional de couverture. Le stade TNM a été recueilli avec les données cliniques, radiologiques puis reclassé selon les résultats anatomopathologiques définitifs, conformément à la 7^{ème} édition (2009) de la classification TNM UICC (Union for International Cancer Control).

Les comorbidités ont été relevées par le biais du score synthétique de morbi-mortalité péri-opératoire de la société américaine des anesthésistes (ASA), le score ASA, lors de la consultation d'anesthésie préopératoire (Tableau 4). En plus du caractère descriptif des deux cohortes, la comparaison de ces données avait pour but de s'assurer de la comparabilité des deux groupes.

Tableau 4: Score ASA, (American Society of Anesthesiologists):

Score ASA: American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System
1 : Patient normal
2 : Patient avec anomalie systémique modérée
3 : Patient avec anomalie systémique sévère
4 : Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
5 : Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
6 : Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

Pour évaluer les suites médico-chirurgicales précoces les données suivantes ont été recueillies : la durée du séjour hospitalier à partir de la veille de la date opératoire, la survenue de complications locales tel que fistule salivaire, abcès cervical ou hématome cervical. Les complications générales sévères survenues au cours de l'hospitalisation ayant parfois nécessité une hospitalisation en soins intensifs ont été relevées : pneumopathie, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, complications veineuses thrombo-emboliques, hypocalcémie, et le décès précoce survenu avant 30 jours post opératoire était également recueilli. La durée de l'alimentation entérale exclusive était également relevée, cette durée reflétait le délai de la reprise alimentaire orale.

La survie à 3 ans était évaluée à partir de la date opératoire pour plus de reproductibilité et jusqu'aux dernières données disponibles pour chaque patient. Si une récurrence locale, régionale ou une évolution métastatique étaient mise en évidence la date de celle-ci était notée. Pour la survie sans récurrence (SSR) l'événement d'intérêt était la survenue au cours des trois ans suivant la chirurgie d'une récurrence locale ou d'une poursuite évolutive (T), la survenue d'une récurrence ganglionnaire (N) ou d'une évolution métastatique à distance (M). Pour la survie globale l'événement d'intérêt était la survenue du décès dans les trois ans. Des analyses secondaires ont été effectuées sur la totalité des deux cohortes afin d'objectiver parmi les données relevées d'éventuels facteurs significatifs influençant la survie.

II.4.Procédure chirurgicale :

Dans l'ensemble des cas la chirurgie a été menée ou supervisée par un opérateur expérimenté (sénior). L'exérèse chirurgicale était menée soit de haut en bas (majorité des cas), soit de bas en haut. La fermeture du fût pharyngé a été effectuée par des points séparés, sous muqueux, au Vicryl (3.0 pour la majorité des cas, parfois 2.0 selon les opérateurs). Le type d'évidement cervical uni ou bilatéral était déterminé selon la classification de Robbins. Il a été qualifié de radical lorsqu'il emportait, en plus de l'ensemble des aires ganglionnaires ipsilatérales (II à VI), le sterno-cléido-mastoïdien, le nerf spinal et la veine jugulaire interne, conformément à la nomenclature internationale (39,40). Lorsqu'une de ces structures était conservée ou qu'une aire ganglionnaire n'était pas évidée, il s'agissait d'un évidement radical modifié. Cet évidement pouvait être prolongé vers les aires récurrentielles en cas de tumeur avec atteinte sous glottique importante. Enfin, lorsque le ganglion était classé N3, il pouvait être nécessaire d'effectuer la résection de structures complémentaires (artère carotide externe, plexus cervical superficiel, nerf hypoglosse ou vague), dans ce cas il s'agissait d'un évidement cervical radical étendu.

Dans certains cas, de chirurgie de rattrapage ou d'évidement radical étendu ou de résection hypopharyngée étendue, il pouvait être mis en place un lambeau de couverture loco régional type lambeau de grand pectoral musculaire pur ou musculo cutané.

Un système de drainage par drains de redons a été mis en place pour une durée minimale de 48 heures. Une antibioprofylaxie per opératoire a été administrée et poursuivie pendant les 48 premières heures.

L'alimentation orale, a été reprise, en l'absence de fistule salivaire clinique et après contrôle par transit pharyngo-œsophagien (TPO) effectué de principe entre J8 et J10 post opératoire. Concernant les fistules salivaires, nous avons aussi bien comptabilisé les fistules cliniques que les fistules borgnes radiologiques impliquant une prolongation de l'alimentation entérale stricte et des soins locaux.

II.5. Analyse statistique :

Nous avons contacté l'Unité de Méthodologie Bio statistique et Data Management au sein de la Maison de la Recherche Clinique du CHRU de Lille pour effectuer l'analyse statistique. Un recueil de données anonymisées sous forme de tableau Excel a été envoyé.

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques non gaussiens ont été décrits en termes de médiane et d'intervalle interquartiles [Q1 et Q3]. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons des deux cohortes

sur les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients et sur les suites opératoires ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux n'étaient pas vérifiées), pour les paramètres qualitatifs, et à l'aide d'un test de U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens.

La comparaison de la survie à 3 ans entre les deux cohortes a été effectuée avec un test du Log-Rank. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le hazard ratio et son intervalle de confiance. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

III.RESULTATS

III.1. Description et comparabilité des deux cohortes (tableau 5) :

Soixante-treize patients ont été inclus en 2004-2005 et 64 patients en 2012-2013, les caractéristiques, épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des deux groupes sont détaillées (tableau 5). Les deux cohortes étaient comparables sans différence statistiquement significative sur l'âge, le type de procédure chirurgicale : LT, PLT et le sous-groupe subglossoPLT, les stades T et N avec une médiane à T4 pour les deux cohortes, le nombre de chirurgie de rattrapage, le statut ganglionnaire (N) avec une médiane à N1 et la réalisation d'un lambeau de couverture, le score ASA. Aucune différence significative n'était mise en évidence sur le type et le nombre d'évidement cervical, uni ou bilatéral, entre les deux cohortes ($p=0,272$). Il n'y avait pas eu d'évidement ganglionnaire pour 3% des patients dans les deux cohortes.

Nous remarquons une majoration de la proportion de femmes passant de 5% ($n=4$) des inclus en 2004-2005 à 14% ($n=9$) en 2012-2013, il n'y avait cependant pas de différence statistiquement significative en terme de sexe entre les deux cohortes ($p=0,087$).

Il était noté 21% de thyroïdectomie partielle ou totale ($n=15$) en 2004-2005 contre 34 % ($n=22$) en 2012-2013, sans différence significative ($p=0,069$).

Après exclusion des décès précoces et des patients en rattrapage chirurgical nous retrouvons une différence statistiquement significative ($p<0001$) quant à la réalisation d'une radiothérapie potentialisée (radio chimiothérapie adjuvante) effectuée dans 3% des cas en 2004-2005 ($n=2$ sur 65) contre 34% des cas en 2012-2013 ($n=21$ sur 61).

Tableau 5 : Description des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des deux cohortes et comparabilité des deux groupes (p) :

VARIABLES	TOTAL	COHORTE 2004-2005	COHORTE 2012-2013	p
EFFECTIF	137	73	64	/
HOMMES	124	n=69 (95%)	n=55 (86%)	0,087
FEMMES	13	n=4 (5%)	n=9 (14%)	
AGE (médiane)	/	60 [42 min ; 83 max]	59 [41 min ; 86 max]	0,78
LT	72	n=37 (51%)	n=35 (55%)	0,64
PLT	65	n= 36 (49%)	n=29 (45%)	
SubGlossoPLT	17 sur 65	n=8 (sur 36) (22% des PLT)	n=9 (sur 29) (31% des PLT)	0,42
Rattrapage	8 sur 137	n=5 (7%)	n=3 (5%)	0,72
Score ASA (médiane)	/	2 [2 Q1 ; 3 Q3]	2 [2 Q1 ; 3 Q3]	0,67
Stade T (médiane)	/	T4 [T3 Q1 ; T4 Q3] T2 : n=0 T3 : n=35 T4 : n=38	T4 [T3 Q1 ; T4 Q3] T2 : n=5 T3 : n=19 T4 : n=40	0,44
Stade N (médiane)	/	N1 [N0 Q1 ; N2b Q3] N0 : n=32 N1 : n=8 N2a : n=12 N2b : n=12 N2c : n=7 N3 : n=2	N1 [N0 Q1 ; N2b Q3] N0 : n=30 N1 : n=13 N2a : n=0 N2b : n=13 N2c : n=6 N3 : n=2	
Evidement Ganglionnaire				} 0,272
Absence Unilatéral	4	n=2 (3%)	n=2 (3%)	
Bilatéral	43	n=20 (27%)	n=23 (36%)	
Evidement Radical	90	n=51 (70%)	n=39 (61%)	0,77
Thyroïdectomie NON	16	n=8 (11%)	n=8 (13%)	0,069
OUI	100	n=58 (84%)	n=42 (66%)	
C. récurrentiel	37	n=15 (16%)	n=22 (34%)	0,94
Lambeau G. pectoral	19	n=10 (14% des patients ayant eu un évidement)	n=9 (15% des patients ayant eu un évidement)	0,75
Radio-chimiothérapie adjuvante	10	n=6 (8%)	n=4 (6%)	<0,0001
		n=2 (3%)	n=21 (34%)	

Pour décrire la médiane, Q1 et Q3 représentent respectivement les valeurs des 1ers et 3èmes quartiles. Pour l'âge la précision du minimum (min) et maximum (max) permet d'avoir l'étendue de ce paramètre.

III.2. Comparaison des suites opératoires et des complications (Tableau 6) :

III.2.1. Durée d'hospitalisation et reprise alimentaire orale :

La durée médiane d'hospitalisation était significativement plus courte en 2012-2013, celle-ci était à 16 jours en 2004-2005 contre 14 jours en 2012-2013 ($p=0,021$). La durée médiane d'alimentation entérale exclusive était de 12 jours [10 jours Q1 ; 30 jours Q3] pour la cohorte 2004-2005, diminuant à 10 jours [10 jours Q1 ; 27 jours Q3] dans la cohorte 2012-2013 ($p = 0,098$). Avant et après exclusion des quatre patients dont la durée d'alimentation entérale stricte excédait 100 jours (deux patients dans chaque cohorte) le calcul de la médiane restait inchangée pour les deux groupes (p passant de 0,12 à 0,098).

III.2.2. Complications locales :

En 2004-2005, 50% ($n=36$) des patients inclus ont présenté une complication locale dans les trente jours post opératoires (fistule, abcès ou complication hémorragique) contre 47% ($n=30$) en 2012-2013 ($p=0,72$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative quant à la survenue d'une fistule avec 38% ($n=27$) en 2004-2005 et 39% ($n=25$) en 2012-2013 ($p=0,85$). Concernant le sous-groupe de patients ayant présenté une fistule clinique, nous retrouvons une proportion de 24% ($n=17$) en 2004-2005 contre 19% ($n=12$) en 2012-2013 ($p=0,49$). Nous retrouvons une diminution de la prise en charge chirurgicale des fistules cliniques passant de 47% ($n=8$) des cas en 2004-2005 à 33% ($n=4$) en 2012-2013 ($p=0,22$) avec à l'inverse une majoration du recours à l'oxygénothérapie hyperbare qui passait de 29% ($n=5$) des cas de fistules cliniques en 2004-2005 à 67% ($n=8$) en 2012-2013 ($p=0,30$). Il existait 22% ($n=16$) d'abcès cervical post-opératoire en 2004-2005 contre 14% ($n=9$) en 2012-2013 ($p=0,22$). Nous retrouvons une proportion de 11% ($n=8$) de complication hémorragique (hémorragie ou hématome) en 2004-2005 contre 13% en 2012-2013 ($p=0,80$). La proportion de patient repris chirurgicalement, dans les trente jours, toute cause confondue n'était pas significativement différente entre les deux cohortes avec 29% ($n=21$) des patients en 2004-2005 contre 22% ($n=14$) en 2012-2013 ($p=0,36$).

III.2.3. Complications générales et décès précoce :

Nous relevons quatre décès précoce dans les 30 jours post-opératoires en 2004-2005 (dont trois après la sortie d'hospitalisation : deux décès de cause inconnue et une péritonite sur cholécystite et un décès au 4^{ème} jour post-opératoire en raison d'une défaillance cardio-respiratoire) contre aucun décès précoce en 2012-2013, la valeur du « p » n'a pu être calculée en raison du trop faible nombre d'événements. Il n'y avait pas de différence statistiquement

significative concernant la survenue de complications générales sévères avec 7% (n=5) des patients en 2004-2005 contre 6% (n=4) en 2012-2013 (p=1).

Tableau 6 : Comparaison des suites opératoires et des complications locales et générales sévères avec « p » degré de significativité entre les deux cohortes :

VARIABLES	COHORTE 2004-2005	COHORTE 2012-2013	p
Durée d'hospitalisation	16j (13,5 Q1 ; 23 Q3) 16j (8 min ; 62 max)	14j (13 Q1 ; 16 Q3) 14 j (10 min ; 59 max)	0,021
Durée de l'alimentation entérale exclusive	12 jours (10j Q1 ; 30j Q3) Exclusion n=2 patients dont la durée d'alimentation entérale stricte \geq 100 j	10 jours (10j Q1 ; 27j Q3) Exclusion n=2 patients dont la durée d'alimentation entérale stricte \geq 100 j	0,0977
Complication(s) locale	n=36 (50%)	n=30 (47%)	0,72
Fistules (F.)	n=27 (38%)	n=25 (39%)	0,85
F. Cliniques	n=17 (24%)	n=12 (19%)	0,49
F. Borgnes	n= 10 (14%)	n=13 (20%)	
Chirurgie fistule	n=8 (47% des fistules cliniques)	n=4 (33% des fistules cliniques)	0,22
Oxygénothérapie Hyperbare (OHB)	n=5 (29% des fistules cliniques)	n=8 (67% des fistules cliniques)	0,30
Abcès cervical	n=16 (22%)	n=9 (14%)	0,22
Hématome cervical	n=8 (11%)	n=8 (13%)	0,80
Ré intervention(s)			0,36
NON	n=51 (71%)	n=49 (78%)	
OUI	n=21 (29%)	n=14 (22%)	
2 données manquantes	total : 72 sur 73 patients inclus.	total : 63 sur 64 patients inclus.	
Décès précoce \leq 1 mois post-opératoire	n=4 (3%)	n=0 (0%)	/
Complications générales sévères.	n=5 (7%) 3 Infarctus du myocarde (dont un avec pneumopathie) 1 AVC 1 défaillance cardio respiratoire entraînant le décès précoce	n=4 (6%) 2 (Pleuro) pneumopathies . 1 Hypocalcémie sévère 1 Décompensation cardiaque	1

1 Patient décédé à J4 post-opératoire d'une défaillance cardio-respiratoire a été exclu des analyses des complications locales post-opératoires : 136 données sur les 137 patients. « Chirurgie fistule » comprenait la réalisation d'une endoscopie et/ou soins locaux (dont avivements des berges cutanées de la fistule) et/ou drainage, et/ou dérivation salivaire (en cas d'écoulement via le trachéostome) et/ou lambeau de recouvrement.

III.3. Comparaison de la survie à 3 ans

III.3.1. Survie globale :

A 3 ans il y avait 43 % de patients vivants (n= 31 sur 72) pour la cohorte 2004-2005 contre 83 % de patients vivants à 3 ans (n=50 sur 60) pour la cohorte 2012-2013 ($p < 0,0001$) avec pour chacune des cohortes respectivement une et quatre données manquantes (Figure 1).

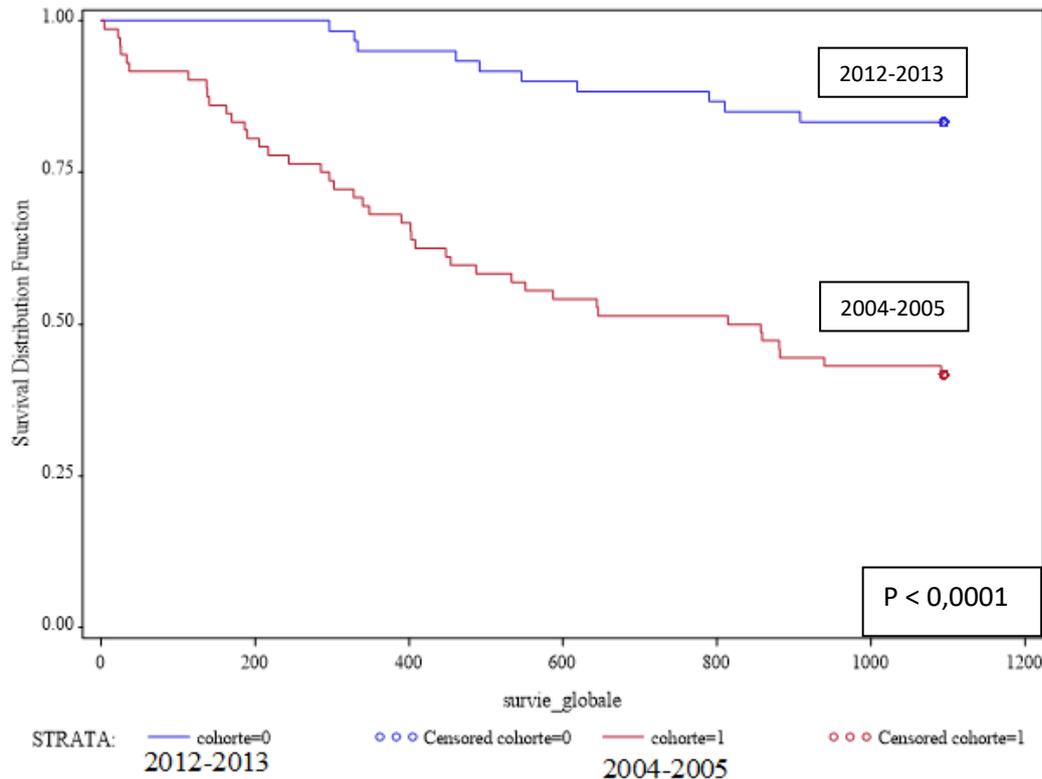


Figure 1 : Survie globale à 3 ans évaluée en jours. Rouge cohorte 2004-2005. Bleu cohorte 2012-2013.

En considérant le moins bon scénario possible dans la cohorte 2012-2013, avec comme hypothèse le décès dans les 3 ans pour les quatre patients non analysés (données manquantes) nous retrouvons une diminution de la survie globale passant de 83% (n=50 sur 60) à 78% (n=50 sur 64).

III.3.2 Survie sans récurrence T, N et évolution métastatique (M) :

La proportion de patients vivants sans récurrence locale (T), ganglionnaire (N) ou n'ayant pas d'évolution métastatique à 3 ans était de 55% (n=27 sur 49 patients analysés) en 2004-2005 contre 74% (n=45 sur 61 patients analysés) en 2012-2013 ($p = 0,0256$) (Figure 2).

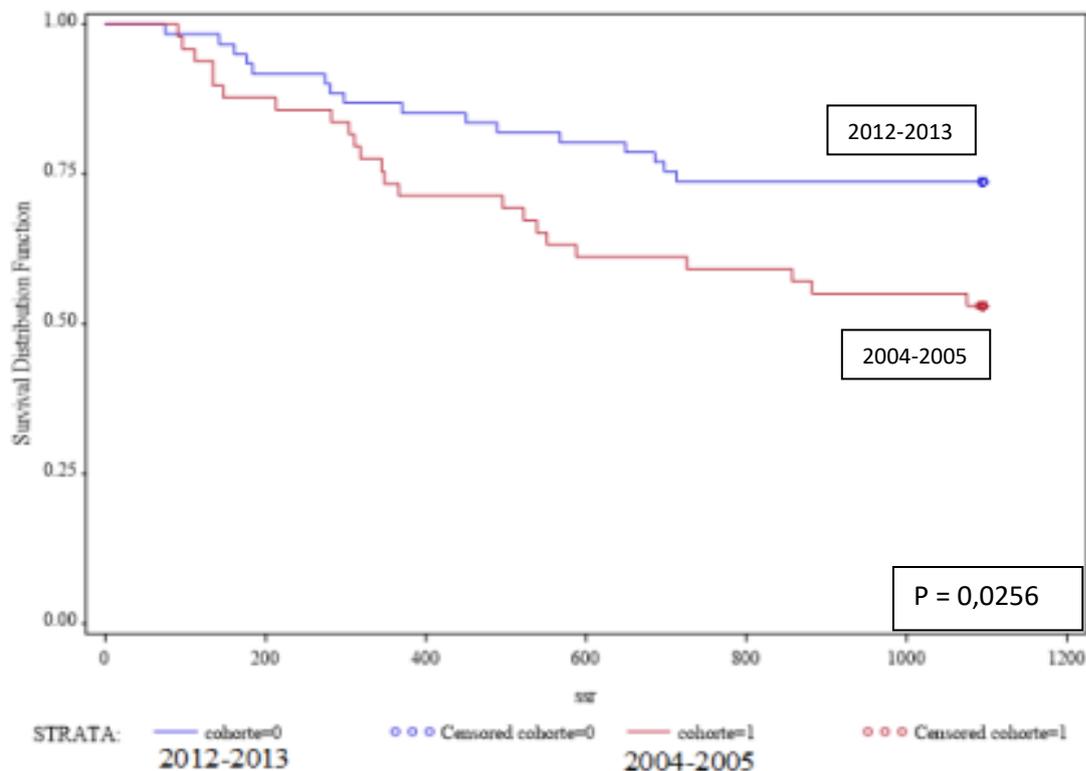


Figure 2 : Survie sans récurrence locale, ganglionnaire ou évolution métastatique à 3 ans évaluée en jours.

Dans la cohorte 2004-2005 nous relevons 24 données manquantes en raison d'un nombre important de décès durant les 3 ans sans précision sur la présence ou l'absence de récurrence, contre 3 données manquantes en 2012-2013.

Nous avons comparé la survenue d'une poursuite évolutive ou récurrence locale (T), ganglionnaire (N) et la survenue de métastase(s) (M) (tableau 7). Respectivement pour les groupes 2004-2005 puis 2012-2013, nous notons 26% de poursuite évolutive ou récurrence locale à 3 ans contre 11% ($p=0,051$), 19% de récurrence ou poursuite évolutive ganglionnaire contre 17% ($p=0,82$) et 29% de métastase(s) à 3 ans contre 7,4% ($p=0,0018$).

Tableau 7 : Comparaison du type de récurrence T, N ou de l'évolution métastatique à 3 ans avec « p » degré de significativité entre les deux cohortes :

Variables	2004-2005	2012-2013	p
Poursuite évolutive ou récurrence T à 3 ans	n=11 (26%)	n=6 (11%)	0,051
Poursuite évolutive ou récurrence N à 3 ans	n=8 (19%)	n=10 (17%)	0,82
Métastase(s) à 3 ans	n=13 (29%)	n=4 (7,4 %)	0,0018

III.4. Analyses des facteurs associés à la survie sur l'ensemble des deux cohortes :

Ces analyses ont été menées sur l'ensemble de la cohorte étudiée, c'est-à-dire la somme des patients de 2004-2005 et 2012-2013, soit un total de 137 patients (Tableau 8).

En comparant les LT *versus* PLT nous retrouvons une survie globale à 3 ans de 71% (n=50) pour les LT contre 50% (n=31) pour les PLT (p=0,021). Nous notons 11% (n=6) de récurrence locale à 3 ans pour les LT contre 27% (n=11) pour les PLT, proche de la significativité (p=0,055). Il existait 11% (n=6) de récurrence ganglionnaire à 3 ans pour les LT contre 26% (n=12) pour les PLT (p=0,0442) et 3% (n=2) d'évolution métastatique à 3 ans pour les LT contre 35% (n=16) pour les PLT (p< 0,0001).

Le stade tumoral ainsi que le statut ganglionnaire n'étaient corrélés, ni à la survie globale à 3 ans (p=0,23), ni à la survie sans récurrence locale (p=0,40) ou ganglionnaire (p=0,20). Il existait un lien statistiquement significatif entre le stade N et la survenue de métastase(s) à distance à 3 ans (p<0,0001 ; Hazard ratio=1,878).

Nous notons 8 patients en échec de protocole de préservation laryngé (n=5 en 2004-2005 et n=3 en 2012-2013), qui avaient tous été traités par chimiothérapie d'induction puis radiothérapie. Ces patients ont été comparés aux 129 autres patients n'ayant pas été préalablement irradiés ni en échec de PL. Sous réserve du faible effectif, du premier groupe, nous retrouvons une diminution statistiquement significative de la survie globale à 3 ans pour les patients en rattrapage chirurgical avec 13% (n=1 sur 8) de patients vivants à 3 ans contre 65% (n= 80 sur 128) chez les « non rattrapés » (p = 0,0019). Nous relevons 86% (n=6 sur 7) de récurrence locorégionale ou d'évolution à distance dans le groupe rattrapage *versus* 30% (n=16 sur 103) dans la cohorte « chirurgie primaire » (p<0,0001).

La survenue d'une complication locale, que ce soit une fistule salivaire et/ou un abcès et/ou un hématome cervical, n'était pas corrélée statistiquement (p>0,05) à la diminution de la survie globale, ni à une majoration du risque de récurrence T, N ou d'évolution M, à 3 ans.

De même nous ne retrouvons pas de corrélation statistiquement significative (p>0,05) entre l'âge, le sexe ou le score ASA et la survie globale ou la survie sans récurrence à 3 ans.

Tableau 8 : Corrélation entre les principaux paramètres relevés et la survie globale et sans récurrence (pour l'ensemble des patients : cohorte 2004-2005 ET 2012-2013).

VARIABLES	TOTAL	SURVIE GLOBALE A 3 ANS 5 données manquantes soit analyse sur 132 patients	P
LT	70	n=50 (71%)	0,021
PLT	62	n=31 (50%)	
Stade N	132	/	0,23
Stade T	132	/	0,74
Rattrapage			
NON	124	n=80 (65%)	0,0019
OUI	8	n=1 (13%)	
Complications		(analyses sur 131 patients : 1 patient décédé à J4 exclu en plus des 5 données manquantes)	
Locales			
NON	65	n=40 (62%)	0,86
OUI	66	n=41 (62%)	
Score ASA	132	/	0,82
Age	132	/	0,71
Sexe			0,59
Hommes	119	n=72 (61%)	
Femmes	13	n=9 (69%)	
VARIABLES	TOTAL	RECIDIVE T, N ou évolution M à 3 ans 27 données manquantes soit analyse sur 110 patients	P
Rattrapage			
NON	103 (sur129)	n=16 (30%)	<0,0001
OUI	7 (sur 8)	n=6 (86%)	
Complications			
Locales			
NON	53	n=16 (30%)	0,29
OUI	57	n=22 (39%)	
Score ASA	/	/	0,79
Age	110	/	0,84
Sexe	110	/	0,31
VARIABLES	TOTAL	RECIDIVE T à 3 ans	P
LT	57	n=6 (11%)	0,0553
PLT	53	n=11 (27%)	
Stade N	110	/	0,40
Stade T	110	/	0,21
Rattrapage			
NON	103	n= 13 (14%)	<0,0001
OUI	7	n= 4 (64%)	
VARIABLES	TOTAL	RECIDIVE N à 3 ans	P
LT	57	n=6 (11%)	0,0442
PLT	53	n=12 (26%)	
Stade N	110	/	0,204
Stade T	110	/	0,32
Rattrapage			
NON	103	n=14 (15%)	<0,0001
OUI	7	n=4 (75%)	
VARIABLES	TOTAL	METASTASE(S) à 3 ans	P
LT	57	n=2 (3%)	<0,0001
PLT	53	n=16 (35%)	
Stade N	110	/	<0,0001
Stade T	110	/	0,83
Rattrapage			0,033
NON	103	n=16 (16%)	
OUI	7	n= 2 (33%)	

IV.DISCUSSION

Ce travail avait pour but de comparer les suites opératoires précoces, les complications graves et la survie globale ainsi que la survie sans récurrence à 3 ans entre deux cohortes chirurgicales, la première concernant les années 2004 et 2005 et la seconde les années 2012 et 2013. Entre ces deux cohortes, une intégration plus importante des soins de support, dont la prise en charge nutritionnelle, et une optimisation des soins s'est opérée sous l'impulsion des différents plans cancer. La première étape étant de savoir si les deux groupes étaient comparables pour un certain nombre de données épidémiologiques, cliniques et chirurgicales. Dans ce travail, nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative en terme d'âge, de score ASA ou de sexe, néanmoins nous retrouvons une progression du nombre de femmes traitées chirurgicalement avec 5% de l'effectif en 2004-2005 contre 14% de l'effectif en 2012-2013, cela est en accord avec les données épidémiologiques de la littérature qui retrouve une incidence des cancers des VADS en faible progression chez la femme (41).

Les données concernant le stade tumoral, le type de chirurgie réalisée, le statut ganglionnaire, le type et le nombre d'évidements cervicaux, la mise en place d'un lambeau de grand pectoral, la réalisation d'une thyroïdectomie partielle ou totale et la réalisation d'un évidement récurrentiel ne montraient pas de différence significative entre les deux cohortes.

La seule différence statistiquement significative entre les deux groupes concernait le traitement adjuvant avec dans le groupe 2004-2005 moins de radio chimiothérapie post opératoire que dans le groupe 2012-2013. Ces éléments peuvent en partie expliquer les résultats de survie globale et sans récurrence meilleurs dans la cohorte qui a eu le plus de traitements complémentaires.

L'analyse des différents paramètres post-opératoires retrouvaient un raccourcissement statistiquement significatif, de deux jours, de la durée médiane d'hospitalisation passant de 16 jours en 2004-2005 à 14 jours en 2012-2013 ($p=0,021$). La diminution de la durée de l'alimentation entérale de 12 jours en 2004-2005 à 10 jours en 2012-2013 n'était pas statistiquement significative ($p=0,098$). La durée d'hospitalisation a été décomptée à partir de la veille de la date opératoire, correspondant à la date d'entrée en hospitalisation pour la majorité des patients, cela permettant une homogénéité et reproductibilité dans le recueil. En effet, dans certains cas les patients avaient été hospitalisés plusieurs jours avant la chirurgie, soit pour compléter le bilan en cas d'entrée via les urgences, avec pour certains la nécessité d'une désobstruction laryngée première voire d'une trachéotomie, soit pour une prise en charge nutritionnelle ou d'autres soins de support avant la chirurgie. Cette réduction de la

durée d'hospitalisation à plus de six ans d'intervalle peut en partie être expliquée par une amélioration des pratiques avec des suites post-opératoires locales moins compliquées (fistules cliniques et abcès) qu'en 2004-2005, même si cette différence n'est statistiquement pas significative.

Nous retrouvons une incidence élevée de complications post-opératoires (toute complication confondue : fistule salivaire et/ou abcès et/ou complication hémorragique) survenant chez près d'un patient opéré sur deux, 50% en 2004-2005 contre 47% en 2012-2013 ($p>0,05$). Dans la littérature, le taux de complications locales varie entre 40 et 90% des patients (42) pour les patients en rattrapage chirurgical, les données en chirurgie primaire toutes complications confondues n'ont pas été retrouvés. Sur les 8 patients en rattrapage chirurgical ($n=5$ en 2004-2005 et $n=3$ en 2012-2013) nous retrouvons 63% de complications locales (5 fistules cliniques sans autres complications). Nous relevons une diminution de la reprise chirurgicale toute cause confondue, réalisée pour un peu plus d'un quart des opérés en 2004-2005 (29%) contre un peu plus d'un cinquième des opérés en 2012-2013 (22%), sans que cela ne soit statistiquement significatif. Il existait en pourcentage moins de fistulisation clinique et moins d'abcédation pour la cohorte la plus récente.

Nous notons 38% de fistules salivaires en 2004-2005 et 39% en 2012-2013 ($p=0,85$). Ces taux apparaissent élevés mais comparativement aux publications de la littérature, nos données comprennent à la fois les fistules cliniques et les fistules borgnes radiologiques. Ces dernières rallongeaient la durée de l'alimentation entérale de deux semaines en moyenne (passant de 10 à 24 jours en moyenne) même si la plupart du temps elles n'évoluaient pas vers une fistule clinique.

L'incidence des fistules salivaires cliniques (écoulement salivaire patent) était tout à fait similaire aux chiffres de la littérature entre 8 et 25 % en moyenne selon Mattioli ou Dedivitis (27,29), 28% selon Nitassi (43), 34% selon Eleni (42), et nous retrouvons à plus de six ans d'intervalle une diminution non significative de celles-ci avec une proportion passant de 24% en 2004-2005 à 19% des patients opérés en 2012-2013 ($p=0,49$). Sans que cela ne soit statistiquement significatif nous relevons un changement de pratique pour le traitement de ces fistules salivaires cliniques avec une diminution de la prise en charge chirurgicale et une majoration du recours à l'oxygénothérapie hyperbare. Ces deux modalités étant parfois associées. Dans la littérature la prise en charge de cette complication phare est avant tout préventive avec une renutrition préopératoire, la correction de l'anémie, une chirurgie menée par une équipe expérimentée. Il n'a pas été montré de différence significative quant au type de fermeture pharyngée que ce soit une fermeture manuelle par fil *versus* une fermeture par

agrafes (34,44). La réalisation d'un lambeau musculaire de couverture (vascularisé et non préalablement irradié) de type grand pectoral chez les patients en rattrapage chirurgical semble diminuer la survenue de fistule sans que cela soit significatif (45,46). Une fermeture par cicatrisation dirigée est observée dans 70 à 80 % des cas selon Mattioli (27) à l'aide de soins locaux avec la poursuite d'une alimentation entérale stricte, souvent associés dans nos pratiques à une antibiothérapie de 7 à 10 jours et parfois à de l'oxygénothérapie hyperbare. La prise en charge curative de celles-ci reste l'objet de controverses. Une chirurgie est classiquement réalisée en cas d'abcédation associée ou en cas de perte de substance large. Dans ce dernier cas il sera nécessaire d'apporter un lambeau de couverture secondaire devant un échec de fermeture spontanée. Une chirurgie de fermeture directe en première intention peut être tentée mais avec souvent peu de succès, d'autres alternatives sont possibles comme la thérapie par pression négative (VAC-thérapie) pouvant être de réalisation technique difficile en raison du défaut d'étanchéité à proximité du trachéostome et du risque vasculaire (47) ou enfin une fermeture guidée par endoscopie (48).

Le protocole du service est resté similaire entre 2004-2005 et 2012-2013 concernant les procédures chirurgicales et la mise en place d'une sonde nasogastrique pour une durée habituelle de 10 jours avant un TPO de contrôle et la reprise de l'alimentation orale en l'absence de fistule salivaire borgne radiologique. Ainsi la diminution de la durée de l'alimentation entérale exclusive que nous constatons, avec une médiane de 12 jours en 2004-2005 passant à 10 jours en 2012-2013 proche de la significativité statistique ($p = 0,0977$) peut être le reflet d'une amélioration des suites post-opératoires. Relevons, que certaines équipes proposent une réalimentation orale précoce, initialement liquide exclusivement, débutée dans les 3 jours post-opératoires sans que cela n'augmente le risque de survenue d'une fistule salivaire. Cela permettrait de diminuer la durée d'hospitalisation et de ce fait les coûts tout en majorant le confort et la qualité de vie du patient (33). Ce type d'attitude pourrait à l'avenir être discuté pour des patients préalablement sélectionnés ne présentant pas de facteur de risque de survenue de complications locales (lésion laryngée exclusive, absence d'anémie, de dénutrition, de radiothérapie préalable et de diabète sous-jacent).

L'état nutritionnel préopératoire évalué au plan clinique par le poids et au niveau biologique par l'albuminémie et la pré albuminémie, l'existence d'un soutien nutritionnel préopératoire (compléments alimentaires oraux et/ou nutrition entérale) ainsi que l'hémoglobininémie préopératoire n'ont pu être comparés entre les deux cohortes en raison d'un nombre important de données manquantes. L'hypoalbuminémie (<35 g/L) et l'anémie pré ou

post-opératoire (<12g/dL) sont des facteurs de risques majeurs de survenue de fistule salivaire dans la littérature (27,35,42,43). De même, l'existence d'une trachéotomie préalable à la chirurgie, n'a pas été comparée entre les deux séries, celle-ci étant un facteur de risque classique de survenue de fistule salivaire (42,43) mais également un facteur de risque de poursuite évolutive ou de récurrence carcinologique au niveau péri trachéostomial (49). La trachéotomie pré opératoire reste néanmoins limitée dans les deux cohortes. Les marges de résection envahies sont reconnues dans la littérature comme facteur influençant à la fois les suites cicatricielles mais également le pronostic oncologique. Néanmoins, ces données ne faisaient pas l'objet d'un recueil systématique dans ce travail.

Lors du recueil des données, les patients inclus en 2004-2005 semblaient présenter davantage de comorbidités que ceux inclus en 2012-2013, sans que cela ne se reflète dans la comparaison du score synthétique ASA, qui restait comparable dans les deux groupes. L'index de Charlson serait, dans ce cas, un reflet plus intéressant des comorbidités du patient. Une différence de comorbidités pourrait influencer les suites opératoires locales et générales, dont la durée d'hospitalisation est un des reflets. Des patients présentant des pathologies lourdes associées au cancer, sont plus à risque de complications locales et générales mais de ce point de vue il n'y avait pas de différence significative du nombre de complications générales sévères entre les deux cohortes. De plus, nous notons quatre décès précoces (<30 jours post-opératoires) en 2004-2005 contre aucun décès en 2012-2013 ce qui peut avoir eu un impact sur la survie globale. Enfin, certains patients ne peuvent parfois bénéficier d'un traitement adjuvant comprenant de la chimiothérapie potentialisant la radiothérapie, en raison de leurs comorbidités, ce qui influence de façon péjorative la survie globale. Dans la littérature, il existe une corrélation significative entre une augmentation du score ASA et la diminution de la survie globale retrouvée dans les travaux de Roux et col. ou Vandersteen et col. (50,51). Ce score restait comparable entre nos deux cohortes n'expliquant donc pas la différence de survie.

Nous retrouvons à plus de six ans d'intervalle une amélioration statistiquement significative de la survie globale à 3 ans, passant de 43% en 2004-2005 à 78% en 2012-2013 ($p < 0,0001$). Le taux de survie globale à 3 ans en 2012-2013, mesuré à 83% (50 patients vivants sur les 60 patients analysés), ou à 78% (50 patients vivants sur les 64 patients de la cohorte en considérant les données manquantes) est meilleur que celui habituellement décrit dans la littérature (tableau 9). Nous retrouvons également une amélioration significative de la survie sans récurrence à 3 ans passant de 55% en 2004-2005 à 74% en 2012-2013 ($p = 0,0256$).

La diminution des récidives ganglionnaires à 3 ans passant de 19% à 17% n'était pas significative. La diminution des récidives locales à 3 ans était proche de la significativité, passant de 26% à 11% ($p=0,051$). Seule la réduction de l'évolution métastatique à 3 ans qui passait de 29% à 7,4% était significative ($p=0,0018$). La réorganisation de la RCP avec une vérification des bilans radiologiques plus systématique voire l'utilisation plus régulière de la TEP TDM et l'optimisation des soins de support, pour la cohorte 2012-2013, pourraient expliquer les meilleures survies globale et sans récidive à 3 ans observées. En effet, la réalisation d'examen scanographiques plus adaptés par des équipes dédiées, le diagnostic de métastases pulmonaires ou autres par la TEP TDM permet de mieux sélectionner les patients éligibles à la chirurgie. En effet, l'augmentation du recours à la TEP TDM en 2012-2013, constaté dans l'analyse des dossiers, par rapport à la cohorte 2004-2005 était également un point essentiel, qui n'a cependant pas été comparé. Le CHRU de Lille faisait l'acquisition d'un TEP-scanner (TEP-TDM) en 2009, facilitant alors l'accès à cet examen. Ce dernier permettant de mieux déceler les métastases à distance ou les cancers synchrones (52,53), éléments pronostics essentiels de la survie spécifique. Dans les cancers hypopharyngés et ceux présentant un envahissement ganglionnaire majeur, la TEP-TDM permettrait de mieux caractériser le statut ganglionnaire, notamment la révélation de ganglions controlatéraux à la tumeur ou la détection plus sensible et plus spécifique d'adénopathies rétropharyngées modifiant la conduite à tenir ganglionnaire dans 30% des cas (54).

La RCP est également l'occasion de mettre en place des soins de support pour les patients n'ayant pas été vu dans notre centre initialement et nécessitant une préparation avant la chirurgie et le traitement adjuvant (renutrition, sevrage des intoxications, oncopsychologue, soins dentaires).

La diminution significative, en 2012-2013, de la récidive métastatique peut en partie expliquer la meilleure survie globale dans cette cohorte. La survenue de métastases à distance est corrélée au site tumoral, au stade tumoral et ganglionnaire et à certains facteurs histologiques tels l'existence d'une rupture capsulaire, du degré de différenciation tumorale, l'existence d'emboles tumoraux ou d'engainements périnerveux (55–59). Ces facteurs n'ont pas été comparés dans ce travail entre les deux groupes. Des patients à risque métastatique accru sont des candidats, sous réserve des comorbidités, à une chimiothérapie adjuvante qui n'a d'intérêt prouvé qu'associé à la radiothérapie. En effet, la radio-chimiothérapie adjuvante améliorerait la survie globale à 5 ans de 4 à 8% (60–62) comparée à la radiothérapie seule. Ce traitement combiné est habituellement basé sur l'emploi du cisplatine, moins fréquemment du carboplatine, en cas de contre-indication relative au cisplatine. Entre nos deux cohortes, le

seul élément statistiquement significatif était la présence plus importante de traitements adjuvants par radio chimiothérapie dans la cohorte 2012-2013, 3% (n=2) en 2004-2005 contre 34% (n=21) des cas en 2012-2013. Il est probable que les patients de la première cohorte (2004-2005) étaient plus fragiles et présentaient des comorbidités, dont le score ASA n'était pas un excellent reflet puisque comparable entre les deux séries, ne permettant pas la réalisation d'un traitement adjuvant complet avec chimiothérapie même en présence de facteurs histologiques péjoratifs. D'autant plus que les autres facteurs de comparaison, âge, sexe, score ASA, site et stade tumoral, statut ganglionnaire et type de chirurgie étaient comparables. Le changement de pratique avec une extension des indications de radio chimiothérapie concomitante devant des facteurs histologiques défavorables pourrait également expliquer cette différence.

Sous réserve du faible effectif, nous retrouvions de façon significative une proportion accrue de décès dans les 3 ans, ainsi qu'une augmentation de la récurrence tumorale (T et N) et de l'évolution métastatique chez les patients en échec de protocole de préservation d'organe. Néanmoins, il n'existait pas de différence significative du pourcentage de patients en rattrapage chirurgical entre les deux cohortes. Ces données de survie sont tout à fait compatibles avec celles de la littérature mais n'explique pas la différence observée entre les deux séries.

Tableau 9 : Survie globale (SG) et survie sans récurrence (SSR) à 3 ans dans la littérature :

Etudes	SG à 3 ans	SSR à 3 ans
Cohorte 2004-2005 CHU de Lille T3-T4 larynx/hypopharynx traités par LT/PLT	43%	55%
Cohorte 2012-2013 CHU de Lille T3-T4 larynx/hypopharynx traités par LT/PLT	78%	74%
Cohorte 2000-2014 Nice (M. Roux et al) T4 larynx/hypopharynx traités par LT/PLT (50)	69 %	55%
Cohorte 2001-2012 Nice (C. Vandersteen et al) T3-T4 Hypopharynx sous-groupe PLT primaire (51)	36%	34%
1985-1988 Etude des vétérans (Larynx) Essai randomisé de préservation laryngée, bras LT (20)	56%	
2000-2005 GORTEC (Larynx/Hypopharynx) Essai randomisé de préservation laryngée patients traités par chimiothérapie d'induction puis radiothérapie (62)	60%	

V. CONCLUSION

La chirurgie de type LT/PLT dans les tumeurs avancées du larynx ou de l'hypopharynx reste le traitement de référence associé à la radiothérapie plus ou moins la chimiothérapie. Le nombre d'interventions de ce type réalisés dans le service reste conséquent en moyenne 40/an entre deux cohortes distantes de plus de 6 ans. L'objectif de ce travail était de comprendre, si par le biais de l'analyse de certains paramètres une amélioration des pratiques s'était faite.

Nous avons constaté une diminution de la durée du séjour hospitalier et de la durée de l'alimentation entérale stricte, reflète d'une amélioration des pratiques par la diminution de certaines complications post opératoires précoces (fistule et abcès). L'intégration des soins de support plus systématique en pré opératoire et la sélection par des bilans paracliniques plus précis est également une explication.

Par rapport à la cohorte de 2004-2005 il existait en 2012-2013 une amélioration significative de la survie globale ainsi que de la survie sans récurrence et une diminution de l'évolution métastatique à 3 ans. Nous notons significativement plus de patients traités par radio-chimiothérapie adjuvante en 2012-2013, cela ayant pu contribuer en partie à l'amélioration de cette survie globale et de la survie sans récurrence.

Une différence en terme de comorbidités ne peut être exclue et aurait pu influencer la survie globale, cela ne s'est pas reflété à travers le score ASA, qui était comparable entre les deux cohortes. Il est possible qu'un autre index aurait pu être mis en évidence une différence. D'autre part, des décès précoces post opératoires et des décès survenus dans les premiers mois post opératoires peuvent expliquer cette différence de survie.

Dans le cadre de l'évaluation de nos pratiques des paramètres essentiels que sont la qualité de la réhabilitation vocale et la qualité de vie des patients opérés pourrait faire l'objet de travaux ultérieurs.

Les différents plans cancer, l'optimisation des soins et la sélection plus stricte des patients lors de la RCP confirment une amélioration de nos pratiques.

REFERENCES

1. Institut National Du Cancer - Accueil. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/>
2. Lefebvre J-L, Chevalier D. Épidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures.. 18 mai 2012;Encyclopédie médico-chirurgicale.
3. Rades D, Schroeder U, Bajrovic A, Schild SE. Radiochemotherapy versus surgery plus radio(chemo)therapy for stage T3/T4 larynx and hypopharynx cancer - results of a matched-pair analysis. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. déc 2011;47(18):2729-34.
4. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 3 juill 1996;88(13):890-9.
5. 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. Disponible sur: <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/1f6f3e52-513c-40e7-bed3-44acafdd1bd6>
6. Laccourreye O, Werner A, Maldent J-B. Une histoire de la laryngectomie à travers les siècles. 12 oct 2010. Encyclopédie médico-chirurgicale.
7. Marandas P. Les cancers des VADS dans l'histoire. 26 avr 2011. Encyclopédie médico-chirurgicale.
8. Laccourreye H. Traitement chirurgical du cancer du larynx au cours du XX e siècle. 16 févr 2008 Encyclopédie médico-chirurgicale.
9. La radiothérapie. Disponible sur: <http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/applications-medicales/radiotherapie/Pages/La-radiotherapie.aspx>
10. Constable WC, White RL, El-Mahdi AM, Fitz-Hugh GS. Radiotherapeutic management of cancer of the glottis, University of Virginia, 1956-1971. The Laryngoscope. sept 1975;85(9):1494-503.
11. Ogura JH, Sessions DG, Spector GJ. Analysis of surgical therapy for epidermoid carcinoma of the laryngeal glottis. The Laryngoscope. sept 1975;85(9):1522-30.
12. Jesse RH. The evaluation of treatment of patients with extensive squamous cancer of the vocal cords. The Laryngoscope. sept 1975;85(9):1424-9.
13. Hawkins NV. The treatment of glottic carcinoma: an analysis of 800 cases. The Laryngoscope. sept 1975;85(9):1485-93.
14. Einhorn J. Nitrogen mustard: the origin of chemotherapy for cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. juill 1985;11(7):1375-8.
15. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 11 sept 2008;359(11):1116-27.

16. Peyrade F, Cupissol D, Geoffrois L, Rolland F, Borel C, Ciais C, et al. Systemic treatment and medical management of metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: review of the literature and proposal for management changes. *Oral Oncol.* juin 2013;49(6):482-91.
17. Choussy O, Elmakhoulfi K, Dehesdin D. Techniques chirurgicales de réhabilitation vocale après laryngectomie totale. *Encyclopédie médico-chirurgicale.*
18. Perry A, Casey E, Cotton S. Quality of life after total laryngectomy: functioning, psychological well-being and self-efficacy. *Int J Lang Commun Disord.* juill 2015;50(4):467-75.
19. Babin E, Sigston E, Hitier M, Dehesdin D, Marie JP, Choussy O. Quality of life in head and neck cancers patients: predictive factors, functional and psychosocial outcome. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* mars 2008;265(3):265-70.
20. 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.* 13 juin 1991;324(24):1685-90.
21. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2009;45(2):228-47.
22. Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, Virk SA, Palme CE, Riffat F. Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* janv 2017;43(1):42-51.
23. Tan HK, Giger R, Auperin A, Bourhis J, Janot F, Temam S. Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas - stratification for postsalvage survival. *Head Neck.* févr 2010;32(2):139-47.
24. Richey LM, Shores CG, George J, Lee S, Couch MJ, Sutton DK, et al. The effectiveness of salvage surgery after the failure of primary concomitant chemoradiation in head and neck cancer. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* janv 2007;136(1):98-103.
25. Lefebvre J-L, Ang KK, Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations--a consensus panel summary. *Head Neck.* avr 2009;31(4):429-41.
26. Ang KK. Larynx preservation clinical trial design: summary of key recommendations of a consensus panel. *The Oncologist.* 2010;15 Suppl 3:25-9.
27. Mattioli F, Bettini M, Molteni G, Piccinini A, Valoriani F, Gabriele S, et al. Analysis of risk factors for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy with particular focus on nutritional status. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc.* oct 2015;35(4):243-8.
28. Paydarfar JA, Birkmeyer NJ. Complications in head and neck surgery: a meta-analysis of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* janv 2006;132(1):67-72.

29. Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR, Brandão LG. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: systematic review of risk factors. *Head Neck*. nov 2015;37(11):1691-7.
30. Schneider AL, Deig CR, Prasad KG, Nelson BG, Mantravadi AV, Brigance JS, et al. Ability of the National Surgical Quality Improvement Program Risk Calculator to Predict Complications Following Total Laryngectomy. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. 1 oct 2016;142(10):972-9.
31. Goepfert RP, Hutcheson KA, Lewin JS, Desai NG, Zafereo ME, Hessel AC, et al. Complications, hospital length of stay, and readmission after total laryngectomy. *Cancer*. 27 déc 2016;
32. Leong SC, Kartha S-S, Kathan C, Sharp J, Mortimore S. Outcomes following total laryngectomy for squamous cell carcinoma: one centre experience. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. déc 2012;129(6):302-7.
33. Süslü N, Şefik Hoşal A. Early oral feeding after total laryngectomy: Outcome of 602 patients in one cancer center. *Auris Nasus Larynx*. oct 2016;43(5):546-50.
34. Dedivitis RA, Aires FT, Pfuetzenreiter EG, Castro M a. F, Guimarães AV. Stapler suture of the pharynx after total laryngectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc*. avr 2014;34(2):94-8.
35. Erdag MA, Arslanoglu S, Onal K, Songu M, Tuylu AO. Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy: multivariate analysis of risk factors. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. janv 2013;270(1):173-9.
36. Dirven R, Swinson BD, Gao K, Clark JR. The assessment of pharyngocutaneous fistula rate in patients treated primarily with definitive radiotherapy followed by salvage surgery of the larynx and hypopharynx. *The Laryngoscope*. sept 2009;119(9):1691-5.
37. Plan Cancer 2014-2019 - Ref : PLANKPNRT14 | Institut National Du Cancer. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>
38. Haute Autorité de Santé - ALD n° 30 - Cancer des voies aéro-digestives supérieures. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_892164/fr/ald-n-30-cancer-des-voies-aero-digestives-superieures
39. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. mai 2008;134(5):536-8.
40. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. juill 2002;128(7):751-8.
41. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 30 avr 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>

42. Benson EM, Hirata RM, Thompson CB, Ha PK, Fakhry C, Saunders JR, et al. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: a single-institution experience, 2001-2012. *Am J Otolaryngol.* févr 2015;36(1):24-31.
43. Nitassi S, Belayachi J, Chihab M, Rkain I, Benayad J, Benbouzid MA, et al. Evaluation of Post Laryngectomy Pharyngocutaneous Fistula risk Factors. *Iran J Otorhinolaryngol.* mars 2016;28(85):141-7.
44. Salih Aydin, MD,* Umit Taskin, MD,* Israfil Orhan, MD,† Bengül Altas, MD,* Sertuğ Sinan Ege, MD,* Kadir Yucebas, MD,* and Mehmet Faruk Oktay, MD*. The Impact of Pharyngeal Repair Time and Suture Frequency on the Development of Pharyngocutaneous Fistula After Total Laryngectomy. (*J Craniofac Surg* 2014;25: 775–779).
45. Patel UA, Moore BA, Wax M, Rosenthal E, Sweeny L, Militsakh ON, et al. Impact of pharyngeal closure technique on fistula after salvage laryngectomy. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* nov 2013;139(11):1156-62.
46. Gendreau-Lefèvre A-K, Audet N, Maltais S, Thuot F. Prophylactic pectoralis major muscle flap in prevention of pharyngocutaneous fistula in total laryngectomy after radiotherapy. *Head Neck.* sept 2015;37(9):1233-8.
47. Loaec E, Vaillant P-Y, Bonne L, Marianowski R. Negative-pressure wound therapy for the treatment of pharyngocutaneous fistula. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* déc 2014;131(6):351-5.
48. Fink DS, Peña S, Hanby D, Kunduk M, McWhorter AJ. Repair of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: A novel endoscopic approach. *Head Neck.* juill 2015;37(7):E81-84.
49. Basheeth N, O'Leary G, Khan H, Sheahan P. Oncologic outcomes of total laryngectomy: impact of margins and preoperative tracheostomy. *Head Neck.* juin 2015;37(6):862-9.
50. Roux M, Dassonville O, Ettaiche M, Chamorey E, Poissonnet G, Bozec A. Primary total laryngectomy and pharyngolaryngectomy in T4 pharyngolaryngeal cancers: Oncologic and functional results and prognostic factors. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 14 déc 2016;
51. Vandersteen C, Benezery K, Chamorey E, Ettaiche M, Dassonville O, Poissonnet G, et al. Contemporary therapeutic management of locally advanced hypopharyngeal cancer: oncologic and functional outcomes - a report on 100 cases. *Acta Otolaryngol (Stockh).* févr 2015;135(2):193-200.
52. Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E, EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2010;21 Suppl 5:v184-186.
53. Haerle SK, Strobel K, Hany TF, Sidler D, Stoeckli SJ. (18)F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* mars 2010;32(3):319-25.
54. Chu HR, Kim JH, Yoon DY, Hwang HS, Rho Y-S. Additional diagnostic value of (18)F-FDG PET-CT in detecting retropharyngeal nodal metastases. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* nov 2009;141(5):633-8.

55. Alvi A, Johnson JT. Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer. *Head Neck*. sept 1997;19(6):500-5.
56. León X, Quer M, Orús C, del Prado Venegas M, López M. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head Neck*. oct 2000;22(7):680-6.
57. Black RJ, Gluckman JL, Shumrick DA. Screening for distant metastases in head and neck cancer patients. *Aust N Z J Surg*. déc 1984;54(6):527-30.
58. Li X, Di B, Shang Y, Zhou Y, Cheng J, He Z. Clinicopathologic risk factors for distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. déc 2009;35(12):1348-53.
59. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Suárez C. Clinicopathologic analysis and predictive factors for distant metastases in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Head Neck*. juin 2012;34(6):771-5.
60. Winkvist E, Agbassi C, Meyers BM, Yoo J, Chan KKW, Head and Neck Disease Site Group. Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale*. 4 avr 2017;46(1):29.
61. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juill 2009;92(1):4-14.
62. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 1 avr 2009;101(7):498-506.

AUTEUR : DOGER DE SPEVILLE Eugène Expédie Emmanuel

Date de Soutenance : 12 juin 2017

Titre de la Thèse : Suites médico chirurgicales précoces et survie à 3 ans chez les patients traités par laryngectomie totale et pharyngolaryngectomie totale pour carcinome épidermoïde : une étude comparative de deux groupes pris en charge à plus de 6 ans d'intervalle.

Thèse - Médecine - Lille 2017

DES d'ORL et chirurgie cervico-faciale

Mots-clés : Laryngectomie totale, Pharyngolaryngectomie totale, suites opératoires précoces, fistule salivaire, cancer des VADS, survie globale, survie sans récurrence.

Résumé. Contexte : A l'ère de la préservation laryngée, la chirurgie mutilante type LT et PLT, reste indiquée dans les tumeurs avancées, associée à la radiothérapie elle constitue le traitement de référence. L'objectif était d'évaluer nos pratiques à plus de 6 ans d'intervalle entre deux cohortes de patients (2004-2005 *versus* 2012-2013) opérés d'une LT ou PLT pour un CE du larynx ou de l'hypopharynx.

Patients et méthodes : Les critères comparés entre les deux cohortes étaient la survenue de complications locales (fistule salivaire, abcès et hématome) et générales sévères, dans les trente jours post opératoires, ainsi que la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR) à 3 ans.

Résultats : Cent trente-sept patients ont été inclus, 73 en 2004-2005 et 64 en 2012-2013, dont 129 en chirurgie primaire et 8 en échec de protocole de PL. Les deux cohortes étaient comparables pour l'âge, le sexe, le score ASA, la proportion de LT/PLT, l'évidement ganglionnaire et le stade pTNM. Une différence significative était mise en évidence concernant la radio-chimiothérapie adjuvante 3% en 2004-2005 *versus* 34% en 2012-2013 ($p < 0,001$). La durée médiane d'hospitalisation passait de 16 jours en 2004-2005 à 14 jours en 2012-2013 ($p = 0,021$). Entre 2004-2005 et 2012-2013, la proportion de fistules cliniques passait de 24 à 19% ($p = 0,49$) et celle des abcès de 22 à 14% ($p = 0,22$), le taux d'hématome passait de 11% à 13% ($p = 0,80$). Le taux de complications générales sévères n'était pas significativement différent ($p = 1$). La SG à 3 ans s'améliorait en passant de 43% en 2004-2005 à 78% en 2012-2013 ($p < 0,0001$). La SSR à 3 ans passait de 55% à 74% ($p = 0,0256$) en rapport avec une diminution significative de la récurrence métastatique.

Conclusion : Pour certaines complications post opératoires précoces (fistule et abcès) il était observé une diminution non significative permettant une diminution de la durée d'hospitalisation. L'amélioration de la SG et de la SSR est en partie explicable par l'augmentation de la radiochimiothérapie adjuvante en 2012-2013 alors que les deux cohortes étaient comparables pour les autres données par ailleurs. Une meilleure sélection des patients en RCP, un plus large accès au TEP-Scanner ainsi qu'une optimisation de la prise en charge globale (nutrition) pourraient expliquer ces améliorations.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER

Assesseurs : Monsieur le Professeur Christophe VINCENT

Monsieur le Docteur Geoffrey MORTUAIRE

Monsieur le Docteur François MOUAWAD