

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

### THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
**(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 23 Octobre 2014 à Poitiers

par Monsieur Ludwig AIT SLIMANE

**Carcinome épidermoïde du pharyngo-larynx :**  
**Analyse des facteurs prédictifs des échecs de la préservation laryngée**

### Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Xavier Dufour

Membres : Monsieur le Professeur René-Jean Bensadoun  
Monsieur le Professeur Jean-Michel Goujon  
Monsieur le Professeur Jean-Marc Tourani

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Xavier Dufour

*Le Doyen,*

Année universitaire 2014 - 2015

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie – radiothérapie (**en disponibilité 1 an à compter de janvier 2014**)
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
12. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
13. DROUOT Xavier, physiologie
14. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
15. EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
16. FAURE Jean-Pierre, anatomie
17. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
18. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
19. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
20. GILBERT Brigitte, génétique
21. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
22. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
23. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
24. GUILLET Gérard, dermatologie
25. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
26. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
27. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
28. HERPIN Daniel, cardiologie
29. HOUETO Jean-Luc, neurologie
30. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
31. IRANI Jacques, urologie
32. JABER Mohamed, cytologie et histologie
33. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
34. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
35. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
36. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement 2 ans à compter de janvier 2014**)
37. KITZIS Alain, biologie cellulaire
38. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
39. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
40. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
41. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
42. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
43. MACCHI Laurent, hématologie
44. MARECHAUD Richard, médecine interne
45. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
46. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
47. MIGEOT Virginie, santé publique
48. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
49. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
50. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
51. NEAU Jean-Philippe, neurologie
52. ORIOT Denis, pédiatrie
53. PACCALIN Marc, gériatrie
54. PAQUEREAU Joël, physiologie
55. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
56. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
57. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
58. POURRAT Olivier, médecine interne
59. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
60. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
61. RICHER Jean-Pierre, anatomie
62. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

### **Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

### **Professeur des universités de médecine générale**

GOMES DA CUNHA José

### **Professeurs associés de médecine générale**

BINDER Philippe  
VALETTE Thierry

### **Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

BIRAULT François  
BOUSSAGEON Rémy  
FRECHE Bernard  
GIRARDEAU Stéphane  
GRANDCOLIN Stéphanie  
PARTHENAY Pascal  
VICTOR-CHAPLET Valérie

### **Enseignants d'Anglais**

DEBAIL Didier, professeur certifié  
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère

### **Professeurs émérites**

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

### **Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

# REMERCIEMENTS

*A mon maître et président du jury  
Monsieur le Professeur Xavier DUFOUR  
Professeur d'oto-rhino-laryngologie et chirurgie  
cervico-faciale*

*Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.  
Interne dans votre service, j'ai pu bénéficier de vos connaissances,  
apprécier votre rigueur médicale et vos qualités chirurgicales.  
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon  
respect.*

*A mon maître et juge  
Monsieur le Professeur René-Jean BENSADOUN  
Professeur de Cancérologie - Radiothérapie*

*Vous avez accepté de juger ce travail, c'est pour nous un honneur.  
Soyez-en remercié et veuillez croire en l'assurance de notre  
reconnaissance et de notre respect.*

*A mon maître et juge  
Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON  
Professeur d'Anatomie et cytologie pathologiques*

*Vous avez accepté de juger ce travail, c'est pour nous un honneur.  
Soyez-en remercié et veuillez croire en l'assurance de notre  
reconnaissance et de notre respect.*

*A mon maître et juge  
Monsieur le Professeur Jean-Marc TOURANI  
Professeur de cancérologie*

*Vous avez accepté de juger ce travail, c'est pour nous un honneur.  
Soyez-en remercié et veuillez croire en l'assurance de notre  
reconnaissance et de notre respect.*

*A Jean-Pascal LEBRETON  
Praticien hospitalier d'oto-rhino-laryngologie*

*Les deux semestres passés à tes côtés ont été d'une grande richesse tant  
sur le plan médical que chirurgical.  
Sois assuré de ma profonde gratitude et de toute mon amitié*

*A Hélène LEBRUN - LOSLIER  
Praticien hospitalier d'oto-rhino-laryngologie*

*Ta rigueur a été d'une grande inspiration pour ma pratique, depuis  
mon premier curage à tes côtés.  
Sois assurée de ma profonde gratitude et de toute mon amitié*

*A mes chefs et anciens chefs  
Catherine, Fouad, Anne-Laure, Vincent, Karim*

*A mes co-internes  
Bertrand, Camille, Justine, Louis, Denis, Vincent, Alice, Charles*

*Aux secrétaires, référentes administratives, IDE, IBODE, IADE, AS, ASH, référents logistiques et surveillants du H9D, du H2D et du bloc*

*Je dédie ce travail à mon père et mon frère, que j'aime fort même si je ne le montre pas souvent.*

*A Céline (ma ninette), que notre histoire dure l'éternité.*

*A mon Momo, mon PJ, mon Mathías, mon Greg, mes amis de toujours et pour toujours.*

*A ma bande d'Angoumoisins, Guillaume, Pédro, Rodrigue, Poussin, Camille, Gatoune et Armelle*

*à ma mère*

# **SOMMAIRE**

## **INTRODUCTION**

## **PATIENTS ET METHODE**

- 1) Patients**
- 2) Méthode**

## **DISCUSSION**

## **CONCLUSION**

# **INTRODUCTION**

Le larynx est un organe majeur des voies aéro-digestives supérieures (VADS). Il intervient dans les fonctions de phonation, de déglutition et de respiration, ce qui en fait un organe indispensable à la vie relationnelle (1).

Le larynx est situé médialement dans la partie supérieure de la région infra hyoïdienne médiane, en regard des vertèbres C4-C5-C6. Il s'ouvre en haut à la partie supérieure de l'hypopharynx et se poursuit en bas par la trachée cervicale. Le plan glottique correspond au plan des plis vocaux.

L'hypopharynx est une cavité en forme de U ouvert en avant, situé en arrière et latéralement par rapport au larynx. Il a une fonction digestive car relie l'oropharynx à l'œsophage cervical. Il débute au niveau du plan de l'os hyoïde, et présente une région médiane en regard des aryténoïdes et du cartilage cricoïde : la région rétro-crico-aryténoïdienne. Latéralement, formant une gouttière se dirigeant vers la bouche de l'œsophage, se trouvent les sinus piriformes. Chaque sinus piriforme est limité en haut par le pli pharyngo-épiglottique, et présente un versant interne et externe. Le mur pharyngo-laryngé correspond à l'ensemble comprenant région rétro-crico-aryténoïdienne et versant interne du sinus piriforme (2)(Annexe 1).

En France, en 2012, le cancer du larynx est le 10<sup>e</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme. Son incidence est estimée à 0,9% et son taux de mortalité est de 0,6%. Il reste plus fréquent chez l'homme même si l'incidence est en augmentation chez la femme.

L'incidence cumulée des cancers de l'hypopharynx, de la lèvre et de la bouche est de 3.2%.

Les cancers de l'hypopharynx représentent 10 à 15% des cancers des VADS (3).

Les cancers du larynx et de l'hypopharynx sont dus essentiellement à l'association de deux substances cancérigènes : tabac et alcool. Pour les cancers du larynx (glotte et sous-glotte), le tabac est prédominant.

La forme anatomo-pathologique la plus fréquente est le carcinome épidermoïde, plus ou moins différencié.

Les signes fonctionnels d'appel sont le plus souvent une dysphonie (localisations laryngées) ou une dysphagie (localisations pharyngées), ainsi que des douleurs pharyngo-laryngées ou des otalgies réflexes (4).

Ils s'accompagnent souvent d'adénopathies mais les tumeurs de l'hypopharynx sont les plus lymphophiles. Les métastases hématogènes (pulmonaires, osseuses, hépatiques, cérébrales) sont classiquement peu fréquentes. Il faut toujours rechercher un cancer associé : synchrone (surtout cancer de l'œsophage, du poumon ou autre cancer des VADS), mais aussi secondaire ou métachrone (plus de 20 % des patients feront un deuxième cancer des VADS et 10% un cancer bronchique).

Le bilan para-clinique pré-thérapeutique comprend :

- Une panendoscopie des VADS sous anesthésie générale avec palpation, réalisation de biopsies, d'un compte-rendu détaillé accompagné d'un schéma daté et/ou d'une photographie ou d'un enregistrement vidéo.

- Une exploration systématique de l'œsophage des patients atteints d'un cancer de l'hypopharynx et /ou présentant une intoxication alcoolique chronique. L'examen de référence recommandé est la vidéo-fibroscopie œsophagienne au tube souple en lumière blanche, avec biopsies ciblées de toutes les lésions muqueuses suspectes. On peut lui associer

une coloration vitale. L'œsophagoscopie au tube rigide avec optique, réalisée pendant la panendoscopie, est une alternative

- Une TDM cervico-thoracique : coupes cervicales avec manoeuvres dynamiques et injection optimisée pour l'évaluation loco-régionale des cancers du larynx et de l'hypopharynx, et clichés thoraciques pour rechercher une localisation thoracique secondaire ou primitive synchrone

- Une TEP-FDG/TDM en cas de :

- \* tumeurs à haut risque métastatique : en particulier  $\geq$  N2b, adénopathie secteurs IV et V.

- \* images thoraciques douteuses sur la TDM (5)

Au terme du bilan, la tumeur est stadifiée selon la classification TNM internationale (UICC) (Annexe 2).

Le traitement des cancers avancés de l'hypopharynx et du larynx a longtemps consisté en une chirurgie radicale de type (pharyngo-) laryngectomie totale, dont la première fut réalisée par Billroth en 1873 (6). Afin de préserver la voix des patients et limiter les séquelles fonctionnelles, les chirurgies partielles ouvertes, horizontales ou verticales, sont ensuite apparues à partir des années 1960, développées par Piquet en France (7)(8). Enfin, les chirurgies transorales au laser CO<sub>2</sub> se sont développées à partir des années 1970, initialement indiquées pour les stades tumoraux précoces, puis pour des stades plus avancés depuis ces 10 dernières années avec l'avènement de la chirurgie robot-assistée.

La radiothérapie externe exclusive a été introduite dans les années 1950 pour le traitement des cancers à un stade précoce.

L'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie, rendue possible par le développement des agents antinéoplasiques (9)(10), était devenu le traitement de référence

aux Etats-Unis des cancers avancés du pharyngo-larynx, après une première étude « vétérans » en 1994, la VA Study (11). Plusieurs essais se sont succédés afin d'établir la séquence chimiothérapie – radiothérapie la plus efficace. Une deuxième étude américaine réalisée en 2003, RTOG 91-11, a introduit le concept de chimiothérapie d'induction (CTI) avant une radiothérapie devant une réponse tumorale satisfaisante. En effet, cette étude montrait un taux de « survie sans laryngectomie » similaire avec une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie, par rapport à une radio-chimiothérapie concomitante, au prix d'une toxicité moindre (12).

Plus récemment, les essais ont eu pour but d'améliorer l'efficacité de la chimiothérapie, dont l'essai GORTEC 2000-01, essai de phase III ayant débuté en 2001, comparant la trithérapie TPF (docétaxel+ cisplatine + 5-FU ) versus l'association PF (cisplatine + 5-FU) en chimiothérapie d'induction chez des patients atteints de carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx localement avancé (relevant d'une (pharyngo-) laryngectomie totale), et qui montrait une supériorité de la trithérapie TPF (13) (14) . L'essai TAX 324 montrait la supériorité de la trithérapie TPF sur l'association PF, avant une radio-chimiothérapie concomitante (15).

Ces protocoles étaient initialement réservés au traitement des cancers laryngés jusqu'à l'étude EORTC 24891, qui a permis d'étendre l'indication aux cancers de l'hypopharynx (16) (17).

L'objectif initial des protocoles était de conserver un larynx sur le plan anatomique. Cette définition de « préservation » a évolué puisqu'il s'agit maintenant de conserver un larynx sur le plan anatomique et fonctionnel. Un nouvel objectif a donc été ajouté : la survie « avec larynx fonctionnel », c'est-à-dire sans dysfonctionnement laryngo-pharyngo-oesophagien . Il est défini par l'absence de survenue de l'un des évènements suivants à partir du moment du

diagnostic : décès, chirurgie radicale, nécessité d'une trachéotomie pendant plus de deux ans, nécessité d'une alimentation entérale pendant plus de deux ans (18).

Actuellement, la stratégie de préservation laryngée comprend une polychimiothérapie d'induction par TPF, suivie d'une radiothérapie en cas de bonne réponse tumorale à l'induction (c'est-à-dire une fonte tumorale supérieure à 80% et une remobilisation laryngée). Dans certains centres, même si aucune étude n'a prouvé de supériorité thérapeutique, la radiothérapie est associée à une chimiothérapie ou une biothérapie concomitante. Ainsi l'essai GORTEC-GETTEC TREMPLIN est un essai de phase II randomisé comparant depuis 2006 2 radiochimiothérapies, par cisplatine ou par cétuximab, faisant suite à une polychimiothérapie d'induction par TPF, chez des patients ayant un carcinome de l'hypopharynx ou du larynx localement avancé. La toxicité était nettement moindre dans le bras cétuximab (19).

En Europe, les protocoles de préservation laryngée, représentés par 2 cures de chimiothérapie d'induction par TPF, sont proposés en première intention aux patients atteints d'un cancer localement avancé du larynx ou de l'hypopharynx, sans envahissement cartilagineux thyroïdien et/ou cricoïdien important, mais non accessible à une chirurgie partielle, sous réserve de l'absence de contre-indication à la chimiothérapie.

L'objectif principal de cette étude était de rechercher des facteurs prédictifs d'échec de la chimiothérapie d'induction au cours des stratégies de préservation laryngée. Les objectifs secondaires étaient de rechercher des facteurs prédictifs d'échec des protocoles de préservation, et d'évaluer l'efficacité de ces protocoles sur le contrôle loco-régional de la maladie et la préservation de la fonction pharyngo-laryngée.

# **PATIENTS ET METHODE**

## **1) Patients :**

Une étude rétrospective monocentrique a été réalisée dans le service d'ORL et Chirurgie cervico-faciale du CHU de Poitiers entre Janvier 2004 et Décembre 2011.

Les patients ayant eu un carcinome épidermoïde du larynx et/ou de l'hypopharynx, et traités par protocole de préservation laryngée, ont été inclus. La recherche des dossiers a été réalisée à partir du codage informatique (C32, C32.8, C32.9, C13, C13.8, C13.9) de la classification internationale des maladies (CIM-10, mise à jour 2011).

Les critères d'exclusion étaient : les patients traités dans un autre centre, les patients perdus de vue et les patients décédés avant la fin du traitement.

## **2) Méthode:**

Pour tous les patients inclus, les éléments suivants ont été relevés : âge, stade OMS, poids, taille, IMC, albuminémie, comorbidités, intoxication tabagique, intoxication éthylique, symptomatologie clinique inaugurale, site tumoral, mobilité laryngée initiale, stade TNM après bilan radio-clinique (panendoscopie des VADS, TDM cervico-thoracique et TEP-FDG/TDM), caractéristiques anatomo-pathologiques de la tumeur après prélèvements biopsiques et présence éventuelle d'une trachéotomie avant le début du traitement.

La chimiothérapie d'induction a été réalisée après décision en réunion de concertation pluridisciplinaire, et comprenait une association de :

- Soit PF : Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> administré à J1 de chaque cure en perfusion d'une heure suivie du 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/j administré en perfusion continue de J1 à J5

- Soit TPF : Docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administré à J1 de chaque cure, toutes les 3 semaines, par perfusion intra-veineuse d'une heure, suivie du cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> administré à J1 par perfusion d'une heure, suivie du 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup>/j administré en perfusion continue de J1 à J5.

Après 2 cures, une nouvelle évaluation était réalisée avec analyse de la réponse tumorale et ganglionnaire :

- une réponse complète était définie par une fonte tumorale supérieure ou égale à 80% et une remobilisation laryngée franche

- une réponse partielle était définie par une fonte tumorale supérieure ou égale à 80%, mais une absence de remobilisation franche dans le cas des larynx hypomobiles initialement ou une remobilisation partielle dans le cas des larynx fixés initialement.

- une réponse insuffisante était définie par une fonte tumorale inférieure à 80%, l'absence de réponse tumorale ou l'absence de remobilisation laryngée

Si une réponse insuffisante était observée, le patient était pris en charge par chirurgie radicale ((pharyngo-) laryngectomie totale associée à un évidement ganglionnaire uni- ou bilatéral) suivie d'une radiothérapie adjuvante éventuellement associée une chimiothérapie concomitante selon les résultats anatomo-pathologiques définitifs (en présence de rupture capsulaire ganglionnaire ou embolies lymphatiques, vasculaires, nerveux).

Si une réponse complète ou partielle était observée, une 3<sup>e</sup> cure de chimiothérapie était réalisée, suivie d'une radiothérapie éventuellement associée à une chimiothérapie (PF) ou biothérapie (cétuximab) concomitante.

Par la suite, les éléments suivants ont été analysés:

- La recherche de facteurs prédictifs de réponse tumorale insuffisante
- La survenue d'une poursuite évolutive ou récidive, et son délai en mois par rapport à la fin du protocole
- La survenue d'une poursuite évolutive ou récidive, loco-régionale ou à distance chez les patients ayant été traité par chirurgie radicale
- La durée de préservation d'un larynx fonctionnel, en mois, par rapport à la date du diagnostic (c'est-à-dire sans récidive tumorale, sans chirurgie de rattrapage, sans décès, ou sans la nécessité d'une alimentation entérale ou d'une trachéotomie pendant plus de deux ans) et la durée de survie sans maladie.

### Analyse statistique

Concernant les patients qui ont toujours un larynx fonctionnel, le recul maximal a été calculé par rapport à la date du 31/12/2013.

L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel Statview (USA), SAS Institute Inc, version 5.0.

Des régressions logistiques ont été effectuées pour rechercher des facteurs prédictifs d'échec de la chimiothérapie d'induction, ainsi que de poursuite évolutive dans les suites du protocole de préservation laryngée. Une valeur de  $p$  inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative. L'analyse de survie a été réalisée selon la méthode de Kaplan – Meier.

# **RESULTATS**

Entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2004 et le 31 Décembre 2011, 39 patients ont été inclus comprenant 31 hommes et 8 femmes. Ils étaient âgés de 42 à 76 ans (âge moyen = 58 ans).

Deux patients ont été exclus en raison d'un décès précoce en cours de traitement et d'une prise en charge thérapeutique dans un autre centre hospitalier.

Les comorbidités les plus fréquentes étaient : broncho-pneumopathie chronique obstructive (n=9), hypertension artérielle (n=9), diabète de type 2 (n=3) et l'arythmie cardiaque (n=2).

Un tabagisme chronique concernait 34 patients, avec une consommation moyenne de 39 paquets-années. Un éthyisme chronique était présent chez 27 patients. Une intoxication mixte concernait 24 patients.

Les symptômes pré-thérapeutiques les plus fréquents étaient la dysphagie (n=11) en cas de cancer hypopharyngé, la dysphonie (n=10) en cas de cancer laryngé, et les douleurs pharyngées (n=10) pour les 2 localisations.

La répartition des patients selon le site tumoral était :

- Larynx (n=12) avec 2 sous-localisations :
  - Etage sus-glottique (SG) : n=9
  - Etage glottique (GL) : n=3
- Hypopharynx (n=25) avec 2 sous-localisations :
  - Atteinte du mur pharyngo-laryngé (MPL) : n=24
  - Versant externe seul (VE) : n=1

La répartition des patients selon le stade tumoral TNM initial était variable selon la localisation tumorale :

- Larynx sus-glottique (SG) (n=9) : il s'agissait essentiellement de tumeurs classées T3 N2

(Tableau I)

*Tableau I : Répartition des stades initiaux des cancers du larynx sus-glottique (SG) :*

Stade	T1	T2	T3	T4	
N0	0	0	2	0	2
N1	0	0	0	0	0
N2	0	2	4	0	6
N3	0	0	1	0	1
	0	2	7	0	9

- Larynx glottique (GL) (n=3) : un patient classé T2N0M0 et 2 patients classés T3N0M0

- Hypopharynx avec atteinte du mur pharyngo-laryngé (MPL) (n=24) : il s'agissait essentiellement de tumeurs classées T3, N0-N1 et N2 (Tableau II)

*Tableau II : Répartition des stades initiaux des cancers de l'hypopharynx avec atteinte du mur pharyngo-laryngé (MPL) :*

Stade	T1	T2	T3	T4	
N0	0	1	6	1	<b>8</b>
N1	0	0	8	0	<b>8</b>
N2	0	0	7	0	<b>7</b>
N3	0	1	0	0	<b>1</b>
	0	2	<b>21</b>	1	<b>24</b>

- Versant externe du sinus piriforme (VE) (n=1) : un patient était classé T2N2cM0.

La mobilité laryngée pré-thérapeutique était variable en fonction de la localisation tumorale (Tableau III) :

Tableau III : Répartition de la mobilité laryngée pré-thérapeutique selon

le site tumoral

	<b>Mobilité normale</b>	<b>Hypomobilité</b>	<b>Immobilité</b>
SG	5	3	1
GL	1	0	2
MPL	3	4	17
VE	1	0	0
<b>Total</b>	10	7	20

SG=supra-glottique GL=glottique MPL=mur pharyngo-laryngé VE=versant externe

Une lyse cartilagineuse thyroïdienne, cricoïdienne et/ou aryténoïdienne était décrite sur le bilan tomodensitométrique initial chez 7 patients. Il s'agissait des localisations tumorales suivantes :

- GL: n=2
- MPL : n=5

Les résultats anatomo-pathologiques obtenus sur les prélèvements biopsiques ont conclu à la présence de carcinome épidermoïde (CE). Leurs degrés de différenciation en fonction du site tumoral étaient les suivants (données manquantes pour 11 patients) (Tableau IV) :

Tableau IV : Caractéristiques anatomo-pathologiques selon le site

tumoral

	<b>CE bien différencié</b>	<b>CE moyennement différencié</b>	<b>CE peu différencié</b>	<b>Total</b>
SG	3	1	0	4
GL	1	1	0	2
MPL	7	11	1	19
VE	0	0	1	1
Total	11	<b>13</b>	2	26*

\*Données manquantes pour 11 patients

Aucune trachéotomie n'a été réalisée avant le début du traitement.

Les drogues de chimiothérapie ont été administrées selon 2 protocoles différents :

- PF = cisplatine + 5-FU (n=17) :

SG : n=6

GL : n=0

MPL : n=11

VE : n=0

- TPF = Docétaxel + cisplatine + 5-FU (n=14) :

SG : n=2

GL : n=3

MPL : n=8

VE : n=1

Les données étaient manquantes pour 6 patients (5 cancers MPL et 1 cancer SG)

L'efficacité de la chimiothérapie d'induction sur le volume tumoral après deux cycles était variable selon la localisation et le stade tumoraux :

- Larynx sus-glottique (Tableau V) :

Tableau V : Réponse tumorale dans le cas des cancers du larynx sus-glottique (SG)

	T2 (n=2)	T3 (n=7)	Total (n=9)
Réponse complète	1 (50%)	5 (71,4%)	<b>6 (66,6%)</b>
Réponse partielle	0	0	0
Réponse insuffisante	1 (50%)	2 (28,6%)	3 (33,3%)

- Larynx glottique (Tableau VI) :

Tableau VI : Réponse tumorale dans le cas des cancers du larynx glottique (GL)

	T2 (n=1)	T3 (n=2)	Total (n=3)
Réponse complète	1 (100%)	2 (100%)	<b>3 (100%)</b>

- Hypopharynx avec atteinte du MPL (Tableau VII) :

Tableau VII : Réponse tumorale dans le cas des cancers de l'hypopharynx avec atteinte du mur pharyngo-laryngé (MPL)

	T2 (n=2)	T3 (n=21)	T4 (n=1)	Total (n=24)
Réponse complète	2 (100%)	11 (52,4%)	1 (100%)	<b>14</b> (58,3)
Réponse partielle	0	1 (4,8%)	0	1 (4,2%)
Réponse insuffisante	0	9 (42,9%)	0	9 (37,5%)

- Versant externe du sinus piriforme (VE) : La réponse tumorale a été complète pour cette tumeur classée T2.

La corrélation entre le site tumoral et l'efficacité de la chimiothérapie d'induction (CTI) est relatée dans le tableau VIII, celle entre la mobilité laryngée pré-thérapeutique et l'efficacité de la chimiothérapie d'induction est relatée dans le tableau IX, celle entre les caractéristiques anatomo-pathologiques et la réponse tumorale dans le tableau X, et celle entre le protocole de chimiothérapie d'induction et la réponse tumorale dans le tableau XI.

Tableau VIII : Corrélation entre le site tumoral et l'absence de réponse tumorale après chimiothérapie d'induction:

Le nombre de patient n'ayant pas ou peu répondu à la CTI était plus important dans le groupe « hypopharynx avec atteinte du mur pharyngo-laryngé (MPL) » :

	Nombre de patients	Réponse insuffisante (%)	Valeur du $p$
<b>Site tumoral</b>			
<b>LARYNX</b>	12	3 (25)	
SG	9	3 (33,3)	
GL	3	0	
<b>HYPOPHARYNX</b>	25	9 (36)	
MPL	24	9 (37,5)	0.82
VE	1	0	
<b>Total</b>	37	12 (32,4)	

Tableau IX : Corrélation entre la mobilité laryngée pré-thérapeutique et l'absence de réponse à la chimiothérapie d'induction:

Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe « mobilité laryngée normale » et le groupe « mobilité laryngée pathologique » :

	<b>Nombre de patients</b>	<b>Réponse insuffisante (%)</b>	<b>Valeur du <math>p</math></b>
<b>Mobilité laryngée</b>			
<b>Normale</b>	10	3 (30)	
<b>Pathologique</b>	27	<b>9 (33,3)</b>	<b>0,85</b>
<b>Total</b>	37	12 (32,4)	

Tableau X : Corrélation entre les caractéristiques anatomo-pathologiques et l'absence de réponse à la chimiothérapie d'induction:

L'absence de réponse à la CTI était plus fréquente en cas de carcinome épidermoïde bien différencié :

	Nombre de patients	Réponse insuffisante (%)	Valeur du <i>p</i>
<b>Niveau de différenciation tumorale</b>			
Bien différencié	11	6 (54,5)	0,053
Moyennement différencié	13	2 (15,4)	
Peu différencié	2	0 (0)	
<b>Total</b>	<b>26*</b>	<b>8</b>	

\*Données manquantes pour 11 patients

Tableau X I: Corrélation entre le protocole de chimiothérapie et l'absence de réponse à la chimiothérapie d'induction:

Le nombre de patients non-répondeurs à la CTI était plus important dans le groupe PF :

Protocole de CTI	Nombre de patients	Réponse insuffisante (%)	Valeur du $p$
PF	17	5 (29,4)	0,61
TPF	14	3 (21,4)	
<b>Total</b>	<b>31**</b>	<b>8</b>	

\*\*Données manquantes pour 6 patients (5 cancers MPL et 1 cancer SG)

Concernant les 7 patients pour lesquels une lyse cartilagineuse était décrite à la TDM cervicale initiale, une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction a été observée chez 4 patients (57,1%), tous atteints d'un cancer MPL.

Pour tous les cas où la réponse tumorale a été considérée comme insuffisante lors de la réévaluation clinique après la deuxième cure de chimiothérapie d'induction (n=12), à l'exception d'un patient atteint d'une tumeur supra-glottique classée T2 qui refusait la chirurgie (traité par radiothérapie associée au cétuximab), une chirurgie radicale de rattrapage a été réalisée (n=11).

Le protocole de préservation laryngée a donc été réalisé en totalité chez 26 patients (groupe « PRESERVATION »).

La dose moyenne d'irradiation reçue par le groupe « PRESERVATION », au niveau du site tumoral, était de 69.7 grays (66 - 70). La radiothérapie a été délivrée sur 7 semaines chez la quasi-totalité des patients. Une radiothérapie exclusive a été réalisée chez 13 patients (50%)

La radiothérapie était associée à une chimiothérapie ou une biothérapie concomitante chez les 13 autres, selon 2 protocoles :

- Association 5-FU + cisplatine (n=7) :

SG : n=2

GL : n=1

MPL : n=4

- Cétuximab (n=6) :

SG : n=2

GL : n=1

MPL : n=2

VE : n=1

Dans le groupe « PRESERVATION », une poursuite évolutive (ou récidive) locale et/ou régionale est survenue chez 13 patients, atteints de cancer SG ou MPL (Tableau XII) :

*Tableau XII : Taux de poursuite évolutive ou récidive dans le groupe « PRESERVATION » selon la localisation*

Localisation	Nombre de patients	Poursuite dans les 6 mois (%)	Récidive après 6 mois (%)
<b>LARYNX</b>	10		4 (40)
SG	7	2 (28,55)	2 (28,55)
GL	3	0	4 (57,1)
<b>HYPOPHARYNX</b>	16		9 (56,2)
MPL	15	3 (20)	6 (40)
VE	1	0	9 (60)
<b>TOTAL</b>	26	5 (19,2)	8 (30,8)
			<b>13 (50)</b>

Le taux de poursuite évolutive (ou récidive) était variable selon le statut ganglionnaire initial (Tableau XIII), les caractéristiques anatomo-pathologiques (Tableau XIV) et le protocole utilisé (Tableau XV) :

*Tableau XIII : Corrélation entre la survenue d'une poursuite évolutive ou récidive dans le groupe « PRESERVATION » et le statut ganglionnaire initial*

	Nombre de patients	Poursuite ou récidive (%)	Valeur du p
<b>Statut ganglionnaire</b>			
<b>N0</b>	12	4 (33,3)	
<b>N+</b>	14	<b>9 (64,3)</b>	<b>0,122</b>
<b>N1</b>	4	3 (75)	
<b>N2a et b</b>	4	2 (50)	
<b>N2c</b>	4	2 (50)	
<b>N3</b>	2	2 (100)	
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>13 (50)</b>	

*Tableau XIV : Corrélation entre la survenue d'une poursuite évolutive ou récidive dans le groupe « PRESERVATION » et les caractéristiques anatomopathologiques*

	Nombre de patients	Poursuite ou récidive (%)	Valeur du <i>p</i>
<b>Niveau de différenciation tumorale</b>			
Bien différencié	6	2 (33,3)	0,407
Moyennement différencié	11	6 (54,5)	
Peu différencié	2	0	
<b>Total</b>	19*	8	

\*Données manquantes pour 7 patients

Tableau XV: Corrélation entre la survenue d'une poursuite évolutive ou récidive dans le groupe « PRESERVATION » et le protocole utilisé après chimiothérapie d'induction

	Nombre de patients	Poursuite ou récidive (%)	Valeur du <i>p</i>
<b>Protocole après CTI</b>			
<b>Radiothérapie exclusive</b>	<b>13</b>	<b>9 (69,2)</b>	<i>0,035</i>
CTI par PF	7	5 (71,4)	
CTI par TPF	4	2 (50)	
Données manquantes	2	2	
<b>Radiothérapie + 5-FU et Cisplatine</b>	<b>7</b>	<b>1 (14,3)</b>	
CTI par PF	2	0 (0)	
CTI par TPF	5	1 (20)	
<b>Radiothérapie + Cétuximab</b>	<b>6</b>	<b>3 (50)</b>	
CTI par PF	4	3 (75)	
CTI par TPF	2	0 (0)	
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>13 (50)</b>	

Une poursuite évolutive (ou récidive) était survenue chez 61,5% des patients ayant reçu une CTI par PF et 27,3% des patients ayant reçu une CTI par TPF ( $p=0,074$ ).

Le délai moyen de poursuite évolutive (ou récidive) pour le groupe « PRESERVATION » était de 12 mois, avec une médiane de 10 mois :

- SG : 7,5 mois (4 – 12)
- MPL : 14,4 mois (5 – 40)

Les décisions thérapeutiques ont alors été les suivantes :

- chirurgie radicale de rattrapage associée à un évidement ganglionnaire, n=4 patients
- évidement ganglionnaire de rattrapage seul, n=2 patients
- traitement médical par chimiothérapie, n=1
- prise en charge palliative, n=6

Tous ces patients sont décédés (n=13).

Parmi les 13 patients en rémission, trois sont décédés d'une cause extra-ORL (adénocarcinome bronchique, hépatopathie chronique éthylique, mort naturelle).

Une chirurgie radicale (laryngectomie totale ou pharyngo-laryngectomie totale, associée à un évidement ganglionnaire uni- ou bilatéral) a été réalisée chez 11 patients non répondeurs à la chimiothérapie d'induction (groupe « CHIRURGIE »).

Il s'agissait exclusivement de patients atteints de cancers SG (n=2) ou MPL (n=9). Le délai moyen de réalisation de la chirurgie de rattrapage, à partir de la date de l'endoscopie de réévaluation, était de 1,8 mois (1 - 3).

Pour tous ces patients, une radiothérapie adjuvante éventuellement associée à une chimiothérapie a été réalisée.

Au cours du suivi post-thérapeutique, 2 patients ayant un cancer MPL ont été perdus de vue et 1 patient atteint également d'un cancer MPL est décédé dans le mois qui suivait.

Parmi les 8 patients suivis en post-thérapeutique, une poursuite évolutive (ou récurrence) locale et/ou régionale est survenue chez 4 patients (50%) (Tableau XVI).

Tableau XVI : Taux de poursuite évolutive ou récurrence dans le groupe  
« CHIRURGIE » selon la localisation

	<b>Nombre de patients</b>	<b>Poursuite dans les 6 mois (%)</b>	<b>Récurrence après 6 mois (%)</b>
<b>Localisation</b>			
<b>SG</b>	2	0	<b>1 (50)</b>
<b>MPL</b>	6	<b>2 (33,3)</b>	1 (16,6)
<b>Total</b>	8	2 (25)	2 (25) <b>4 (50)</b>

Le délai moyen de poursuite évolutive ou récurrence pour le groupe « CHIRURGIE » a été de 5,5 mois (2 – 7), avec une médiane de 6,5 mois.

L'évolution a été marquée par l'apparition de métastases pulmonaires chez 3 autres patients :

- 2 cancers MPL classés T3N1 et T3N2b
- 1 cancer SG classé T2N2c

Le délai moyen de survenue de ces métastases au cours de la surveillance a été de 11 mois.

Tous les patients en poursuite évolutive (ou récurrence) sont décédés.

Un seul patient est en rémission complète et toujours en vie.

La durée de préservation d'un larynx fonctionnel était variable selon le site tumoral (tableaux XVII et XVIII):

*Tableau XVII : Taux de larynx fonctionnels selon le site tumoral à 6 mois, 12 mois et 2 ans pour tous les patients de l'étude*

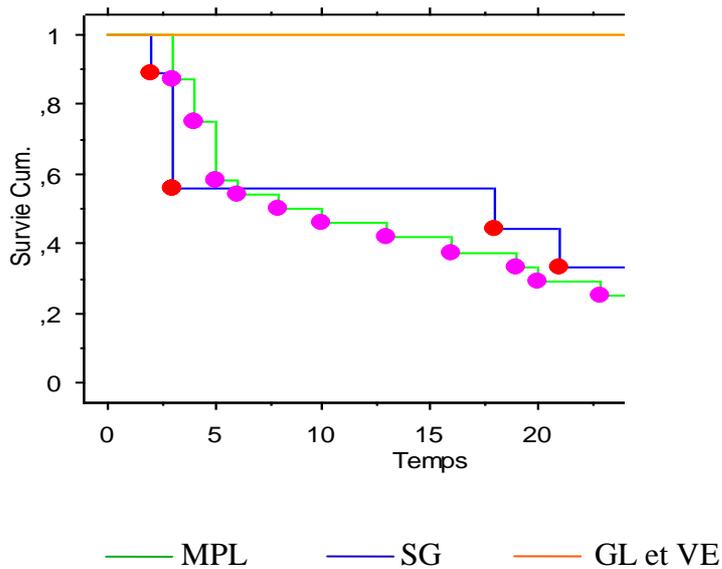
	Nombre de patients	Larynx fonctionnel à 6 mois (%)	Larynx fonctionnel à 12 mois (%)	Larynx fonctionnel à 24 mois (%)
<b>Localisation</b>				
<b>SG</b>	9	5 (55,5)	5 (55,5)	3 (33,3)
<b>GL</b>	3	3 (100)	3 (100)	3 (100)
<b>MPL</b>	24	14 (58,3)	11 (45,8)	6 (25)
<b>VE</b>	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<b>Total</b>	37	23 (62,2)	20 (54)	13 (35,1)

*Tableau XVIII : Taux de larynx fonctionnels selon le site tumoral à 6 mois, 12 mois et 2 ans concernant le groupe « PRESERVATION »*

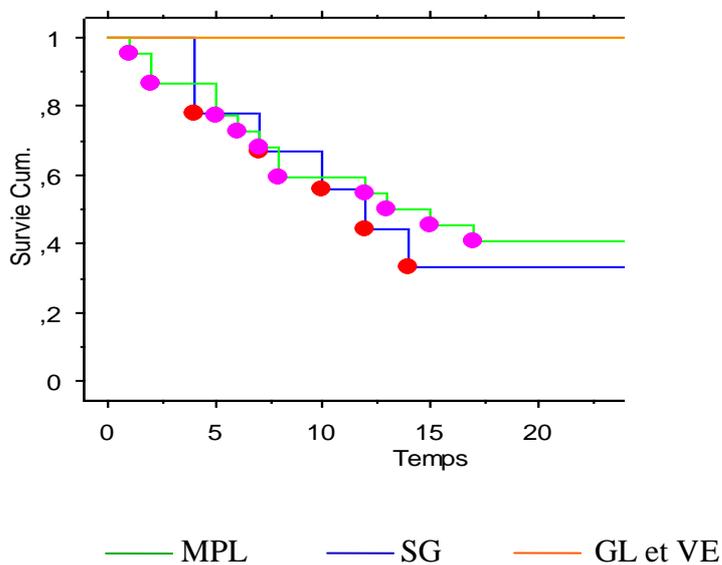
	Nombre de patients	Larynx fonctionnel à 6 mois (%)	Larynx fonctionnel à 12 mois (%)	Larynx fonctionnel à 24 mois (%)
<b>Localisation</b>				
<b>SG</b>	7	5 (71,4)	<b>5 (71,4)</b>	<b>3 (42,8)</b>
<b>GL</b>	3	3 (100)	3 (100)	3 (100)
<b>MPL</b>	15	<b>13 (86,6)</b>	11 (73,3)	6 (40)
<b>VE</b>	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<b>Total</b>	26	22 (84,6)	20 (76,9)	13 (50)

La survie « avec larynx fonctionnel » et la survie « sans maladie » était variable en fonction de la localisation et du groupe de patients (figures 1 à 4) :

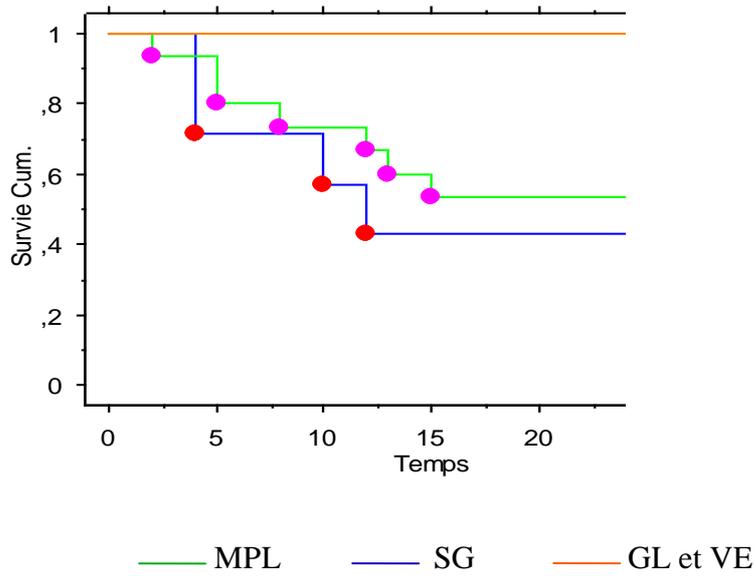
**Figure 1** : Courbe de survie « avec larynx fonctionnel » :



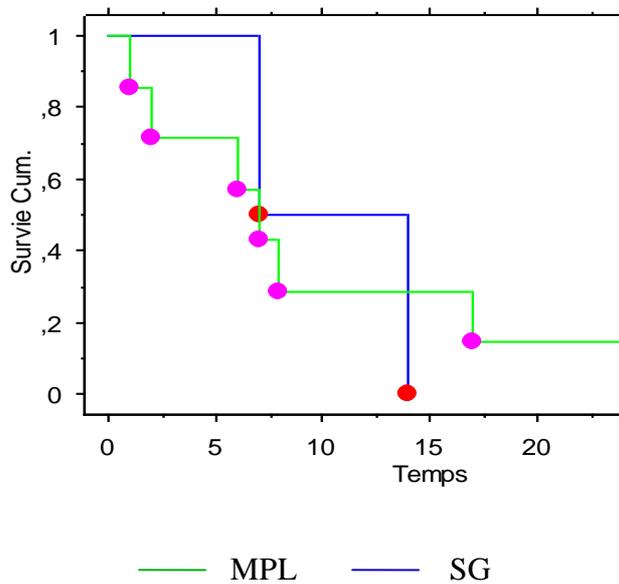
**Figure 2** : Courbe de « survie sans maladie »:



**Figure 3 :** Courbe de « survie sans maladie » pour le groupe « PRESERVATION »:



**Figure 4 :** Courbe de « survie sans maladie » pour le groupe « CHIRURGIE »:



## **DISCUSSION**

L'originalité de cette étude réside dans la recherche de facteurs prédictifs d'échec de la chimiothérapie d'induction au cours des protocoles de préservation laryngée. L'identification de tels facteurs permettrait de cibler les patients à risque de mauvaise réponse au décours des 2 premiers cycles de chimiothérapie d'induction (CTI), afin de nous orienter dans le choix des examens cliniques ou para-cliniques de réévaluation tumorale à réaliser : examen nasofibroscopique en consultation seule, ou associée à une panendoscopie des VADS sous anesthésie générale ? TDM cervicale avec injection seule, ou associée à la réalisation d'une IRM cervicale ?

Le but de notre étude était d'évaluer et de comparer l'efficacité de ces protocoles en fonction des localisations tumorales laryngée ou hypopharyngée, et de leurs sous-localisations (étage glottique ou étage sus-glottique pour le larynx, versant externe du sinus piriforme ou mur pharyngo-laryngé pour l'hypopharynx).

Dans notre étude, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les différentes localisations tumorales concernant la réponse à la CTI. Cependant, une atteinte de l'étage laryngé sus-glottique ou une atteinte du mur pharyngo-laryngé au niveau hypopharyngé, étaient plus fréquemment associées à une réponse insuffisante, avec des taux de 33,3% et 37,5% respectivement. Dans l'étude de Lefebvre J-L. *et al.* qui comparait l'efficacité des protocoles de préservation laryngée (chimiothérapie d'induction par PF puis radiothérapie exclusive) par rapport au traitement chirurgical conventionnel (chirurgie radicale puis radiothérapie adjuvante), le taux de mauvaise réponse à la chimiothérapie

d'induction dans le cas de cancers de l'hypopharynx était superposable, avec un taux de 35% (17).

La mobilité laryngée pré-thérapeutique ne semblait pas influencer sur la réponse à la chimiothérapie d'induction.

La suspicion de lyse cartilagineuse tumorale visible au scanner était associée à un taux de réponse insuffisante relativement élevé. Une mauvaise réponse a été observée chez plus de la moitié des patients chez lesquels une lyse cricoïdienne et/ou thyroïdienne était décrite sur la TDM cervicale initiale. Ceci est corroboré par l'étude de Chen AY *et al.* qui comparait la survie à 5 ans chez 7019 patients atteints de cancers du larynx de stades avancés en cas de traitement par laryngectomie totale, radiothérapie seule ou l'association radiothérapie-chimiothérapie. Le taux de survie était moins bon en cas de traitement par l'association chimiothérapie-radiothérapie des cancers du larynx classés T4 (c'est-à-dire avec lyse cartilagineuse) par rapport à un traitement par chirurgie radicale, alors qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les cancers classés T3 (20).

Toutefois, il faut rester prudent concernant les descriptions scanographiques de lyse cartilagineuse laryngée, en raison d'une valeur prédictive positive relativement mauvaise de la TDM (21).

L'évaluation de la chimio-sensibilité, en fonction du niveau de différenciation cellulaire tumoral déterminé après examen histopathologique sur les prélèvements biopsiques, a permis d'objectiver un taux de réponse insuffisante plus important en cas de carcinome épidermoïde bien différencié ( $p=0,053$ ). De plus, l'efficacité de la CTI était inversement corrélée au niveau de différenciation cellulaire. Sur le plan pharmacologique, les agents anti-néoplasiques utilisés ont un effet cytotoxique s'exprimant essentiellement sur les cellules en prolifération. Généralement, plus une cellule tumorale est différenciée moins la vitesse de prolifération est élevée (22). Ces caractéristiques peuvent expliquer en partie ces résultats.

Dans la littérature, d'autres facteurs pronostics histopathologiques de bonne réponse à la chimiothérapie d'induction ont été recherchés. L'étude menée par Bradford CR *et al.* objectivait une meilleure chimio-sensibilité concernant les tumeurs laryngées exprimant peu, à l'examen cytologique, la protéine BAK (23) (protéine cytoplasmique pro-apoptotique régulée par p53, se polymérisant et formant un complexe p53-bak une fois activée (24)). Une autre étude menée par Rueda A *et al.* observait une meilleur réponse à la chimiothérapie d'induction en cas d'expression immunohistochimique tumorale du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF (25).

Dans notre étude, 2 protocoles de CTI ont été utilisés : l'association PF (cisplatine + 5-FU) et l'association TPF (docétaxel + cisplatine + 5-FU). Nous avons observé un taux de réponse tumorale insuffisante supérieur avec le protocole PF (29,4% versus 21,4%), sans qu'il n'y ait de différence statistiquement significative ( $p=0,61$ ). Cette notion est en accord avec d'autres études, en particulier celle de Pointreau Y *et al.* menée à partir des résultats de l'étude GORTEC 2000-01 et réalisée sur une cohorte de 213 patients atteints de cancers du larynx ou de l'hypopharynx localement avancés, inclus sur une durée de 5 ans (de 2000 à 2005). Celle-ci étudiait l'efficacité de l'association TPF par rapport à PF, avant une radiothérapie seule ou en association avec une chimiothérapie (sel de platine, 5-FU ou association des 2 molécules). Les résultats retrouvaient un taux de réponse insuffisante de 19,8% dans le groupe TPF et de 43% dans le groupe PF (14).

Le taux de poursuite évolutive (ou récurrence) locale et/ou régionale dans le groupe « PRESERVATION » était plus élevé pour les cancers de l'hypopharynx (56,2%) que pour les cancers du larynx (40%), avec une médiane de survenue de 10 mois. De plus, le contrôle loco-régional de la maladie était le moins bon en cas d'atteinte supra-glottique ou d'atteinte du mur pharyngo-laryngé, avec un taux de poursuite évolutive (ou récurrence) respectivement

de 57,1% et 60%. L'étude de Forastière AA *et al.* basée sur les résultats de l'étude américaine RTOG 91-11 comparait trois stratégies thérapeutiques sur une cohorte de 547 patients atteints de cancers du larynx localement avancés, entre 1992 et 2000 (CTI par PF puis RT, radio-chimiothérapie concomitante et RT seule). Cette étude obtenait des résultats similaires, avec un taux de poursuite évolutive (ou récurrence) locale et/ou régionale chez les patients atteints d'un cancer du larynx traité par CTI par PF puis RT de 38,9% (12). De plus, dans l'étude de Posner MR *et al.* qui comparait, au sein d'un groupe de 166 patients atteints de cancers du pharyngo-larynx localement avancés, l'efficacité de la CTI par TPF versus PF avant radio-chimiothérapie concomitante, la survie à 3 ans était meilleure en cas de localisation laryngée (15).

Le statut ganglionnaire initial semblait avoir une répercussion sur l'efficacité du protocole de préservation. La présence de métastases ganglionnaires était associée à un taux supérieur de survenue de poursuites évolutives ou récidives, sans que ce ne soit statistiquement significatif (64,3% pour les patients N+ versus 33,3% pour les patients N0).

Le retentissement du niveau de différenciation cellulaire sur l'efficacité du protocole n'était pas significatif. Certaines études, dont celle menée par Shaughnessy JN *et al.* , ont montré également que le statut tumoral HPV n'avait pas d'influence. Sur une cohorte de 47 patients atteints d'un cancer du larynx ou de l'hypopharynx localement avancé, le statut HPV tumoral avait été étudié. Les patients avaient été traités soit par radio-chimiothérapie concomitante incluant le cisplatine, soit par (pharyngo-) laryngectomie totale. Les résultats ne montraient aucune différence significative entre les patients HPV+ et HPV- en termes de survie sans maladie à 2 ans, bien qu'elle ne fût tout de même meilleure chez les patients HPV+. A l'inverse, le pronostic était meilleur en cas de chirurgie chez les patients HPV- (26).

Une radiothérapie (RT) exclusive était plus fréquemment associée à une reprise de la maladie, avec un taux significatif de récurrence de 69,2% ( $p=0,035$ ). Ceci est corroboré par les études d'Adelstein DL *et al.* et de Bonner JA *et al.* dans lesquelles l'efficacité de la radiothérapie exclusive était comparée à celle de l'association radiothérapie - chimiothérapie par cisplatine (éventuellement associé au 5-FU) dans le premier cas, et à celle de l'association radiothérapie - cétuximab dans le second, pour le traitement des cancers des VADS localement avancés. Ces équipes retrouvaient une survie globale significativement meilleure en cas d'association de la radiothérapie à une chimiothérapie ou une biothérapie (27) (28).

L'association radiothérapie et chimiothérapie par PF était la stratégie la plus efficace sur le contrôle de la maladie, avec un taux de poursuite évolutive ou récurrence de 14,3%. Dans l'étude de Lefebvre *et al.*, menée à partir des données de l'étude GORTEC-GETTEC TREMPLIN, qui comparait l'association radiothérapie - cétuximab à l'association radiothérapie - cisplatine après CTI par TPF, on n'observait pas de différence significative entre les 2 protocoles (19).

Une CTI par PF était associée à un taux supérieur de poursuite évolutive (ou récurrence) par rapport à une CTI par TPF (61,5% versus 27,3%). Cette notion est en accord avec les résultats des études de Vermorken JB *et al.*, Pointreau Y *et al.* et Posner MR *et al.* qui montraient une supériorité de la CTI par TPF en terme de contrôle de la maladie (13) (14) (15).

Le taux de « larynx fonctionnel » était de 76,9% à 12 mois et de 50% à 24 mois. Lefebvre *et al.* retrouvaient de meilleurs résultats, avec un taux de « larynx fonctionnel » à 18 mois de 87% dans le groupe radiothérapie - cisplatine et 82% dans le groupe radiothérapie - cétuximab (après CTI par TPF chez tous les patients) (19). Cette différence peut être expliquée, en partie, par le fait que, dans notre étude, 17 patients ont reçu une CTI par PF. Or, l'étude de

Pointreau Y *et al.* montrait qu'une CTI par PF était associée à un taux moins élevé de préservation laryngée à 12 mois comparativement à TPF (14). De plus, 13 patients ont reçu une radiothérapie exclusive, moins efficace sur le contrôle loco-régional de la maladie (27) (28).

Les meilleurs résultats en termes de survie « avec larynx fonctionnel » et survie « sans maladie » ont été obtenus pour les localisations GL et VE avec des taux de 100% à 24 mois dans les 2 cas. Cependant nous n'avons pas pu conclure en raison de l'importante hétérogénéité des groupes de patients.

Dans le groupe « CHIRURGIE », une poursuite évolutive (ou récurrence) locale et/ou régionale était survenue chez la moitié des patients, avec une médiane de survenue de 6,5 mois. Cette donnée est en accord avec les résultats obtenus dans l'étude menée par Chazen JL *et al.* sur des cancers du larynx ou de l'hypopharynx localement avancés traités en première intention par chirurgie puis radiothérapie adjuvante. Sur 21 patients inclus, une récurrence locale et/ou régionale était survenue chez 15 patients (71,4%) avec une médiane de 12 mois (29).

Une des limites de cette étude, outre le fait qu'il s'agisse d'une étude rétrospective, résidait dans la difficulté pour répartir les tumeurs selon leur localisation. Fréquemment, plusieurs localisations étaient atteintes dans le même temps, notamment au niveau de l'hypopharynx. De plus, il existait une grande hétérogénéité entre les sous-localisations.

Enfin, la recherche du statut tumoral HPV n'a pas été réalisée.

# **CONCLUSION**

La chimiothérapie d'induction par TPF est indiquée dans la stratégie de préservation laryngée pour les carcinomes épidermoïdes du larynx et de l'hypopharynx localement avancés.

Certains facteurs prédictifs de mauvaise réponse à la CTI ont pu être identifiés tels qu'une localisation laryngée sus-glottique ou hypopharyngée avec atteinte du mur pharyngo-laryngé, un niveau de différenciation tumorale élevé ou un envahissement métastatique ganglionnaire initial.

Concernant le contrôle loco-régional de la maladie, une CTI par PF ainsi que la réalisation d'une radiothérapie seule sont associés à un taux de poursuite évolutive (ou récurrence) plus important. Les localisations laryngées sus-glottiques et hypopharyngées avec atteinte du mur pharyngo-laryngé sont également plus à risque de récurrence.

La préservation d'un larynx fonctionnel est meilleure en cas de localisation tumorale glottique.

Enfin, la radiothérapie doit être associée à une chimiothérapie ou une biothérapie concomitante, mais le choix du protocole reste à déterminer.

## **REFERENCE**

1. Negus V. The mechanism of the larynx. *Laryngoscope*. 1957; 67:961–86.
2. Bonfils P, Chevalier J-M. Anatomie ORL 3e édition. Médecine Sciences Publications Lavoisier; 2011.
3. Epidémiologie du cancer du larynx en France métropolitaine - Incidence et mortalité . Institut national du cancer. [www.lesdonnees.e-cancer.fr](http://www.lesdonnees.e-cancer.fr)
4. Collège Français des Enseignants d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. Tumeur de la cavité buccale et des voies aéro-digestives supérieures. ORL. 3e édition. Masson;
5. Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou. Bilan pré thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS - Recommandation pour la pratique clinique . 2012. <http://www.orlfrance.org/article.php?id=20>
6. Laccoureye H. Traitement chirurgical du cancer du larynx au cours du XXe siècle. *Ann Oto-Laryngol Chir Cervico Faciale*. Bull Société Oto-Laryngol Hôpitaux Paris. 2000.
7. Brasnu D, Laccoureye O, Hans S. La chirurgie conservatrice des cancers du larynx et du pharynx. Les monographies d'Amplifon. 2005.
8. André P, Laccoureye H, Haguet JF, Beauvillain de Montreuil C, Henin JM, Aubert JD. [Comparison of long-term carcinologic results between radical and conservative

- cervical surgery]. *Ann Oto-Laryngol Chir Cervico Faciale Bull Société Oto-Laryngol Hôpitaux Paris*. 1975;92 :113–26.
9. Randolph VL, Vallejo A, Spiro RH, Shah J, Strong EW, Huvos AG, et al. Combination therapy of advanced head and neck cancer: induction of remissions with diamminedichloroplatinum (II), bleomycin and radiation therapy. *Cancer*. 1978;41:460–7.
  10. Wittes RE, Cvitkovic E, Shah J, Gerold FP, Strong EW. CIS-Dichlorodiammineplatinum(II) in the treatment of epidermoid carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep*. 1977;61:359–66.
  11. Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1994;12:1592–9.
  12. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 1;31:845–52.
  13. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007 25;357:1695–704.
  14. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction

chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009 1;101:498–506.

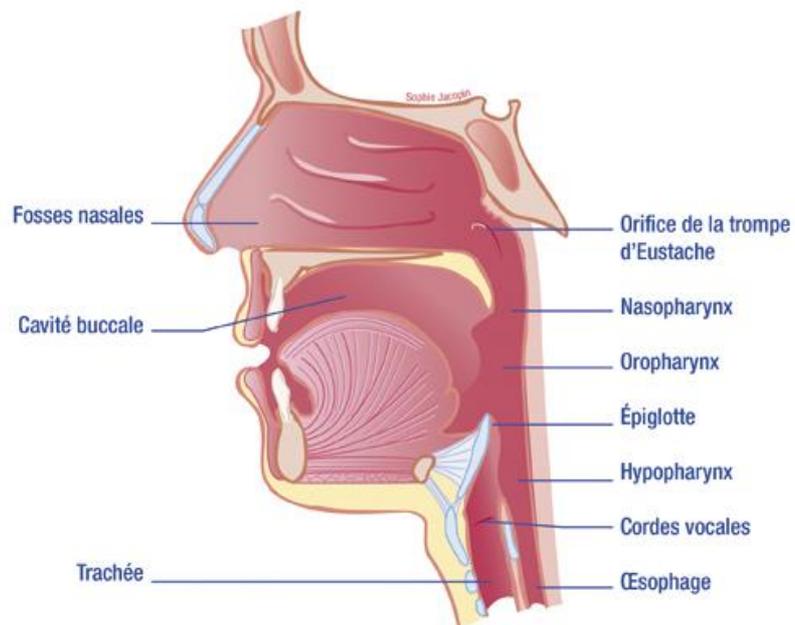
15. Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, Shin DM, Cullen KJ, Winkquist EW, et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2009;20:921–7.
16. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:890–9.
17. Lefebvre J-L, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2012;23:2708–14.
18. Lefebvre J-L, Ang KK, Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations--a consensus panel summary. *Head Neck.* 2009;31:429–41.
19. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLIN randomized phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31:853–9.

20. Chen AY, Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:1270–6.
21. Li B, Bobinski M, Gandour-Edwards R, Farwell DG, Chen AM. Overstaging of cartilage invasion by multidetector CT scan for laryngeal cancer and its potential effect on the use of organ preservation with chemoradiation. *Br J Radiol.* 2011;84:64–9.
22. Lechat P. Polycopié de Pharmacologie. Université Pierre et Marie Curie; 2007.  
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmacology.pdf>
23. Bradford CR, Kumar B, Bellile E, Lee J, Taylor J, D’Silva N, et al. Biomarkers in advanced larynx cancer. *Laryngoscope.* 2014;124:179–87.
24. Leu JI-J, Dumont P, Hafey M, Murphy ME, George DL. Mitochondrial p53 activates Bak and causes disruption of a Bak-Mcl1 complex. *Nat Cell Biol.* 2004;6:443–50.
25. Rueda A, Cazorla O, Pérez L, Álvarez M, Redondo M, Gallego E, et al. Vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 tumor expression in patients with advanced laryngeal cancer after induction chemotherapy for organ preservation. *Head Neck.* 2011;33:808–16.
26. Shaughnessy JN, Farghaly H, Wilson L, Redman R, Potts K, Bumpous J, et al. HPV: a factor in organ preservation for locally advanced larynx and hypopharynx cancer? *Am J Otolaryngol.* 2014;35:19–24.

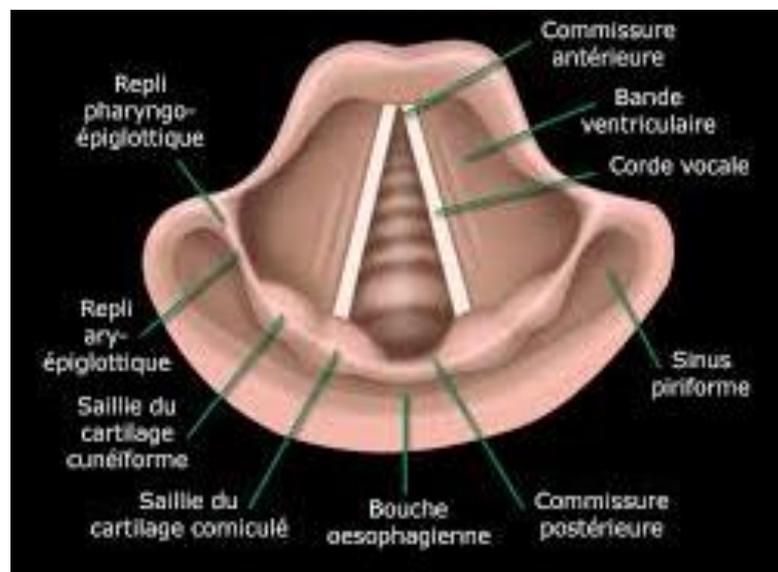
27. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 1;21:92–8.
28. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11:21–8.
29. Chazen JL, Glastonbury CM. Total laryngectomy for squamous cell carcinoma: recognizing disease patterns to aid detection of tumor recurrence. *Clin Imaging*. 2014;38:659–65.

## ANNEXE 1 :

a)



b)



a) Coupe sagittale du carrefour aéro-digestif

b) Vue endoscopique du pharyngo-larynx

## ANNEXE 2 :

### T – TUMEUR PRIMITIVE

LARYNX : - étage sus-glottique :

<b>T1</b>	Tumeur limitée à une sous-localisation de l'étage sus-glottique avec mobilité normale des cordes vocales
<b>T2</b>	Tumeur envahissant plus d'une sous-localisation de l'étage sus-glottique ou glottique ou extraglottique (ex : muqueuse de la base de langue, vallécule, paroi interne du sinus piriforme) avec mobilité normale des cordes vocales
<b>T3</b>	Tumeur limitée au larynx avec fixation glottique et/ou envahissant la ou les régions suivantes : région rétro-cricoïdienne, loge pré-épiglottique, espace paralaryngé et/ou avec lyse minima du cartilage thyroïde (corticale interne)
<b>T4</b>	<b>a</b> tumeur atteignant le cartilage thyroïde et/ou envahissant les tissus extralaryngés (trachée, tissus mous du cou y compris les muscles profonds ou extrinsèques de la langue), les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde et l'œsophage
	<b>b</b> tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

- étage glottique :

<b>T1</b>	Tumeur pouvant atteindre la commissure antérieure ou postérieure, avec une mobilité normale
	<b>a</b> limitée à une corde vocale
	<b>b</b> limitée aux 2 cordes vocales
<b>T2</b>	Tumeur étendue à l'étage sus glottique et/ou au larynx sous glottique, et/ou avec diminution de la mobilité de la corde vocale
<b>T3</b>	Tumeur limitée au larynx avec fixation de la corde vocale et/ou envahissant l'espace para-glottique et/ou avec lyse minima du cartilage thyroïde (corticale interne)
<b>T4</b>	<b>a</b> Tumeur envahissant le cartilage thyroïde ou les tissus extralaryngés (tissus mous du cou notamment la musculature profonde et extrinsèque de la langue), les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde et l'œsophage
	<b>b</b> Tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

- étage sous-glottique :

<b>T1</b>	Tumeur limitée au larynx sous-glottique
<b>T2</b>	Tumeur étendue à une (aux) corde(s) vocale(s) , et/ou avec diminution de la mobilité de la corde vocale
<b>T3</b>	Tumeur limitée au larynx avec fixation de la corde vocale
<b>T4 a</b>	Tumeur envahissant le cartilage thyroïde ou cricoïde, ou les tissus extralaryngés (tissus mous du cou notamment la musculature profonde et extrinsèque de la langue), les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde et l'œsophage
<b>b</b>	Tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

HYPOPHARYNX :

<b>T1</b>	Tumeur limitée à un des sites anatomiques, ≤ à 2 cm dans sa plus grande dimension, sans fixation de l'hémilarynx
<b>T2</b>	Tumeur atteignant plus d'un site anatomique, ou de plus grande dimension >2cm et ≤ à 4 cm, sans fixation de l'hémilarynx
<b>T3</b>	Tumeur >4 cm dans sa plus grande dimension ou fixation de l'hémilarynx et/ou avec lyse minima du cartilage thyroïde (corticale interne)
<b>T4 a</b>	Tumeur envahissant une des structures suivantes : cartilage cricoïde et/ou thyroïde, os hyoïde, glande thyroïde, œsophage et tissu mou du compartiment central (comprenant les muscles sous-hyoïdiens pré-laryngés et la graisse sous-cutanée)
<b>b</b>	Tumeur envahissant les muscles pré-vertébraux, englobant l'artère carotide ou envahissant les structures médiastinales.

## N- GANGLIONS

<b>N0</b>	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
<b>N1</b>	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral $\leq 3$ cm dans sa plus grande dimension
<b>N2</b>	Métastase unique dans un seul ganglion lymphatique régional homolatéral $>3$ cm et $\leq 6$ cm dans sa plus grande dimension, ou métastases ganglionnaires multiples toutes $\leq 6$ cm
	<b>a</b> métastase dans un seul ganglion lymphatique $>3$ cm mais $\leq 6$ cm
	<b>b</b> métastases homolatérales multiples toutes $\leq 6$ cm
	<b>c</b> métastases bilatérales ou controlatérales $\leq 6$ cm
<b>N3</b>	Métastase dans un ganglion lymphatique $>6$ cm dans sa plus grande dimension

## M – METASTASES A DISTANCE

<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance



UNIVERSITÉ DE POITIERS



*Faculté de Médecine et de Pharmacie*

SERMENT



*En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !*



## **RESUME**

**Introduction:** Les recommandations européennes préconisent la préservation laryngée chez les patients atteints de carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx localement avancé mais sans lyse cartilagineuse importante. Actuellement, la stratégie thérapeutique consiste en une chimiothérapie d'induction (CTI) suivie, en cas de réponse tumorale satisfaisante, d'une radiothérapie.

**Matériel et méthodes :** Entre Janvier 2004 et Décembre 2011, les patients pris en charge pour un carcinome pharyngo-laryngé avancé avec indication de CTI ont été inclus, avec recherche des facteurs prédictifs de mauvaise réponse tumorale (fonte tumorale < 80% et/ou absence de remobilisation laryngée), des facteurs d'échec de la préservation, ainsi que l'évaluation de l'efficacité de ces protocoles.

**Résultats :** 37 patients ont été inclus. Il s'agissait de cancers du larynx chez 12 patients (étage sus-glottique (SG), n = 9 et étage glottique (GL), n = 3) et de cancers de l'hypopharynx chez 25 patients (avec atteinte du mur pharyngo-laryngé (MPL), n = 24 et versant externe du sinus piriforme seul (VE), n = 1). Le taux global de bonne réponse à la CTI était de 26 sur 37 patients. Le taux de mauvaise réponse à la CTI était de 33,3 % (n = 2) pour les cancers SG et de 37,5% (n = 9) pour les cancers MPL. Une réponse insuffisante était plus fréquente en cas de carcinome bien différencié, avec un taux significatif de 54,5%. Le taux de poursuite évolutive ou récurrence (TPR) était de 33,3% pour les patients N0 et de 64,3% pour les patients N+. Il était de 61,5% en cas de CTI par association cisplatine – 5-FU (PF) versus 27,3% pour l'association docétaxel – cisplatine – 5-FU (TPF). La radiothérapie adjuvante exclusive était associée au TPR le plus élevé (69,2%). Le taux de « survie avec larynx fonctionnel » à 2 ans était de 100% pour les localisations GL et VE.

**Conclusion :** La localisation tumorale ainsi que le degré de différenciation cellulaire sont importants à prendre en compte avant l'évaluation de la réponse à la CTI. Les localisations tumorales SG et MPL sont de moins bon pronostic, ainsi qu'un envahissement ganglionnaire initial. L'association TPF en CTI permet un meilleur contrôle de la maladie, et la radiothérapie devrait être associée à une chimiothérapie ou biothérapie.

**MOTS CLES :** cancer du larynx, cancer de l'hypopharynx,  
chimiothérapie d'induction, radiothérapie adjuvante, surveillance.