



HAL
open science

Les tumeurs de la région sous-glottique : particularités et prise en charge

Marie-Élodie Maison

► **To cite this version:**

Marie-Élodie Maison. Les tumeurs de la région sous-glottique : particularités et prise en charge. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01128648

HAL Id: dumas-01128648

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01128648v1>

Submitted on 10 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2014

N° 187

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Les tumeurs de la région sous-glottique : particularités et prise en charge

Présentée et soutenue publiquement
le 17 octobre 2014

Par

Maison, Marie-Elodie
Née le 07 juin 1985 à Meudon

Dirigée par Mr le Docteur Mirghani, Haïtham

Jury :

M. Le Professeur Bobin, Serge Président

M. Le Professeur Kania, Romain

M. Le Docteur Papon, Jean-François

M. Le Docteur Janot, François



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Serge Bobin,

Chef de service d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale de l'hôpital Bicêtre,

Vous m'avez fait l'honneur de présider cette thèse. Je suis honorée de poursuivre ma formation dans votre service. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Haïtham Mirghani,

Service d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale de l'Institut Gustave Roussy,

Tu m'as fait l'honneur de me confier ce travail. Je te remercie pour ta disponibilité, tes conseils, ta rigueur, ta gentillesse et pour la confiance que tu m'as donnée. Trouve ici l'expression de ma sincère gratitude.

A mes maîtres d'internat :

A Monsieur le Professeur Jean-Luc Bouillot, Chef de service de chirurgie viscérale de l'hôpital Hôtel Dieu,

J'ai découvert le monde de la chirurgie dans votre service. Vous m'avez initié à la chirurgie viscérale. Soyez assuré de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Olivier Sterkers, Chef de service d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale de l'hôpital Beaujon,

J'ai toujours été impressionnée par votre aisance, votre rigueur et votre excellence chirurgicale dans le domaine de l'otologie. Veuillez accepter l'expression de ma vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Charles Paoli, Chef de service d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale de l'Hôpital Intercommunal de Montreuil,

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service. Votre rigueur, votre dynamisme et votre générosité sont des qualités qui forcent mon respect.

A Monsieur le Docteur Arnaud Rigolet, Chef de service de Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie à l'Hôpital Saint-Louis,

J'ai découvert à votre contact la chirurgie Maxillo-Faciale et ce fût un honneur pour moi.

A Monsieur le Professeur Georges Lamas, Chef de service d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale,

J'ai toujours été impressionnée par la grande élégance avec laquelle vous opérez. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mes remerciements.

A Monsieur le Professeur Serge Bobin, Chef de service d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale,

Vous m'avez transmis votre passion pour l'otologie. J'ai également découvert dans votre service le monde de l'exploration fonctionnelle. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect. J'associe également mes remerciements au Docteur Jean-François Papon qui me fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

A Monsieur le Docteur François Janot, Chef de service d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale,

Soyez assuré de ma reconnaissance pour votre dévouement, votre sens de l'humain et votre enseignement chirurgical. Vous m'avez fait l'honneur d'être membre de mon jury de thèse et je vous en remercie.

A Monsieur le Professeur Philippe Herman, Chef de service d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale

Je suis heureuse d'avoir pu bénéficier de votre enseignement et de votre excellence chirurgicale. Votre dynamisme universitaire est un exemple. Permettez-moi d'associer l'expression de ma gratitude à Monsieur le Professeur Romain Kania pour son enseignement clinique et chirurgical. Vous me faites l'honneur de bien vouloir juger mon travail et je vous en suis reconnaissante.

A Monsieur le Professeur Eréa-Noël Garabedian, Chef de service d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale

Vous m'avez enseigné et transmis votre passion de l'oto-rhino-laryngologie et la chirurgie cervico-faciale de l'enfant. Je suis fier d'avoir compté parmi vos élèves. Permettez-moi d'associer ma gratitude à Madame le Professeur Françoise Denoyelle, Monsieur le Professeur Vincent Couloigner à et à Monsieur le Docteur Nicolas Leboulanger. Votre simplicité, votre professionnalisme et votre excellence chirurgicale sont un exemple que je ne pourrai jamais oublier.

A Monsieur le Professeur André Coste, Chef de service d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale,

Ce fut un honneur pour moi de terminer mon internat dans votre service. J'ai découvert la rigueur et la finesse de la chirurgie endonasale. Permettez-moi de vous remercier pour votre enseignement, la justesse de vos conseils et votre excellence chirurgicale.

A tous mes praticiens hospitaliers et en particulier :

A Monsieur le Docteur Nicolas Corigliano, pour avoir accompagné mes premiers pas en chirurgie.

A Monsieur le Docteur Daniele Bernardeschi et à Madame le Docteur Isabelle Mosnier, pour m'avoir fait découvrir notre belle spécialité.

A Monsieur le Docteur Pierre El Chater, pour ton dynamisme et ta bonne humeur.

A Madame le Docteur Catherine Escande, pour m'avoir fait découvrir la microchirurgie.

A Madame le Docteur Catherine Nowak, pour ta rigueur et tes enseignements précieux.

A Madame le Docteur Christine Le Pajolec, pour tes conseils et ton soutien sans faille tout au long de ma formation.

A Madame le Docteur Christine Pol, pour m'avoir fait découvrir l'audiologie de l'enfant.

A Monsieur le Docteur Philippe Gorphe, pour ces trois mois de compagnonnage et ton aide précieuse pour la réalisation de ce travail, accepte ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Antoine Moya-Plana, à Monsieur le Docteur Gérard Mamelle, à Madame le Docteur Anne-Marie Le Ridant, à Madame le Docteur Dana Hartl, à Monsieur le Docteur Kolb, à Monsieur le Docteur Stéphane Temam, pour vos compétences chirurgicales.

A Madame le Docteur Elisabeth Sauvaget, pour votre excellence chirurgicale.

A Madame le Docteur Marine Parodi, à Madame le Docteur Isabelle Rouillon et à Monsieur le Docteur Sébastien Pierrot, pour votre enseignement chirurgical et votre disponibilité.

A Madame le Docteur Héloïse de Kermadec, à Madame le Docteur Anne Gauthier, à Madame le Docteur Lydia Brugel, à Madame le Docteur Virginie Escabasse, à Monsieur le Docteur Philippe Bedbeder, pour votre soutien lors de ce dernier semestre d'internat, votre enseignement chirurgical, ces agréables moments passés dans le service et pour votre sens de l'humain.

A tous mes chefs de clinique et assistants :

A Reka Ablonczy, pour ton soutien permanent et ta gentillesse.

A Louise Boyeldieu, pour ce bon semestre à Montreuil.

A Jacques Chardain, tes qualités humaines et chirurgicales m'ont profondément marquées.

A Charlotte Sain-Oulhen, pour ton soutien.

A Jérôme Nevoux et à Mary Daval, pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A Hugo Tran, à Benjamin Vérillaud et à Khaled Altabaa, pour votre aide et vos connaissances transmises avec passion.

A Marion Blanchard, Charlotte Célerier, Briac Thierry et Morgan Chirat, pour votre patience, votre précieux enseignement et votre bonne humeur.

A Emilie Béquignon, pour ta rigueur et ton professionnalisme.

A tous mes co-internes :

Linda Slaim, Sharon Tamir, Romain Glâtre, Leslie Baumont, Annabelle Picard, Chloé Leneveu, Guillaume Chassery, Flore Yvonnet, Maxime Noyon, Ingrid Breuskin, Laure Le Carboulec, Sébastien Wartelle, Julien Lahmar, Céleste Rebours, Elisabeth Truffert, Sinazi Yildiz, Franklin Lizé, Clémence Bréchetau, Jérôme Donnadiou.

A ma mère pour son soutien permanent depuis toutes ces années.

A Jeanne pour sa présence et ses conseils.

A ma grand-mère. J'aurais tellement aimé que tu sois là. Avec mon souvenir éternel...

A Sam pour son amour, ses précieux conseils, sa patience et ses relectures attentives...

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières	6
Abréviations	9
Introduction	10
Première partie : Généralités	12
1. Les cancers du larynx	12
1.1 - Epidémiologie	12
1.2 - Facteurs de risque des cancers du larynx	13
1.3 - Les signes cliniques des cancers du larynx	14
1.4 - Histologie	15
1.5 - Zones de résistance et de faiblesse du larynx	17
1.6 - La classification TNM des tumeurs du larynx	17
2. La région sous-glottique	20
2.1 - Définition et anatomie	20
2.2 - Les tumeurs sous-glottiques	21
2.2.1 - Incidence des tumeurs sous-glottiques	21
2.2.2 - Histologie des tumeurs sous-glottiques	21
2.2.3 - Extension des tumeurs sous-glottiques	22
2.2.4 - Territoire de drainage	24
2.2.4.1 - Anatomie	24
2.2.4.2 - Adénopathies cervicales	24
2.2.4.3 - Prise en charge	25
2.2.4.4 - Pronostic	26
Deuxième partie : Etude de La série	27
1. Matériel et méthodes	27
1.1 - Population étudiée	27
1.2 - Paramètres étudiés	27
1.3 - Stratégies thérapeutiques	28
1.4 - Le suivi	29
1.5 - Statistiques	29
2. Résultats	29

2.1 - La cohorte	30
2.1.1 - Description de la cohorte.....	30
2.1.2 - Traitements reçus par l'ensemble de la cohorte	31
2.1.3 - Résultats oncologiques de l'ensemble de la cohorte	32
2.2 - Les tumeurs sous-glottiques primitives	32
2.2.1 - Traitements reçus	32
2.2.2 - Résultats oncologiques.....	33
2.3 - Tumeurs glottiques ou supra-glottiques étendues à la sous-glotte.....	33
2.3.1 - Extensions sous-glottiques limités (<1 cm)	33
2.3.1.1 - Traitements reçus.....	34
2.3.1.2 - Résultats oncologiques	35
2.3.2 - Extensions sous-glottiques importantes (>1 cm)	36
2.3.2.1 - Traitements reçus.....	36
2.3.2.2 - Résultats oncologiques	37
2.3.3 - Comparaison de la survie selon l'importance de l'extension sous-glottique	38
2.4 - Résultats en fonction des modalités thérapeutiques.....	38
2.4.1 - Traitement chirurgical	38
2.4.1.1 - Laryngectomie partielle.....	38
2.4.1.2 - Laryngectomie totale de première intention	39
2.4.1.2.1 - Rechutes.....	39
2.4.1.2.2 - Résultats oncologiques.....	40
2.4.2 - Traitement non chirurgical	41
2.4.2.1 - Radiothérapie exclusive.....	41
2.4.2.2 - Protocole de préservation laryngée	42
2.4.2.3 - Résultats oncologiques	43
2.4.3 - Les chirurgies de rattrapage	44
2.4.3.1 - Traitements reçus initialement	44
2.4.3.1.1 - Echecs après traitement médical	44
2.4.3.1.2 - Echecs après chirurgie partielle	44
2.4.3.2 - Résultats oncologiques	45
2.5 - Envahissement ganglionnaire	45

2.5.1 - Répartition des adénopathies métastatiques	46
2.5.2 - Répartition des adénopathies métastatiques selon la lésion primitive	47
2.5.3 - Influence de l'atteinte ganglionnaire sur la rechute	48
2.5.4 - Pronostic de l'atteinte ganglionnaire	48
2.5.5 - Complications de l'évidement ganglionnaire central	49
2.6 - Eléments pronostics	49
2.7 - Trachéotomie en urgence / désobstruction	49
3 Discussion	51
3.1 - Les tumeurs sous-glottiques primitives	52
3.2. - Les extensions des tumeurs laryngées à la région sous-glottique	57
3.2.1 - La place de la chirurgie partielle	57
3.2.2 - Les protocoles de préservation laryngée	59
3.2.3 - Trachéotomie en urgence/désobstruction	60
3.3 - l'évidement cervical dans les atteintes sous-glottiques	60
3.3.1 - Pronostic des atteintes ganglionnaires	60
3.3.2 - Particularité des récurrences pérित्रachéostomiales	62
3.3.3 - Intérêt de l'évidement récurrentiel unilatéral ou bilatéral	62
3.4 - Sélection des patients pour le traitement chirurgical ou non chirurgical	64
3.4.1 - Le traitement non chirurgical : radiothérapie exclusive ou radiochimiothérapie ?	65
3.4.2 - Difficultés de surveillance liées à la localisation tumorale sous-glottique ...	66
3.4.3 - Efficacité du rattrapage chirurgical	66
3.5 - Facteurs pronostiques	67
Conclusion	69
Index des figures et des tableaux	70
Bibliographie :	72

ABRÉVIATIONS

TDM : tomodensitométrie

IRM : imagerie par résonance magnétique

TEP-TDM : tomographie par émission de positons

VADS : voies aéro-digestives supérieures

IGR : Institut Gustave Roussy

Ext : extension en sous-glotte

SGP : tumeur sous-glottique primitive

LT : laryngectomie totale

CTI : chimiothérapie d'induction

RT : radiothérapie

CT : chimiothérapie

RCT : radiochimiothérapie concomitante

CHEP : crico-hyoïdo-épiglotto-pexie

CHP : crico-hyoïdo-pexie

C. latéral : compartiment cervical latéral

C. central : compartiment cervical central

RC : rupture capsulaire

N+ : présence d'adénopathies cervicales métastatiques

N0 : absence d'adénopathies cervicales métastatiques

INTRODUCTION

Le larynx est un organe aux fonctions multiples. Son premier rôle, essentiel, est sa fonction sphinctérienne permettant la protection des voies aériennes supérieures : le larynx permet la déglutition sans survenue de fausses routes. Sa seconde fonction est le maintien des voies aériennes ouvertes malgré les pressions négatives induites lors de l'inspiration, grâce à son armature cartilagineuse. Sa troisième fonction est la phonation. Le larynx est donc un organe central de la vie de relation. A cause des pathologies tumorales et suite à leur traitement, on peut avoir une atteinte de ces trois fonctions (déglutition, respiration, phonation) de façon transitoire ou définitive. Cela a pour conséquence une altération de la qualité de vie des patients.

Le cancer du larynx est souvent diagnostiqué à un stade précoce car les signes fonctionnels en rapport sont détectables rapidement. Cela conduit à un bon pronostic vital, en particulier pour les tumeurs glottiques. Cependant il existe des sous-localisations laryngées dont le pronostic est moins favorable : c'est le cas notamment de la région sous-glottique. Les tumeurs sous-glottiques primitives sont rares et souvent associées à un pronostic sombre. Plus fréquemment, on retrouve des extensions à la sous-glotte d'une tumeur de l'étage glottique ou supra-glottique : cette atteinte influence le traitement et conditionne le pronostic, notamment du fait de l'extension tumorale locale et surtout régionale.

Traditionnellement, une atteinte tumorale de la région sous-glottique était le plus souvent traitée par une laryngectomie totale. La radiothérapie exclusive a également été beaucoup employée pour les tumeurs de stade précoce. La plupart des séries traitant de cette sous-localisation particulière ont des effectifs restreints et ne permettent pas vraiment de fonder les pratiques sur des preuves solides. Récemment, d'autres types de traitements, ont été considérés comme les protocoles de préservation laryngée.

Afin de pouvoir proposer le traitement le plus adapté, nous avons étudié rétrospectivement une série de patients pris en charge à l'Institut Gustave Roussy pour une tumeur sous-glottique primitive ou une tumeur laryngée avec extension à la sous-glotte. Nous avons suivi ces patients afin de voir leur devenir en fonction de la localisation de la lésion sous-glottique, primitive ou secondaire, du type de traitement réalisé, chirurgical ou non chirurgical, la place des protocoles de préservation d'organe étant croissante aujourd'hui. Dans ce travail, nous avons étudié les types de récurrences et les différents

facteurs pronostiques. Cela nous permettra d'élargir les connaissances sur la prise en charge de cette sous-localisation tumorale peu étudiée et dont la prise en charge n'est pas univoque.

Dans un premier temps nous détaillerons les généralités sur le cancer du larynx avec une description des particularités de la région sous-glottique puis nous exposerons les résultats de notre étude.

PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS

1. LES CANCERS DU LARYNX

1.1 - EPIDÉMIOLOGIE

Avec 3322 nouveaux cas estimés en 2012 dont 85% survenant chez l'homme, le cancer du larynx se situe au 17^{ème} rang des cancers en France. Les taux d'incidence standardisés sont de 5,4 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 0,9 pour 100 000 personnes-années chez la femme. Le rapport hommes/femmes est donc de 6,0. Avec 906 décès en 2012 dont 86% chez l'homme, il se situe au 17^{ème} rang des causes de décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés sont de 1,4 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et 0,2 pour 100 000 personnes-années chez la femme.

Depuis une trentaine d'années, le taux d'incidence du cancer du larynx a fortement diminué chez l'homme : en effet en 1980, il y avait 14,2 cas pour 100 000 personnes-années contre 5,4 en 2012, ce qui correspond à une réduction de 37% du nombre de nouveaux cas. En revanche, chez la femme, le taux d'incidence standardisé augmente en moyenne de 1,1% par an : il est passé de 0,6 pour 100 000 personnes-années en 1980 à 0,9 en 2012 (1).

La mortalité et l'incidence diminuent chez l'homme, mais du fait de l'évolution de la prise en charge de ces tumeurs, il existe un écart de plus en plus important entre les taux d'incidence et de mortalité. De même chez la femme, l'évolution du taux de mortalité est en baisse, malgré l'augmentation de l'incidence des 30 dernières années. On peut expliquer ces chiffres par la modification des habitudes de la consommation de tabac en France, qui diminue chez l'homme (diminution de la prévalence de consommation régulière de plus de 50% chez l'homme depuis les années 1950), alors qu'elle a tendance à augmenter chez la femme. Cette augmentation du tabagisme féminin aura des conséquences pour les 20 à 30 prochaines années à venir (2).

Ces cancers concernent en général les adultes entre leur 5^{ème} et leur 7^{ème} décennie, mais parfois aussi des patients plus jeunes du fait de leur exposition précoce aux facteurs de risque et rarement des enfants.

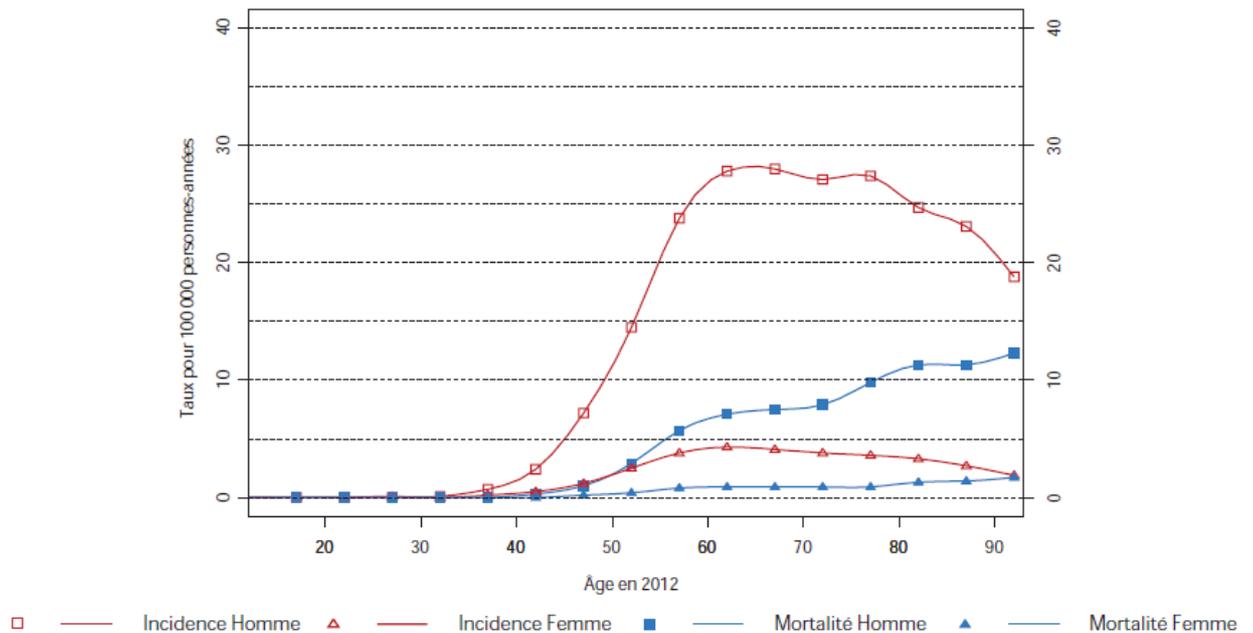


Figure 1 : Incidence et mortalité des cancers du larynx par âge en 2012 (1)

1.2 - FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS DU LARYNX

Nous nous intéresserons ici uniquement aux facteurs de risque des carcinomes épidermoïdes laryngés.

Parmi les facteurs de risque reconnus, il existe classiquement le tabagisme, surtout pour les tumeurs endolaryngées, à cause des hydrocarbures polycycliques et des goudrons qu'il contient. Le risque relatif pour le tabac est dix fois plus élevé dans les localisations glottiques par rapport aux localisations supra-glottiques (3).

L'intoxication alcoolique, joue un rôle de cocarcinogène, surtout pour les cancers supra-glottiques. Il y a en revanche peu d'influence sur la genèse des tumeurs glottiques et sous-glottiques.

L'alcool et le tabac ont un effet synergique (4,5). L'augmentation du risque relatif lors de la consommation d'alcool est différente selon la localisation, et concerne surtout l'étage supra-glottique du larynx et l'hypopharynx.

L'infection par le VIH, par l'immunodépression qu'il induit et les co-infections associées, est également un facteur de risque de cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS), dont le larynx (6).

Les drogues inhalées, cannabis et opium, sont également à l'origine de la survenue de ce cancer chez des patients âgés de moins de 40 ans (7).

Des expositions professionnelles aux solvants industriels, peintures, vernis, laques, poussière de ciment (8) sont mises en cause.

Le reflux gastro-œsophagien a également été suspecté pour son rôle dans la genèse de ces cancers, mais peu de preuves ont été apportées pour le mettre en cause. Il jouerait plutôt un rôle de cofacteur en présence de tabac et d'alcool (9).

Des facteurs génétiques sont également évoqués pour expliquer la survenue des cancers du larynx chez des patients jeunes, voire même très jeunes (avant 30 ans), sans facteurs de risque évidents (10).

Le rôle de l'HPV (Human Papilloma Virus) est plutôt débattu dans la genèse des cancers du larynx. Dans les tumeurs de l'oropharynx, il s'agit d'un facteur de risque reconnu, surtout le sérotype 16 (11), chez des patients en moyenne 5 ans plus jeunes que les patients exposés aux facteurs de risque classiques. Au niveau du larynx, il a été détecté dans 3 à 85% des carcinomes épidermoïdes laryngés (12). Cette importante variabilité laisse suggérer que son rôle est plutôt hypothétique dans la carcinogenèse (13).

1.3 - LES SIGNES CLINIQUES DES CANCERS DU LARYNX

En fonction de la sous-localisation laryngée de la tumeur et du stade d'avancée de la maladie, les symptômes menant au diagnostic peuvent être variables. Le symptôme le plus fréquent est la dysphonie. Elle apparaît de façon précoce lors de l'atteinte tumorale des cordes vocales. On peut également retrouver une hypomobilité ou une immobilité laryngée, unilatérale ou bilatérale, qui prouve une extension en profondeur au niveau des muscles intrinsèques du larynx ou au niveau de l'articulation crico-aryténoïdienne (14). Un effet de masse tumoral peu également mimer une hypomobilité laryngée sans envahissement en profondeur.

Les tumeurs sous-glottiques de stade précoce sont souvent asymptomatiques, et peuvent passer inaperçues d'autant plus que l'examen de cette région en nasofibroscopie est difficile (15). La plupart des cas se présentent à un stade avancé avec une extension tumorale importante. L'obstruction des voies aériennes par le volume tumoral est fréquente et se manifeste souvent par une dyspnée inspiratoire, nécessitant parfois la réalisation d'une trachéotomie ou d'une désobstruction au laser en urgence. De façon moins fréquente, on rapporte également des épisodes d'hémoptysie (16). On peut également rencontrer des symptômes moins spécifiques comme une gêne ou une douleur pharyngée,

une odynophagie voire une dysphagie, ou une otalgie. Rarement, la tumeur peut être découverte suite à l'apparition d'une adénopathie cervicale métastatique.

1.4 - HISTOLOGIE

Le carcinome épidermoïde est l'histologie retrouvée dans plus de 95% des cancers du larynx. Dans la majorité des cas, il existe des lésions épithéliales de dysplasie précédant l'apparition de la tumeur. Ces lésions évoluent ou non vers un carcinome épidermoïde invasif. Ces lésions sont classées en plusieurs stades : dysplasie légère (atteinte du tiers inférieur de l'épithélium), modérée (atteinte du tiers moyen) ou sévère (atteinte du tiers supérieur). Le carcinome in situ, qui est l'étape suivante, atteint toute la hauteur de l'épithélium, avec des mitoses anormales et ascensionnées. Si les lésions franchissent la membrane basale, il s'agit alors d'un carcinome épidermoïde invasif.

Macroscopiquement, le carcinome épidermoïde peut se présenter sous la forme d'une tumeur bourgeonnante ou exophytique, ulcérée, infiltrante.

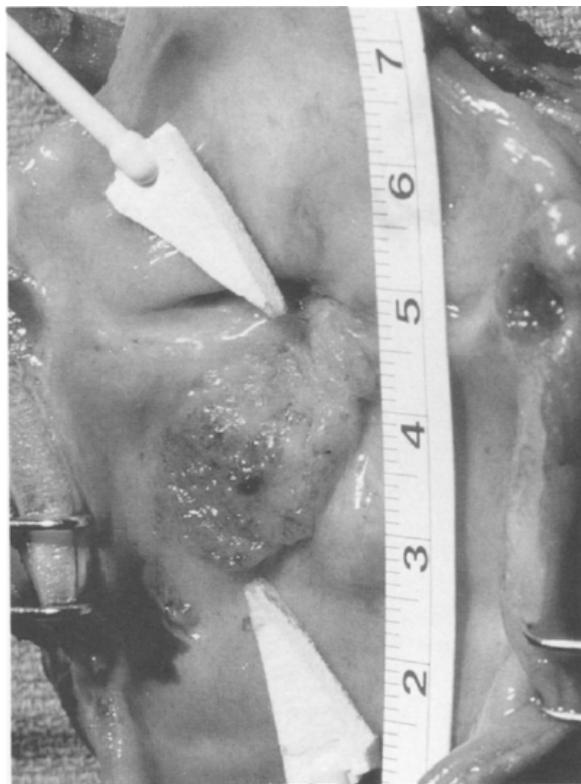


Figure 2 : Tumeur sous-glottique en vue macroscopique (14)

Sur le plan histologique, il s'agit d'une prolifération épithéliale maligne reproduisant la structure d'un épithélium malpighien. Il existe différents types de différenciation du carcinome (bien, moyennement, peu différencié) et différentes variantes histologiques dont le pronostic peut varier.

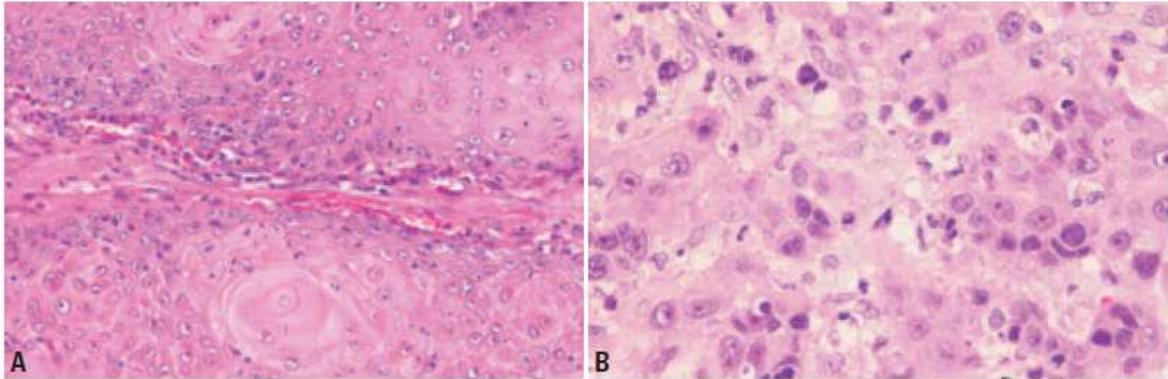


Figure 3 : Lames histologiques au microscope optique : carcinome épidermoïde (A) bien différencié, (B) peu différencié (17)

Le carcinome verruqueux : il s'agit d'un sous-type de carcinome épidermoïde très bien différencié et kératinisant, sans atypies ni signe d'infiltration. C'est une lésion retrouvée fréquemment au niveau du larynx et notamment au niveau des cordes vocales. Le contrôle local de cette tumeur peut être difficile. Elle peut se transformer en un véritable carcinome infiltrant.

Le carcinome à cellules fusiformes ou sarcomatoïde : sa localisation est préférentiellement laryngée et il peut se développer après irradiation.

Le carcinome épidermoïde de type basaloïde : c'est une variante rare, très agressive. Elle impose du fait de son évolution fulgurante un traitement radical local et systémique (18).

Le carcinome épidermoïde papillaire : c'est une forme de bon pronostic se présentant sous forme exophytique, papillomateuse.

Le carcinome adénoquameux : il se situe histologiquement entre le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome.

Le carcinome épidermoïde acantholytique : il existe une dislocation des cellules tumorales liées à la diminution de leur adhérence réciproque. Cela entraîne la formation de cavités dans l'épithélium et donne un aspect pseudo-glandulaire. Le pronostic est le même que celui des carcinomes épidermoïdes classiques (17).

1.5 - ZONES DE RÉSISTANCE ET DE FAIBLESSE DU LARYNX

Il existe au niveau du larynx des zones de résistance et des zones de faiblesse, ce qui conditionne l'extension des tumeurs.

Les zones de résistance au niveau glottique sont : le ligament vocal, le *conus elasticus* et le périchondre du cartilage thyroïde. Le *conus elasticus* est une membrane fibro-élastique dont l'origine circulaire se situe le long du bord supérieur du cartilage cricoïde puis s'étend vers les cordes vocales comme un dôme. Il comporte une partie antérieure, le ligament crico-thyroïdien, et deux parties latérales qui se condensent et forment les ligaments vocaux des cordes vocales (19,20). Ainsi les cancers limités aux cordes vocales sont contenus par ces structures.

Au niveau supra-glottique, les zones de résistance sont : la membrane thyroïdienne, le ligament hyo-épiglottique et l'os hyoïde.

Au niveau sous-glottique, le cartilage cricoïde est une barrière à l'extension tumorale extra laryngée.

Les zones de faiblesse du larynx sont : la région de la commissure antérieure (par son contact étroit avec le cartilage thyroïde et l'absence de périchondre à ce niveau), les structures glandulaires du larynx (permettant de faire communiquer le plancher du ventricule et l'espace sous-glottique), le tendon de Broyle (défini par l'insertion du ligament vocal au niveau du cartilage thyroïde dans la région de la commissure antérieure, et dont la rupture entraîne l'infiltration de l'espace pré-épiglottique), les perforations de l'épiglotte sous-hyoïdienne, les zones d'ossification du cartilage thyroïde (en particulier au niveau de la commissure antérieure), la zone d'insertion du ligament crico-thyroïdien et la membrane crico-thyroïdienne.

Il n'existe pas de barrière pour limiter l'extension sous-glottique des tumeurs (16).

1.6 - LA CLASSIFICATION TNM DES TUMEURS DU LARYNX

Selon la classification TNM UICC 2009 des tumeurs de la tête et du cou (21) :

- **T : Tumor**

T0 : pas de tumeur primitive décelable

Tis : carcinome in situ

Tx : tumeur primitive non évaluable

○ Etage supra-glottique

T1 : tumeur limitée à un des sites anatomiques de l'espace supra-glottique avec une mobilité normale des cordes vocales

T2 : tumeur envahissant la muqueuse de plus d'un site adjacent à l'espace supra-glottique : glotte, base de langue, vallécule, paroi interne du sinus piriforme, sans fixation du larynx

T3 : tumeur limitée au larynx avec fixation d'une ou des deux cordes vocales et/ou envahissement des régions suivantes : rétrocricoïdienne, pré-épiglottique, paraglottique et/ou corticale interne du cartilage thyroïde

T4a : tumeur franchissant le cartilage thyroïde et/ou s'étendant au-delà du larynx dans l'une des structures suivantes : trachée, parties molles du cou, y compris les muscles profonds/extrinsèques de la langue (génio-glosse, hyo-glosse, palato-glosse et stylo-glosse), muscles sous-hyoïdiens, thyroïde, œsophage

T4b : tumeur envahissant l'espace prévertébral, les structures médiastinales ou englobant la carotide

○ Etage glottique

T1 : tumeur limitée à une ou aux deux cordes vocales avec mobilité conservée, pouvant envahir la commissure antérieure ou la commissure postérieure

- T1a : tumeur limitée à une corde vocale
- T1b : tumeur envahissant les deux cordes vocales

T2 : tumeur étendue à l'espace sus et/ou sous-glottique et/ou avec diminution de la mobilité cordale

T3 : tumeur limitée au larynx avec fixation d'une corde vocale et/ou envahissement de l'espace paraglottique et/ou corticale interne du cartilage thyroïde

T4a : tumeur franchissant le cartilage thyroïde et/ou s'étendant au-delà du larynx dans l'une des structures suivantes : trachée, parties molles du cou y compris les muscles profonds/extrinsèques de la langue (génio-glosse, hyo-glosse, palato-glosse et stylo-glosse), muscles sous-hyoïdiens, thyroïde, œsophage.

T4b : tumeur envahissant l'espace prévertébral, les structures médiastinales ou englobant la carotide

○ Etage sous-glottique

T1 : tumeur limitée à l'espace sous-glottique

T2 : tumeur étendue à une ou aux deux cordes vocales avec une mobilité normale ou diminuée

T3 : tumeur limitée au larynx avec fixation d'une corde vocale

T4a : tumeur franchissant le cartilage thyroïde et/ou s'étendant au-delà du larynx dans l'une des structures suivantes : trachée, parties molles du cou y compris les muscles profonds/extrinsèques de la langue (génio-glosse, hyo-glosse, palato-glosse et stylo-glosse), muscles sous-hyoïdiens, thyroïde, œsophage

T4b : tumeur envahissant l'espace prévertébral, les structures médiastinales ou englobant la carotide

- **N : Nodes**

N0 : pas d'adénopathie métastatique

Nx : ganglions lymphatiques non évaluables

N1 : une seule adénopathie métastatique homolatérale, ≤ 3 cm

N2a : une seule adénopathie métastatique homolatérale > 3 cm et ≤ 6 cm

N2b : multiples adénopathies métastatiques homolatérales ≤ 6 cm

N2c : adénopathies métastatiques bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm

N3 : adénopathie métastatique > 6 cm

- **M : Metastasis**

M0 : pas de métastases à distance

Mx : métastases à distance non évaluées

M1 : métastase(s) à distance

	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T1, T2 T3	N1 N0, N1	M0 M0
Stade IVA	T4a T1, T2, T3	N0, N1 N2	M0 M0
Stade IVB	T4b Tous T	Tous N N3	M0 M0
Stade IVC	Tous T	Tous N	M1

Tableau 4 : Les stades des cancers du larynx : Classification TNM UICC 2009 des tumeurs de la tête et du cou (21)

2.LA RÉGION SOUS-GLOTTIQUE

2.1 - DÉFINITION ET ANATOMIE

La définition anatomique de la région sous-glottique est un sujet de controverse. La limite inférieure est définie par un plan passant par le bord inférieur du cartilage cricoïde, ce qui est acceptée par la plupart des auteurs (14–16,19,22–28). La limite supérieure est, quant à elle, l'objet de discussions. Plusieurs définitions existent dans la littérature :

- la face inférieure des cordes vocales (29,30),
- le plan passant 5 mm en dessous du bord libre des cordes vocales (15,22,24–28,31),
- le plan horizontal passant 1 cm en dessous du plan de la partie supérieure des ventricules laryngés (16,20,32,33).

Cette dernière définition est celle admise par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (34).

Histologiquement, la région sous-glottique débute à la limite inférieure de l'épithélium malpighien non kératinisé des cordes vocales, où il se transforme en épithélium respiratoire, cette zone se situant à environ 5mm du bord libre des cordes vocales (16).

Les limites latérales de la région sous-glottique sont l'arche du cartilage cricoïde et en supérolatéral le *conus elasticus*. Le *conus elasticus* sépare les muscles laryngés intrinsèques (muscles thyro-aryténoïdiens médial et latéral) de la région sous-glottique.

La région postérieure est composée par le chaton cricoïdien, c'est une zone résistante.

En antérieur, entre l'anneau cricoïdien et le bord inférieur du cartilage thyroïde, se trouve la membrane crico-thyroïdienne séparée de la muqueuse de la sous-glotte par des glandes sous-muqueuses et de la graisse (19). Cette membrane est perforée par des vaisseaux et des lymphatiques, ce qui entraîne une zone à risque de dissémination extra-laryngée et constitue donc une zone de faiblesse du larynx (26).

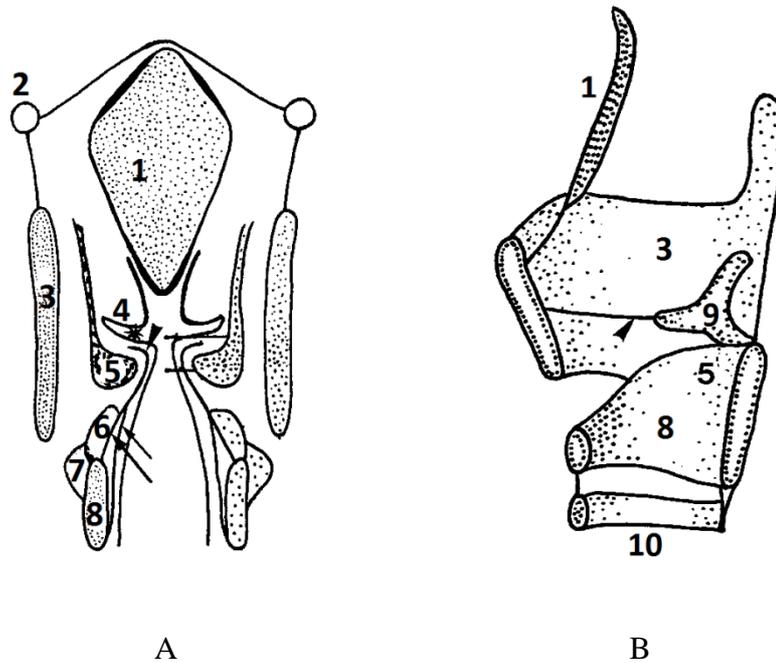


Figure 5 : Représentation schématique d'un larynx en coupe frontale (A) et sagittale (B)
1 : épiglotte ; **2** : os hyoïde ; **3** : cartilage thyroïde ; **4** : bandes ventriculaires ; **5** : muscle thyro-aryténoïdien ; **6** : muscle crico-aryténoïdien latéral ; **7** : muscle crico-thyroïdien ; **8** : cartilage cricoïde ; **9** : cartilage aryténoïde ; **10** : premier anneau trachéal ; **astérisque*** : ventricule laryngé ; **tête de flèche** : corde vocale ; **flèche longue** : fibres latérales du conus elasticus ; **flèche courte** : fibres médianes du conus elasticus qui se rejoignent vers le haut et s'insèrent au niveau des cordes vocales (19)

2.2 - LES TUMEURS SOUS-GLOTTIQUES

2.2.1 - INCIDENCE DES TUMEURS SOUS-GLOTTIQUES

Les tumeurs sous-glottiques primitives sont rares : elle représentent selon les séries entre 0,2% et 6,9% des tumeurs laryngées (15,22–26,29,36–38). En effet, dans la majorité des cas, il s'agit d'une extension à la sous-glottite d'une tumeur de l'étage glottique ou supra-glottique dans 11 à 33% des cas (39–42) ou du sinus piriforme.

2.2.2 - HISTOLOGIE DES TUMEURS SOUS-GLOTTIQUES

Parmi les tumeurs primitives de la région sous-glottique on peut retrouver différentes histologies : les deux tiers sont constitués par le carcinome épidermoïde.

On retrouve également des chondrosarcomes et des carcinomes adénoïdes kystiques. Il existe également des cas de carcinomes neuroendocrines à petites cellules. Plus rarement, on peut retrouver des localisations métastatiques dans le cadre des néoplasies systémiques diffuses (lymphome, plasmocytome, myélome multiple, leucémie) ou extension sous-glottique d'un cancer de la thyroïde ou de l'œsophage (23,25).

2.2.3 - EXTENSION DES TUMEURS SOUS-GLOTTIQUES

Le cancer de la région sous-glottique a une extension circonférentielle (20,26), ce qui est dû à l'orientation de la microvascularisation. Il n'existe pas de barrière anatomique pour limiter l'extension sous-glottique des tumeurs (16,38,43–47).

En antérieur, une extension sous-glottique de plus de 1 cm permet une atteinte de la membrane crico-thyroïdienne. Perforée de vaisseaux et de lymphatiques, c'est une voie majeure d'extension antérieure des tumeurs sous-glottiques (23,40). Une fois dans les tissus pré-laryngés, la glande thyroïde et surtout l'isthme thyroïdien risquent d'être envahis. D'autres structures peuvent ensuite être atteintes : le cartilage cricoïde, le bord inférieur du cartilage thyroïde, l'articulation thyro-aryténoïdienne et la trachée. L'extension extra-laryngée antérieure est précoce car elle ne nécessite pas d'envahissement cartilagineux, seulement le franchissement de la membrane crico-thyroïdienne ou crico-trachéale et le conus elasticus (16). Cette extension est aussi en rapport avec un risque de métastases ganglionnaires au niveau de la zone VI (31).

En postérieur ou en latéral, une extension sous-glottique de plus de 5 mm peut entraîner une extension à l'espace paraglottique ou au cartilage cricoïde. L'extension extra-laryngée latérale ne semble pas se produire en l'absence d'invasion du cartilage cricoïde. L'envahissement cartilagineux semble tardif dans l'évolution de la maladie (16). En passant au-dessus du bord supérieur du cricoïde, la tumeur peut atteindre les muscles inter-aryténoïdiens ou, en passant en dessous, l'œsophage cervical (25). L'extension profonde au niveau des muscles laryngés est fréquente. Elle est responsable d'une hypomobilité ou d'une immobilité laryngée.

En inférieur, guidée par la nature de distribution circonférentielle de la microvascularisation au niveau sous-glottique, la lésion peut atteindre de proche en proche la trachée.

En supérieur, la tumeur peut atteindre la commissure antérieure, postérieure et la face inférieure des cordes vocales (26).

Il est important de noter que l'extension sous-muqueuse est fréquente : une tumeur peut avoir une extension profonde sans forcément se manifester par une atteinte muqueuse évidente (25).

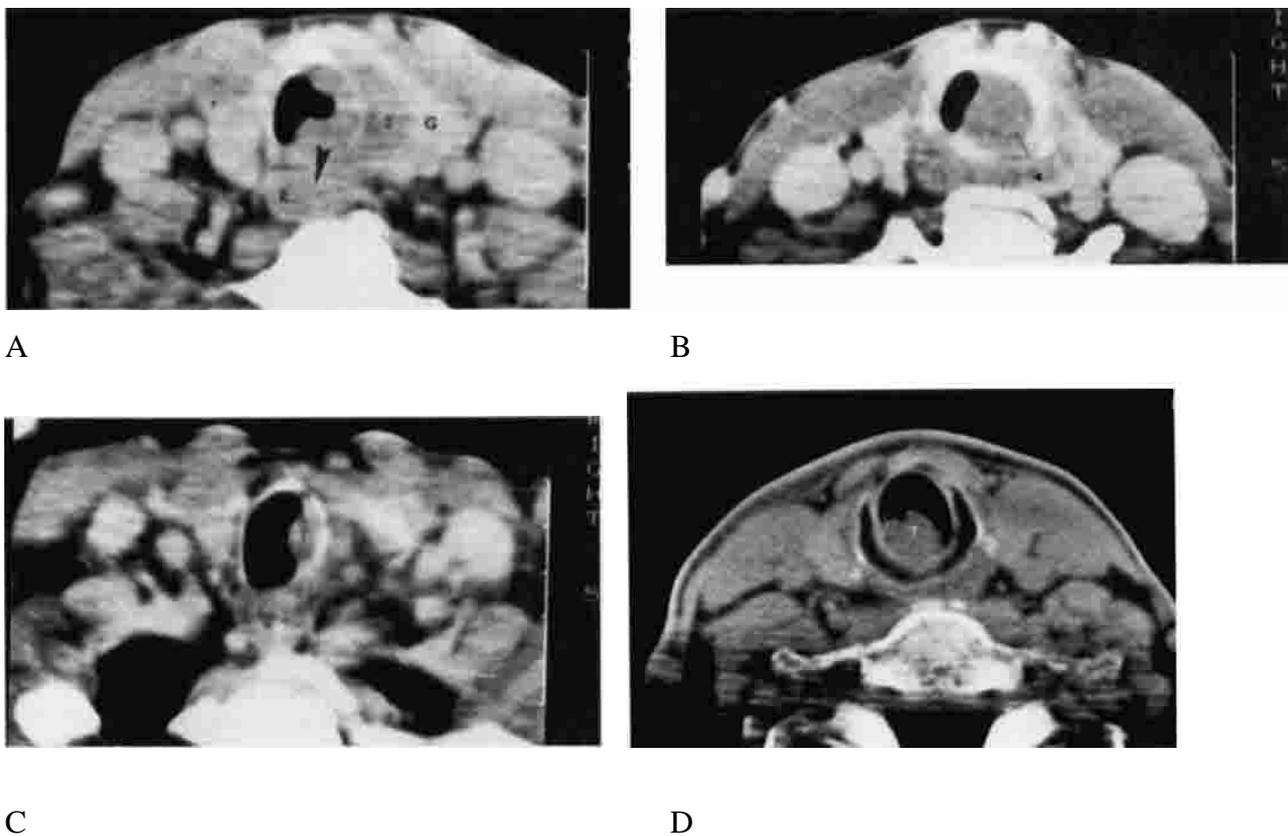


Figure 6 : Planches de scanner en coupes axiales retrouvant une atteinte de la région sous-glottique (26) :

Cas 1 : **A** : tumeur envahissant la thyroïde et l'œsophage au niveau du premier anneau trachéal ; **B** : destruction du cricoïde et envahissement extra-laryngé au niveau de la jonction crico-trachéale ; **C** : atteinte continue de la tumeur au niveau du troisième anneau trachéal

Cas 2 : **D** : tumeur sous-glottique primitive avec extension endo-luminale importante

L'IRM permet de mieux évaluer l'envahissement en profondeur de la tumeur sous-glottique par rapport au cartilage cricoïde sur les coupes coronales et sagittales (23).

2.2.4 - TERRITOIRE DE DRAINAGE

2.2.4.1 - ANATOMIE

En cas de tumeur sous-glottique, la première zone ganglionnaire atteinte est le compartiment central. Il est également désigné sous le nom de compartiment cervical antérieur ou zone VI. Les limites de cette zone sont anatomiquement : en haut l'os hyoïde, en bas la fourchette sternale, et sur les côtés, le bord médial des deux carotides communes.

On distingue dans ce compartiment trois zones :

- Les ganglions pré-laryngés, également appelés Delphiens, sont situés sur la ligne médiane ou à son voisinage, au-dessus de la moitié inférieure du cartilage thyroïde, de la membrane crico-thyroïdienne ou du cartilage cricoïde (la plupart du temps au niveau du V formé par les muscles crico-thyroïdiens).
- Les ganglions pré-trachéaux se trouvent dans le tissu fibroadipeux situé en avant de la trachée, entre l'isthme thyroïdien et le thymus ou le tronc veineux innominé.
- Les ganglions para-trachéaux ou récurrentiels, sont situés le long des deux nerfs récurrents. En inférieur, cette zone est en continuité avec les ganglions du médiastin supérieur (48).

En pratique, la zone VI est subdivisée en zone VIa, ganglions pré-laryngo-trachéaux, et zone VIb, ganglions récurrentiels.

La région sous-glottique est drainée par trois pédicules lymphatiques. Le pédicule antérieur entre au travers de la membrane crico-thyroïdienne, en direction des ganglions pré-laryngés et les ganglions pré-trachéaux. Il existe également deux pédicules postéro-latéraux traversant la membrane crico-trachéale et drainant les ganglions para-trachéaux et les ganglions du médiastin supérieur.

2.2.4.2 - ADÉNOPATHIES CERVICALES

Le carcinome épidermoïde sous-glottique donne en premier lieu des métastases ganglionnaires récurrentielles. Malgré un riche réseau lymphatique de drainage, les adénopathies métastatiques sont peu fréquentes et concernent des tumeurs localement avancées (15). L'incidence rapportée de ces métastases est très variable selon les séries : de 0 à 21,9% (14,15,23,24,29,36). Une incidence maximale de 50% de métastases ganglionnaires occultes à l'examen clinique a été retrouvée par un examen histologique des évidements ganglionnaires chez des patients atteints d'une tumeur sous-glottique primitive

(50). Cette variabilité importante est due au petit volume des séries ainsi qu'à l'hétérogénéité des patients inclus en termes de volume et d'extension tumorale. Une atteinte bilatérale, bien que rare, de ces chaînes ganglionnaires est possible : une injection de traceur radioactif dans un côté de la région sous-glottique se retrouve dans les ganglions ipsilatéraux à 96% et à 2,6% dans les ganglions récurrentiels contralatéraux (51). En effet le réseau lymphatique de la région sous-glottique franchit la ligne médiane. La zone pré-laryngée est une zone importante dans l'extension ganglionnaire des tumeurs sous-glottiques et son envahissement est souvent associé à un envahissement tumoral de la thyroïde (25,52).

Classiquement, les métastases ganglionnaires du compartiment latéral (chaîne jugulaire) sont moins fréquentes dans les tumeurs sous-glottiques primitives : elles constituent un site d'extension lymphatique secondaire (53).

Les adénopathies récurrentielles sont difficilement palpables à l'examen clinique, dissimulées derrière la thyroïde. Les adénopathies macroscopiques peuvent être détectées au TDM ou à l'IRM, mais le plus fréquemment, la maladie est microscopique. La sensibilité du TDM est de 70% et la spécificité 36%. La sensibilité de l'IRM est de 50% et la spécificité 71% (54). Une étude réalisée chez des patients atteints d'un carcinome de l'hypopharynx a montré que la sensibilité de ces deux examens combinés est de 53% (55). Il n'y a pas de différence significative en termes de spécificité entre l'association TDM et IRM d'une part et TEP-TDM au 18F-FDG (fluorodesoxyglucose) d'autre part, par rapport à l'analyse histologique des évidements. A noter qu'il existe également des faux négatifs pour le TEP-TDM, les métastases de taille inférieure à 1,0 cm n'étant pas perçues. Les méthodes d'imagerie usuelles (TDM, IRM, TEP-TDM) ne sont donc pas fiables pour détecter des métastases occultes du compartiment central (56).

La meilleure exploration de ces aires ganglionnaires semble être l'exploration peropératoire et l'évidement de cette zone pour examen anatomopathologique (48).

2.2.4.3 - PRISE EN CHARGE

L'évidement récurrentiel est réalisé en cas d'adénopathie(s) de la zone VI palpable(s) cliniquement ou visible(s) sur les imageries.

Le traitement préventif des adénopathies de la zone VI dans les cancers laryngés semble indiqué dans plusieurs situations :

- Tumeurs sous-glottiques primitives, surtout s'il existe des adénopathies dans le compartiment latéral

- Tumeurs laryngées supra-glottiques avancées T3-T4, surtout s'il existe une atteinte de la commissure antérieure ou de la sous-glotte (56).

2.2.4.4 - PRONOSTIC

L'existence d'adénopathies métastatiques dans la zone VI est de haute importance : en effet, elle sont associées à des taux plus élevés de récurrence tumorale (57), une incidence plus importante des métastases ganglionnaires au niveau du compartiment latéral (58) et une survie réduite (48,49,55,59–62). Le pronostic de ces patients est en général médiocre. L'atteinte simultanée des compartiments centraux et latéraux est associée à un plus mauvais pronostic du point de vue de la survie (62). La présence de ces adénopathies métastatiques est aussi en rapport avec un risque plus élevé de récurrence péritrachéostomiale (61–63). Leur présence est également associée à un risque majoré d'envahissement thyroïdien.

DEUXIÈME PARTIE : ETUDE DE LA SÉRIE

1. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1.1 - POPULATION ÉTUDIÉE

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur une série de 112 patients consécutifs qui ont été pris en charge entre 2005 et 2011 à l'Institut Gustave Roussy (IGR) pour un carcinome épidermoïde affectant la région sous-glottique (atteinte primitive ou secondaire à l'extension d'une lésion des étages glottiques ou supra-glottique).

Les critères d'exclusion étaient : un suivi inférieur à 12 mois sans évènement et la réalisation d'un traitement palliatif d'emblée.

Conformément à la définition de l'AJCC/UICC, la limite supérieure de la sous-glotte est le plan horizontal passant 1 cm en dessous du plan de la partie supérieure des ventricules laryngés (34).

Tous les patients ont eu un bilan initial comportant une panendoscopie des voies aéro-digestives supérieures avec examen de la région glotto-sous-glottique à l'optique rigide 30°, au cours de laquelle des biopsies étaient réalisées, ainsi qu'un TDM cervico-thoracique. Un TEP-TDM était réalisé chez les patients ayant des lésions avancées au niveau loco-régional.

1.2 - PARAMÈTRES ÉTUDIÉS

Les paramètres qui ont été collectés sont : l'âge, le sexe, les antécédents et principales comorbidités, l'origine exacte de la tumeur, la mobilité laryngée, la classification TNM, les traitements reçus et les éventuelles complications, les marges histologiques, le nombre et la localisation des adénopathies cervicales retrouvées lors de l'analyse anatomopathologique, les résultats oncologiques et les éventuelles secondes lignes de traitements.

Les extensions de tumeurs glottiques ou supra-glottiques à la sous-glotte ont été séparées en deux groupes : les extensions peu importantes de moins de 1 cm en sous-glotte

et les extensions importantes de plus de 1 cm en sous-glotte. Cette limite a été choisie car elle correspond approximativement à la distance entre les plis vocaux et le bord supérieur du cricoïde.

Le stade tumoral a été défini conformément à la classification de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (21).

1.3 - STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Toutes les décisions thérapeutiques ont été prises en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) dont l'équipe est composée de chirurgiens, de radiologues, de radiothérapeutes et d'oncologues médicaux.

Conformément à nos protocoles thérapeutiques, les petites lésions sous-glottiques (T1 et T2) étaient traitées par radiothérapie sauf dans les cas où une chirurgie partielle était envisageable.

Les lésions plus évoluées sans immobilité laryngée (certains T2) étaient traitées par radiochimiothérapie concomitante. Les lésions avec une hypomobilité ou immobilité laryngée (T3) étaient traitées par chimiothérapie d'induction suivie de radiochimiothérapie ou radiothérapie seule chez les bons répondeurs (remobilisation laryngée et réduction du volume tumoral) dans le cadre d'un protocole de préservation laryngée, ou par une laryngectomie totale chez les non-répondeurs.

Les T3 ne pouvant pas bénéficier d'un protocole de préservation laryngée et les lésions classées T4a, la plupart du temps à cause d'un envahissement cartilagineux, bénéficiaient d'une laryngectomie totale en première intention, suivi d'une radiothérapie associée ou non à une chimiothérapie en fonction des facteurs histo-pronostiques et de l'état général.

Les patients ayant reçu par le passé un traitement par radiothérapie pour une lésion antérieure n'étaient pas irradiés à nouveau et traités chirurgicalement.

Les évidements ganglionnaires du compartiment cervical latéral étaient bilatéraux et comprenaient les zones IIa, IIb, III, IV. Le curage au niveau de la zone VI était bilatéral associé à une thyroïdectomie totale, ou unilatéral associé à une loboisthmectomie en fonction de la localisation de la tumeur, ou non réalisé.

Le traitement par radiothérapie adjuvante délivrait respectivement 60 Gy et 50-54 Gy sur les zones à haut risque et à bas risque des volumes cibles anatomo-cliniques (clinical target volume : CTV). Pour le traitement par radiothérapie exclusive et pour les protocoles de préservation d'organe, 70 Gy étaient délivrés sur le volume tumoral macroscopique

(gross tumor volume : GTV). Les zones irradiées comprenaient les aires ganglionnaires cervicales et le médiastin supérieur.

Le protocole de chimiothérapie utilisé en induction était du PF (cisplatine et 5-fluorouracile) ou du TPF (docétaxel, cisplatine et 5-fluorouracile), et lors d'un traitement par radiochimiothérapie concomitante, du cisplatine, du carboplatine ou du cetuximab à J1, J21 et J42.

1.4 - LE SUIVI

Le suivi des patients après traitement a été réalisé dans la majorité des cas à l'IGR par des consultations tous les 3 mois avec le chirurgien ORL référent, en alternance avec le radiothérapeute et l'ORL traitant. En cas d'évènement ou d'anomalie à l'examen clinique faisant suspecter une poursuite évolutive ou une récurrence, un TDM ou un TEP-TDM était réalisés. Pour les patients surveillés en province, le suivi se basait sur des courriers transmis par les ORL traitants archivés dans le dossier. En cas d'absence de nouvelles récentes, le médecin généraliste et/ou l'ORL traitant ont été contactés par téléphone afin de savoir si le patient avait rechuté, s'il était vivant ou décédé et quelle était la cause du décès (tumorale ou non).

Pour les patients traités de façon non chirurgicale, un TDM et une panendoscopie (à la discrétion du chirurgien référent) étaient réalisés 3 mois après la fin du traitement et permettait de juger la réponse et de s'orienter vers une laryngectomie totale en cas de mauvaise réponse.

1.5 - STATISTIQUES

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au test de Fisher, test du Log-rank, rapports de vraisemblance et la survie calculée grâce à la méthode de Kaplan Meier. Le seuil de significativité retenu est $p < 0,05$.

2. RÉSULTATS

Dans un souci de clarté, nous détaillerons dans un premier temps les résultats de l'ensemble de la population, puis ceux des patients avec une tumeur sous-glottique primitive et ensuite ceux des patients avec une tumeur glottique ou supra-glottique étendue

à la sous-glotte. Nous détaillerons ensuite les résultats concernant les différentes modalités thérapeutiques. Nous étudierons enfin l'impact sur la survie des atteintes ganglionnaires et de la réalisation d'une trachéotomie avant traitement.

2.1 - LA COHORTE

2.1.1 - DESCRIPTION DE LA COHORTE

En respectant les critères d'inclusion, 95 patients ont pu être inclus dans cette étude. Dix-sept patients ont été exclus en raison d'un suivi inférieur à 12 mois, (n=13, perdus de vue) ou en raison d'un traitement palliatif d'emblée (n=4). Les motifs ayant conduit à la décision d'un traitement palliatif d'emblée sont : la présence de métastases pulmonaires lors du bilan initial (n=1), une extension locale inextirpable (n=1) et des comorbidités majeures (n=2) ne permettant pas un traitement curatif.

La population étudiée est composée de 88 hommes (92,6%) et de 7 femmes (7,4%). La moyenne d'âge est de 62,5 ans. Six patients (6,3%) avaient une tumeur sous-glottique primitive et 89 (93,7%) étaient atteints d'une extension à la sous-glotte d'une tumeur glottique ou supra-glottique, ce qui représente respectivement 0,79% et 11,7% de l'ensemble des patients traités pour un cancer du larynx (n=760) sur la même période à l'IGR. En ce qui concerne les patients atteints d'une extension sous-glottique, celle-ci provenait d'un cancer supra-glottique chez 35 patients (36,8%) et d'un cancer glottique chez 54 patients (56,8%). L'atteinte sous-glottique était inférieure à 1 cm dans 45 cas (47,4%) et supérieure à 1 cm dans 44 cas (46,3%). La répartition de la population selon la classification TNM et le stade tumoral est représentée dans le tableau 7 et la figure 8.

T	T1	T2	T3	T4		
	1 (1,1%)	23 (24,2%)	29 (30,5%)	42 (44,2%)		
N	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3
	67 (70,5%)	8 (8,4%)	2 (2,1%)	7 (7,4%)	10 (10,5%)	1 (1,1%)
M	M0					
	95 (100%)					

Tableau 7 : Répartition des patients en fonction du T, du N et du M

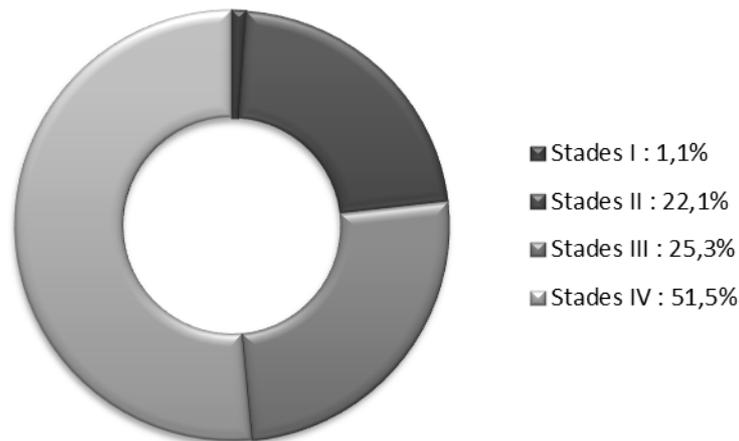


Figure 8 : Répartition des patients en fonction du stade de la maladie

2.1.2 - TRAITEMENTS REÇUS PAR L'ENSEMBLE DE LA COHORTE

Sur l'ensemble de la série : 60 patients (63,1%) ont bénéficié d'un traitement chirurgical de première intention, 18 (19%) ont été opérés après échec d'un traitement conservateur (chirurgie partielle, protocole de préservation laryngée ou radiothérapie exclusive) et 17 (17,9%) ont bénéficié d'un traitement non chirurgical (protocole de préservation d'organe ou radiothérapie exclusive). Le détail des traitements est résumé dans le tableau 9.

Traitements		stade I	stade II	stade III	stade IV	total
Chirurgie partielle	Partielle+/- RT	1	6	0	0	7
LT première intention	LT seule +/- RT/CT	0	1	10	42	53
LT après échec partielle	partielle + LT +RT	0	0	1	2	3
LT de rattrapage	CTI + RCT + LT	0	1	1	0	9
	RCT + LT	0	1	1	0	
	RT + LT	0	5	0	0	
LT après échec CTI	CTI + LT + RT	0	0	6	0	6
RT seule	RT seule	0	1	0	0	1
Préservation d'organe	RCT	0	7	1	0	16
	CTI + RCT	0	0	1	3	
	CTI + RT	0	0	2	2	
	CTI seule	0	1	0	0	
Total						95

Tableau 9 : Traitements reçus par les patients en fonction du stade tumoral

2.1.3 - RÉSULTATS ONCOLOGIQUES DE L'ENSEMBLE DE LA COHORTE

Parmi les 95 patients inclus, la médiane de suivi est de 51 mois. Au terme du suivi :

- 51 sont vivant contrôlés (médiane de survie sans maladie 38 mois)
- 38 sont décédés, dont 18 de leur cancer et 20 de pathologies intercurrentes (moyenne de survie 20 mois)
- 6 sont en vivants mais en poursuite évolutive

Les taux de survie globale à 2 et 5 ans sont respectivement de 70,0% et 50,7%.

Les taux de survie sans maladie à 2 et 5 ans sont respectivement de 67,9% et 44,9%.

La médiane de survie sans maladie est de 55 mois.

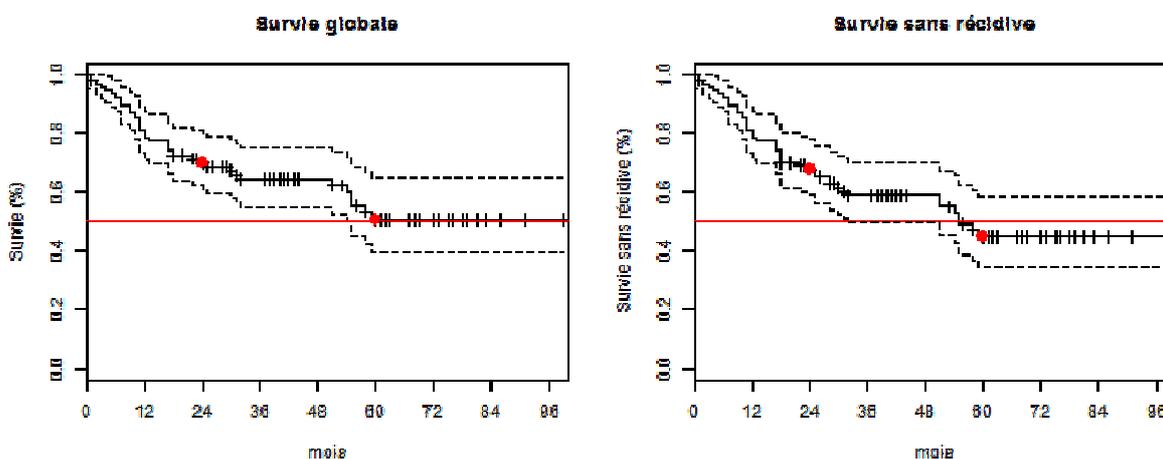


Figure 10 : Courbes de survie de Kaplan Meier de la cohorte entière

2.2 - LES TUMEURS SOUS-GLOTTIQUES PRIMITIVES

2.2.1 - TRAITEMENTS REÇUS

Parmi les six patients avec une tumeur sous-glottique primitive :

- 2 patients avaient des tumeurs de stade précoce :
 - o 1 T1N0 traité par chirurgie partielle (CHEP) et radiothérapie (pT1N1)
 - o 1 T2N0 traité par radiochimiothérapie concomitante avec une laryngectomie totale de rattrapage à 30 mois pour une rechute locale
- 4 patients avaient des tumeurs de stade avancé :

- 2 T4aN1 traités par laryngectomie totale suivi d'une radiochimiothérapie
- 1 T4aN2c traité par laryngectomie totale seule (antécédent de cancer de l'oropharynx irradié)
- 1 T4aN2b traité par chimiothérapie d'induction puis radiochimiothérapie car sa lésion n'était pas opérable

2.2.2 - RÉSULTATS ONCOLOGIQUES

Le contrôle loco-régional a été obtenu chez trois patients, dont un est vivant contrôlé, les deux autres sont décédés de pathologies intercurrentes.

Trois patients ont eu une rechute locale : deux après préservation d'organe et un après laryngectomie totale seule. Ils sont tous décédés de leur cancer laryngé (tableau 11).

TNM	Traitement initial	Rechute	Traitement ultérieur	Statut
T1N0M0	CHEP + RT			décès d'un cancer du poumon à 55 mois
T2N0M0	RCT	rechute T à 30 mois	LT rattrapage	décès de son cancer à 32 mois
T4aN2bM0	CTI + RCT	rechute T N M à 5 mois	CT palliative	décès de son cancer à 11 mois
T4aN2cM0	LT	rechute T N à 4 mois	CT palliative	décès de son cancer à 7 mois
T4aN1M0	LT + RT CT			vivant contrôlé à 41 mois
T4aN1M0	LT + RT CT			décès de cause inconnue à 7 mois

Tableau 11 : Suivi des patients traités pour des tumeurs sous-glottiques primitives

2.3 - TUMEURS GLOTTIQUES OU SUPRA-GLOTTIQUES ÉTENDUES À LA SOUS-GLOTTE

2.3.1 - EXTENSIONS SOUS-GLOTTIQUES LIMITÉES (<1 CM)

Quarante-cinq patients (47,4%) avaient une extension sous-glottique limitée.

2.3.1.1 - TRAITEMENTS REÇUS

Trente-trois patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale exclusive (n=15) ou suivie d'un traitement complémentaire (n=18) :

- 6 patients ont été traités par laryngectomie partielle. Il s'agissait de lésions classées T2N0 pour lesquelles une marge de 5 mm vis-à-vis du bord supérieur du cricoïde pouvait être respectée (un patient a nécessité de la radiothérapie adjuvante en raison d'un envahissement ganglionnaire confirmée histologiquement).
- 27 patients ont eu une laryngectomie totale, seule (n=10) ou suivie d'un traitement complémentaire (n=17) :
 - o 17 patients ont été opérés de première intention, en raison d'une lésion classée T4a (n=11) ou d'une contre-indication médicale à la réalisation d'un protocole de préservation d'organe (n=6)
 - o 2 patients ont été totalisés en raison de l'échec d'une chirurgie partielle. Ces deux patients (T1bN0 traité par cordectomie endoscopique et T1aN0 traité par cordectomie par voie externe) avaient été initialement opérés en dehors de l'IGR.
 - o 8 patients ont nécessité une laryngectomie totale de rattrapage parmi 20 patients pris en charge initialement par un traitement non chirurgical (protocoles thérapeutiques détaillés dans les tableaux 23 à 28).

Douze patients ont bénéficié d'un traitement non chirurgical par protocole de préservation laryngée ou radiothérapie exclusive.

Traitements		stade I	stade II	stade III	stade IV	total
Chirurgie partielle *	partielle	0	6	0	0	6
LT première intention	LT (T4)	0	0	0	11	17
	LT (CI PO)	0	0	6	0	
LT après échec partielle	LT + RT/RT CT	0	0	0	2	2
LT de rattrapage	LT	0	0	4	0	4
LT après échec CTI seule	LT + RT	0	4	0	0	4
RT seule	RT	0	1	0	0	1
Préservation d'organe	CTI	0	1	0	0	11
	RCT	0	7	0	0	
	CTI+RCT	0	0	1	0	
	CTI+RT	0	0	1	1	
Total						45

Tableau 12 : Traitement des patients avec une atteinte sous-glottique limitée selon le stade

*Laryngectomies partielles : 3 laryngectomies supracricoiïdiennes avec crico-hyoïdo-pexie (CHP), 1 laryngectomie supracricoiïdienne avec crico-hyoïdo-épiglotto-pexie (CHEP), 1 laryngectomie horizontale selon Caléaro et 1 laryngectomie fronto-latérale avec épiglottoplastie (Tücker)

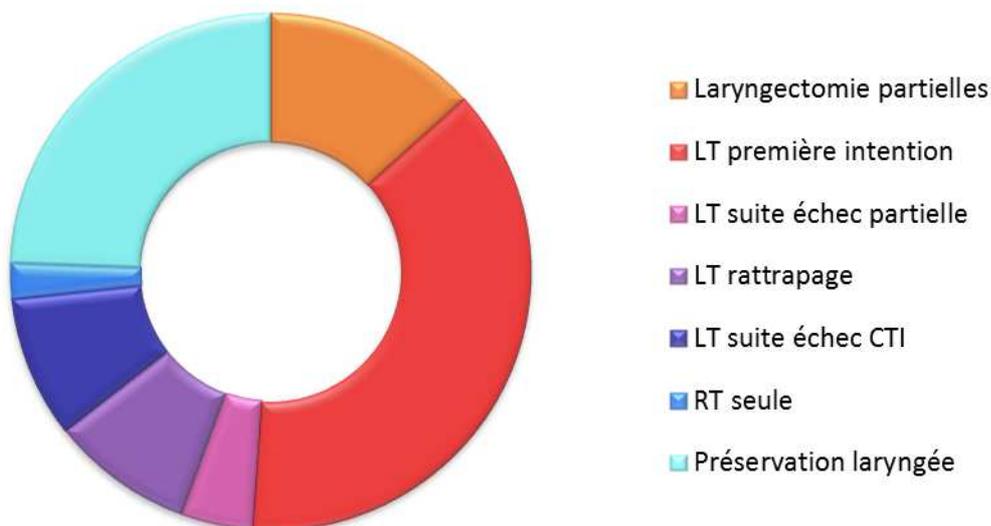


Figure 13 : Traitements reçus par les patients avec des atteintes sous-glottiques limitées

2.3.1.2 - RÉSULTATS ONCOLOGIQUES

La médiane de suivi est de 58 mois.

Les taux de survie globale à 2 et 5 ans sont respectivement de 81,8% et 58,5%.

Les taux de survie sans maladie à 2 et 5 ans sont respectivement de 77,3% et 53,4%.

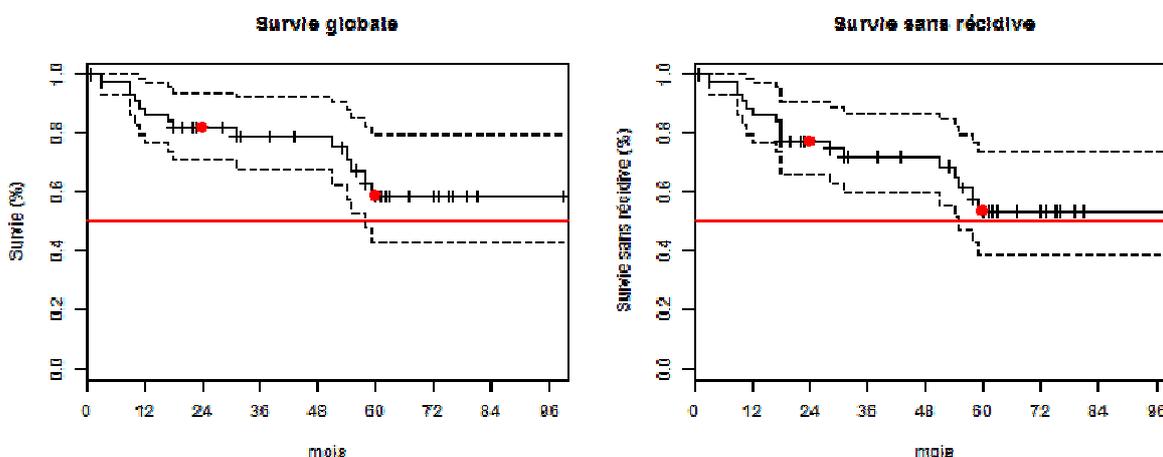


Figure 14 : Courbes de survie de Kaplan Meier des patients avec une extension sous-glottique limitée

2.3.2 - EXTENSIONS SOUS-GLOTTIQUES IMPORTANTES (>1 CM)

Quarante-quatre patients (46,3%) avaient une extension sous-glottique de plus de 1 cm.

2.3.2.1 - TRAITEMENTS REÇUS

Quarante patients ont eu une laryngectomie totale suivie dans 31 cas d'un traitement complémentaire.

- 33 patients ont eu une laryngectomie totale en première intention en raison d'une lésion classée T4a (n=28) ou d'une contre-indication médicale à la réalisation d'un protocole de préservation d'organe (n=5)
- 1 patient a été totalisé en raison de l'échec d'une chirurgie partielle (CHEP hors IGR)
- 6 patients ont nécessité une laryngectomie totale de rattrapage parmi 10 patients pris en charge initialement par un traitement non chirurgical. Le détail des protocoles thérapeutiques de ces 10 patients est présenté dans les tableaux 24 à 28.

Quatre patients ont bénéficié d'un traitement non chirurgical par protocole de préservation laryngée.

Traitements		stade I	stade II	stade III	stade IV	total
LT première intention	LT (T4)	0	0	0	28	33
	LT + RT/RT CT (CI PO)	0	1	4	0	
LT après échec partielle	LT + RT CT	0	0	1	0	1
LT de rattrapage	LT	0	2	2	0	4
LT après échec CTI seule	LT + RT	0	0	2	0	2
Préservation d'organe	RCT	0	0	1	0	4
	CTI+RCT	0	0	1	1	
	CTI+RT	0	0	1	0	
Total						44

Tableau 15 : Traitement des patients avec une atteinte sous-glottique importante en fonction de leur stade tumoral

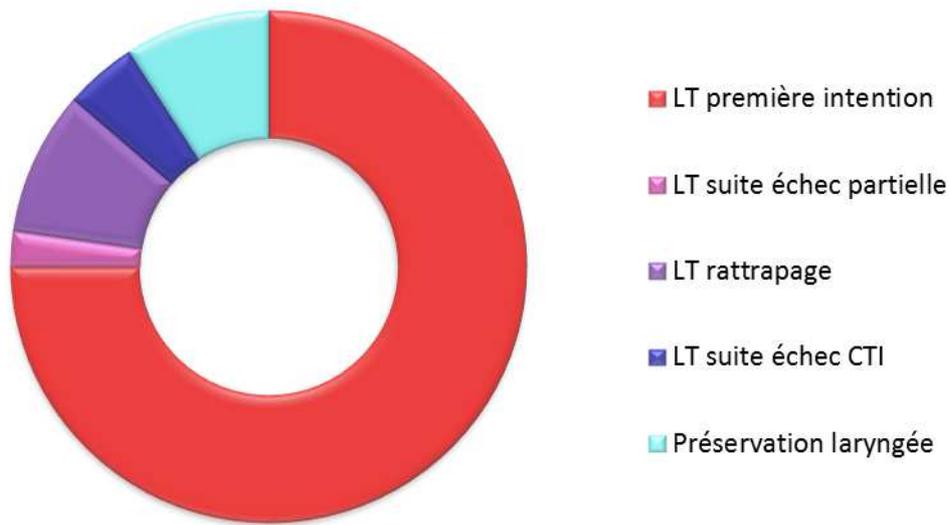


Figure 16 : Traitements reçus par les patients avec des atteintes sous-glottiques importantes

2.3.2.2 - RÉSULTATS ONCOLOGIQUES

Les taux de survie globale à 2 et 5 ans sont respectivement de 60,9% et 54,9%.

Les taux de survie sans maladie à 2 et 5 ans sont respectivement de 60,9% et 44,1%.

La médiane de survie sans maladie est de 30 mois.

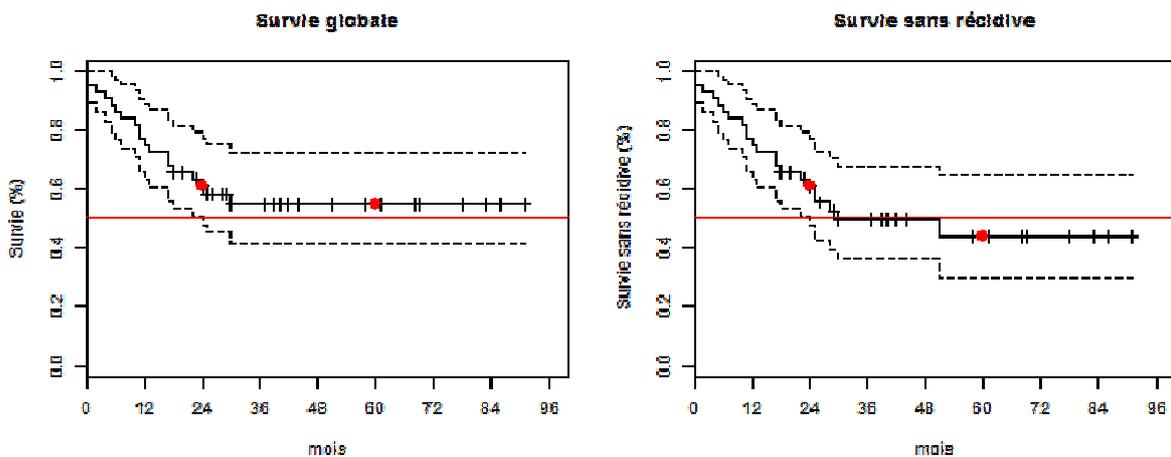


Figure 17 : Courbes de survie de Kaplan Meier des patients avec une extension sous-glottique importante

2.3.3 - COMPARAISON DE LA SURVIE SELON L'IMPORTANCE DE L'EXTENSION SOUS-GLOTTIQUE

La comparaison de la survie entre les extensions sous-glottiques <1cm et les extensions sous-glottiques >1cm retrouve une différence non significative sur la survie globale (p=0,2) et sur la survie sans maladie (p=0,17) en faveur des extensions sous-glottiques limitées.

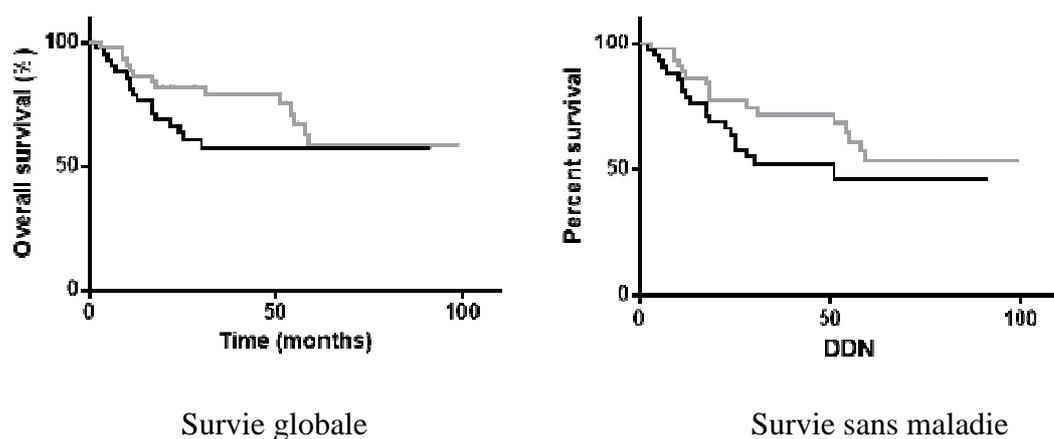


Figure 18 : Courbes de survie de Kaplan Meier comparant la survie des patients avec une atteinte sous-glottique <1cm (courbe grise) et celle des patients avec une atteinte sous-glottique >1cm (courbe noire). Résultats non significatifs

2.4 - RÉSULTATS EN FONCTION DES MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES

2.4.1 - TRAITEMENT CHIRURGICAL

2.4.1.1 - LARYNGECTOMIE PARTIELLE

Parmi les six patients opérés de laryngectomie partielle pour une atteinte sous-glottique limitée, aucun n'a présenté de rechute.

Cinq sont vivants contrôlés et un patient est décédé du fait d'une pathologie intercurrente (à 3 mois de suivi).

D'un point de vue fonctionnel, deux patients ont des troubles de déglutition persistants et un patient n'a pas pu être décanulé.

Ext	TNM	traitement	état	fonctionnel
<1	T2N0M0	CHEP	vivant contrôlé à 58 mois	fausses routes aux liquides
<1	T2N0M0	CHP	vivant contrôlé à 73 mois	
<1	T2N0M0	Tucker + RT	vivant contrôlé à 99 mois	non décanulable
<1	T2N0M0	Caléaro	vivant contrôlé à 63 mois	
<1	T2N0M0	CHP	vivant contrôlé à 32 mois	
<1	T2N0M0	CHP	décès à 3 mois d'une chute	gastrostomie

Tableau 19: Suivi des laryngectomies partielles

2.4.1.2 - LARYNGECTOMIE TOTALE DE PREMIÈRE INTENTION

Parmi les 53 patients ayant eu une laryngectomie totale en première intention :

- 29 sont vivants contrôlés (médiane de suivi 55 mois)
- 22 sont décédés, 10 de leur cancer et 12 de pathologies intercurrentes (moyenne de survie 16 mois)
- 2 sont vivants en poursuite évolutive

Le détail de l'état actuel en fonction l'importance de l'extension sous-glottique est donné dans le tableau 20.

LT première intention	sous-glotte primitive	Extension <1cm	Extension >1cm	Total
Vivants contrôlés	1	12	16	29
Décédés	2	5	15	22
En poursuite évolutive	0	0	2	2
Total	3	17	33	53

Tableau 20 : Etat actuel des patients en fonction de la localisation tumorale initiale

2.4.1.2.1 - RECHUTES

Douze patients sur 53 (22,6%) ont eu une rechute ou une poursuite évolutive au cours du suivi : 3 rechutes régionales (N), 4 rechutes à distance (M), 2 rechutes locorégionales (T et N), 2 rechutes régionales et à distance (N et M). Pour un patient les données concernant la rechute ne sont pas disponibles. Un patient avait une tumeur sous-glottique primitive, un patient une extension sous-glottique peu importante et 10 patients une extension sous-glottique importante.

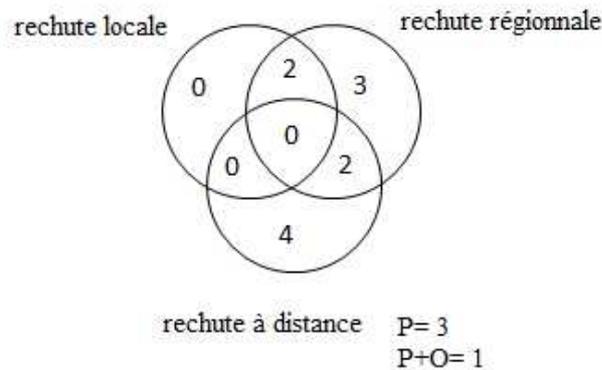


Figure 21 : Site des rechutes après laryngectomie totale (P : poumon, O : os)

Quatre patients (4,2% de l'ensemble de la série) ont eu une récurrence péritrachéostomiale :

- 3 avaient une extension sous-glottique importante
- 1 avait une tumeur sous-glottique primitive
- 1 avait nécessité la réalisation trachéotomie avant traitement
- 2 ont bénéficié d'un évidement unilatéral de la zone VI
- 3 avaient des adénopathies cervicales métastatiques en rupture capsulaire

Le délai moyen de rechute est de 9,1 mois.

Sur ces patients ayant rechuté au cours du suivi, 10 sont décédés de leur cancer et deux sont vivants en poursuite évolutive avec un traitement par chimiothérapie palliative. Aucun patient n'a donc pu être traité efficacement après sa rechute.

La moyenne de survie des patients en rechute est de 13,9 mois.

2.4.1.2.2 - RÉSULTATS ONCOLOGIQUES

Sans prendre en compte les tumeurs sous-glottiques primitives, il existe une tendance entre la présence d'une extension sous-glottique importante et la survenue d'une rechute ($p=0,08$), mais il n'y a pas d'association statistiquement significative entre l'importance de l'extension sous-glottique et la survenue du décès ($p=0,2$) et sur la durée de survie sans maladie ($p=0,1$).

Ext	Traitement	Site de rechute	CT palliative	Statut
>1	LT + RT	?	oui	décès à 5 mois de son cancer
>1	LT + RT CT	N et M à 5 mois	oui	décès à 6 mois de son cancer
>1	LT + RT	N à 10 mois	oui	décès à 11 mois de son cancer
SGP	LT	T et N à 4 mois	oui	décès à 7 mois de son cancer
<1	LT + RT	N à 6 mois	oui	décès à 9 mois de son cancer
>1	LT + RT CT	N à 10 mois	oui	décès à 17 mois de son cancer
>1	LT + RT CT	M à 22 mois	oui	vivant en évolution à 28 mois
>1	LT + RT CT	T et N à 8 mois	oui	décès à 22 mois de son cancer
>1	LT	N et M à 1 mois	non	décès à 2 mois de son cancer
>1	LT + RT	M à 16 mois	non	décès à 17 mois de son cancer
>1	LT + RT	M à 7 mois	oui	vivant en évolution à 25 mois
>1	LT + RT CT	M à 11 mois	oui	décès à 18 mois de son cancer

Tableau 22 : Rechute des patients opérés de laryngectomie totale

2.4.2 - TRAITEMENT NON CHIRURGICAL

Trente-deux patients (33,6%) avaient initialement bénéficié d'un traitement non chirurgical par radiothérapie exclusive ou protocole de préservation d'organe (radiochimiothérapie concomitante ou bien chimiothérapie d'induction suivie de radiochimiothérapie ou radiothérapie seule).

2.4.2.1 - RADIOTHÉRAPIE EXCLUSIVE

Six patients (6,3%) avaient bénéficié initialement d'un traitement par radiothérapie exclusive.

- 1 patient (1,1%) a été traité pour une extension sous-glottique limitée, avec un contrôle local satisfaisant.
- 5 patients ont rechuté après traitement. Le détail des traitements est présenté dans le tableau 27.

Ext	TNM	traitement	réponse	rechute	état actuel
<1	T2N0M0	RT seule	bonne	non	vivant contrôlé à 23 mois

Tableau 23 : Suivi du patient traité par radiothérapie exclusive

2.4.2.2 - PROTOCOLE DE PRÉSERVATION LARYNGEE

Vingt-six patients (27,3%) avaient bénéficié initialement d'un traitement par préservation d'organe.

- 11 patients (11,6%) ont été contrôlés localement par le protocole de préservation laryngée : deux sont décédés d'une cause inconnue. Un patient est décédé de l'évolution de sa tumeur, l'état général ne permettant pas une chirurgie de rattrapage (tableau 24).
- 6 patients (6,3%) ont eu une mauvaise réponse à la chimiothérapie d'induction dans le cadre d'un protocole de préservation d'organe et ont été traités par laryngectomie totale. Quatre sont vivants contrôlés et 2 sont décédés de leur cancer (tableau 25).
- 4 patients (4,2%) ont été traités médicalement en dehors des indications classiques : deux T4aN2b et un T4bN3 ne pouvant pas être opérés, respectivement en raison de l'état général, d'une localisation synchrone et de l'extension tumorale. Un T2N0 a été traité par chimiothérapie d'induction seule sans radiochimiothérapie au décours en raison de la dégradation de son état général. Ces patients sont tous décédés, du fait de leur tumeur laryngée ou de leur seconde localisation (tableau 26).
- 4 patients (4,2%) ont nécessité une chirurgie de rattrapage à cause d'une rechute ou une poursuite évolutive après préservation. Les résultats de ces patients seront détaillés dans le tableau 28.

Ext	TNM	traitement	réponse	rechute	état actuel
<1	T2N0M0	RCT	bonne	non	décès à 59 mois de cause inconnue
<1	T2N0M0	RCT	bonne	non	décès à 58 mois de cause inconnue
<1	T2N0M0	RCT	bonne	non	vivant contrôlé à 38 mois
>1	T3N0M0	RCT	bonne	non	vivant contrôlé à 39 mois
<1	T2N0M0	RCT	bonne	non	vivant contrôlé à 53 mois
<1	T2N0M0	RCT	bonne	non	vivant contrôlé à 38 mois
<1	T2N0M0	RCT	bonne	non	vivant contrôlé à 31 mois
<1	T2N0M0	RCT	bonne	non	vivant contrôlé à 18 mois
<1	T3N0M0	CTI + RCT	bonne	non	vivant contrôlé à 62 mois
>1	T3N0M0	CTI + RCT	bonne	non	vivant contrôlé à 78 mois
>1	T3N0M0	CTI + RT	bonne	non	vivant contrôlé à 58 mois
<1	T3N0M0	CTI + RT	mauvaise	oui	décès à 11 mois de l'évolution de sa tumeur

Tableau 24 : Suivi des patients traités par préservation d'organe sans rattrapage chirurgical

Ext	TNM	Traite- ment 1	réponse	Traitement 2	rechute	état actuel
<1	T3N0M0	CTI	mauvaise	RCT + LT + RT	N à 3 mois	décès à 17 mois de son cancer
<1	T3N0M0	CTI	mauvaise	LT + RT	0	vivant contrôlé à 43 mois
>1	T3N0M0	CTI	mauvaise	LT + RT	0	vivant contrôlé à 42 mois
<1	T3N0M0	CTI	mauvaise	LT + RT	0	vivant contrôlé à 61 mois
<1	T3N1M0	CTI	mauvaise	LT + RT	N M à 39 mois	décès à 54 mois de son cancer
>1	T3N1M0	CTI	mauvaise	LT + RT	0	vivant contrôlé à 30 mois

Tableau 25 : Patients ayant bénéficié d'une laryngectomie totale après échec de la chimiothérapie d'induction

Ext	TNM	traitement	réponse	rechute	traitement	état actuel
<1	T2N0M0	CTI	bonne	non		décès à 12 mois d'un cancer du poumon
<1	T4bN3M0	CTI + RT	bonne	N et M à 11 mois	CT palliative	décès à 18 mois de son cancer
>1	T4aN2bM0	CTI + RCT	bonne	non		décès à 13 mois d'une lésion synchrone
SGP	T4aN2bM0	CTI + RCT	mauvaise	T N et M à 5 mois	CT palliative	décès à 11 mois de son cancer

Tableau 26: Suivi des patients traités médicalement car non opérables

2.4.2.3 - RÉSULTATS ONCOLOGIQUES

Le taux d'échec du traitement par préservation d'organe (en excluant les 4 patients traités en dehors des indications traditionnelles) est de 50,0%.

Parmi les patients ayant été traités par protocole de préservation laryngée (n=12), la médiane de survie globale et sans maladie est de 59 mois. Les taux de survie globale et sans maladie à 2 et 5 ans sont respectivement de 91,6% et de 48,9%.

2.4.3 - LES CHIRURGIES DE RATTRAPAGE

2.4.3.1 - TRAITEMENTS REÇUS INITIALEMENT

2.4.3.1.1 - ECHECS APRÈS TRAITEMENT MÉDICAL

Neuf patients (9,5%) ont eu un échec local au décours d'un traitement conservateur ou d'une chirurgie partielle :

- 5 patients sur 6 (83,3%) traités par radiothérapie exclusive : en moyenne les rechutes ont lieu à 22 mois, il existe cependant une rechute très tardive à 108 mois (tableau 27)
- 2 patients sur 9 (22,2%) traités par radiochimiothérapie concomitante (tableau 28)
- 2 patients sur 4 (50%) traités par chimiothérapie d'induction puis radiochimiothérapie (tableau 28)

Ext	TNM	Traite- ment 1	rechute	traitement 2	état actuel
>1	T2N0M0	RT seule	21 mois	LT	décès à 31 mois de son cancer
<1	T2N0M0	RT seule	24 mois	LT proposée	vivant avec maladie évolutive à 28 mois
<1	T2N0M0	RT seule	18 mois	LT	décès à 31 mois de son cancer
<1	T1N0M0	RT seule	22 mois	LT	vivant contrôlé à 101 mois
>1	T2N0M0	RT seule	108 mois	LT	décès à 115 mois de cause inconnue

Tableau 27 : Suivi des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de rattrapage après échec d'un traitement par radiothérapie exclusive

Ext	TNM	Traite- ment 1	rechute	Traite- ment 2	état actuel
SGP	T2N0M0	RCT	30 mois	LT	décès à 32 mois de son cancer
>1	T3N0M0	RCT	5 mois	LT	vivant contrôlé à 37 mois
<1	T2N0M0	CTI + RCT	16 mois	LT	vivant contrôlé à 76 mois
>1	T3N0M0	CTI + RCT	11 mois	LT	vivant avec maladie évolutive à 51 mois, RT+CT

Tableau 28 : Suivi des patients ayant bénéficié de chirurgie de rattrapage après échec d'un protocole de préservation laryngée

2.4.3.1.2 - ECHECS APRÈS CHIRURGIE PARTIELLE

Trois patients (3,2%) traités par chirurgie partielle en dehors de l'IGR ont présenté une poursuite évolutive précoce ayant conduit à une chirurgie de totalisation (tableau 29)

TNM	traitement 1	réponse	rechute	traitement 2	état actuel
?	CHEP	évolution	0	chirurgie + RCT	décès à 6 mois de cause inconnue
T1aN0M0	cordectomie	évolution	0	chirurgie + RCT	décès à 9 mois de son cancer
T1bN0M0	cordectomie	évolution	0	chirurgie + RT	vivant en évolution à 18 mois

Tableau 29 : Suivi des patients ayant bénéficié de chirurgie de rattrapage après échec d'une chirurgie partielle

2.4.3.2 - RÉSULTATS ONCOLOGIQUES

Après échec d'un traitement médical et réalisation d'une chirurgie de rattrapage, trois patients sont vivants contrôlés, quatre sont décédés (trois de leur cancer et un de cause inconnue), deux sont en poursuite évolutive. L'efficacité du rattrapage est donc de 44,4%. Parmi les patients traités par chirurgie de rattrapage après échec d'un protocole de préservation d'organe ou échec de la chimiothérapie d'induction (n=15), la médiane de survie est de 54 mois, les taux de survie globale à 2 et 5 ans sont respectivement de 80,0% et 48,0% et les taux de survie sans maladie à 2 et 5 ans sont respectivement de 80,0% et 35,2%.

2.5 - ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE

Sur les 95 patients de la série, 75 ont bénéficié d'évidements ganglionnaires : 39 de façon bilatérale (zones II à VI avec thyroïdectomie totale), 24 bilatéral au niveau des zones II à IV et unilatéral au niveau de la zone VI avec loboisthmectomie et 12 ont eu un évidement du compartiment latéral sans évidement récurrentiel (dont les 7 laryngectomies partielles). A l'examen anatomopathologique, 29 patients sur 75 (38,7%) avaient des adénopathies cervicales métastatiques d'un carcinome épidermoïde (pN+). Parmi ces patients, 3 avaient une tumeur sous-glottique primitive (50%), 7 avaient une extension sous-glottique <1cm (15,5%) et 19 avaient une extension sous-glottique >1cm (43,2%) (pourcentage sur les patients de chaque sous-groupe). Vingt patients (68,9%) avaient une rupture capsulaire (deux patients avec une tumeur sous-glottique primitive, sept patients avec une atteinte sous-glottique <1cm et 11 patients avec une atteinte sous-glottique >1cm). Parmi l'ensemble des patients clinico-radiologiquement N0 (n= 42), 12 (28,6%)

avaient des métastases ganglionnaires positives en histologie et 7 (16,7%) avaient une rupture capsulaire.

2.5.1 - RÉPARTITION DES ADÉNOPATHIES MÉTASTATIQUES

Quatre patients (13,8%) avaient des métastases uniquement dans le compartiment central (2 tumeurs sous-glottiques primitives et 2 extensions sous-glottiques >1cm). Dix patients (34,5%) avaient des métastases ganglionnaires dans le compartiment latéral et dans le compartiment central (3 atteintes sous-glottique <1cm et 7 atteintes sous-glottique >1cm).

Quinze patients (51,7%) avaient des métastases uniquement dans le compartiment latéral (1 tumeur sous-glottique primitive, 4 atteintes sous-glottique <1cm et 10 atteintes sous-glottique >1cm) (tableau 30).

Au total, 14 patients (14,7% de l'ensemble de la série) avaient une atteinte de la zone VI et, parmi eux, 9 avaient une rupture capsulaire. Deux avaient des adénopathies bilatérales en zone VI en rupture capsulaire. Sur ces 14 patients, 4 (28,6%) étaient considérés comme N0 clinico-radiologiquement et 2 avaient une rupture capsulaire.

Adénopathies métastatiques	C. central	C. latéral	C. central + C. latéral	RC
29 patients	n= 4 (13,8%)	n= 15 (51,7%)	n= 10 (34,5%)	n= 20 (69%)

Tableau 30 : Répartition par zones ganglionnaires des métastases cervicales

stades	n	C. central	C. latéral	C. central + C. latéral	RC
I	1	1	0	0	0
II	1	0	1	0	1
III	3	0	1	2	1
IV	24	3	13	8	18

Tableau 31 : Répartition des métastases ganglionnaires cervicales en fonction du stade tumoral

Il n'a pas été retrouvé d'association statistiquement significative entre le stade tumoral et l'envahissement du compartiment central (p=1,000), latéral (p=0,553) ou la rupture capsulaire (p=0,287), ce qui est probablement dû à la taille réduite de l'échantillon (tableau 31).

2.5.2 - RÉPARTITION DES ADÉNOPATHIES MÉTASTATIQUES SELON LA LÉSION PRIMITIVE

La répartition des adénopathies cervicales métastatiques en fonction de la localisation tumorale et de l'importance de l'extension sous-glottique est présentée dans le tableau 32.

Aires Ganglionnaires	II a	II b	III	IV	VI
Ensemble de la série n=95	23,2%	6,3%	15,8%	7,4%	16,8%
Tumeurs sous-glottiques primitives n=6	16,7%	0%	0%	0%	33,3%
Extensions <1cm n=45	20%	2,2%	8,9%	2,2%	11,1%
Extensions >1cm n=44	27,3%	11,4%	25%	13,6%	20,4%
Extension tumeur glottique n=54	18,5%	7,4%	18,5%	9,3%	20,4%
Extension tumeur supra-glottique n=35	31,4%	5,7%	14,3%	5,7%	8,6%

Tableau 32 : Répartition des adénopathies en fonction de l'aire et selon la tumeur primitive

Les patients avec une extension sous-glottique >1 cm ont plus d'adénopathies cervicales métastatiques que les patients avec une extension sous-glottique < 1cm ($p=0,05$), risque relatif=0,36 intervalle de confiance à 95% [0,17-0,77] (figure 33).

Les patients avec une atteinte sous-glottique >1cm semblent avoir plus d'adénopathies en rupture capsulaire que les patients avec une extension sous-glottique <1 cm ou une tumeur sous-glottique primitive ($p=0,06$).

Les patients avec une tumeur sous-glottique primitive ne développent pas plus d'adénopathies que les patients avec une tumeur glottique ou supra-glottique étendue à la sous-glotte ($p=0,4$).

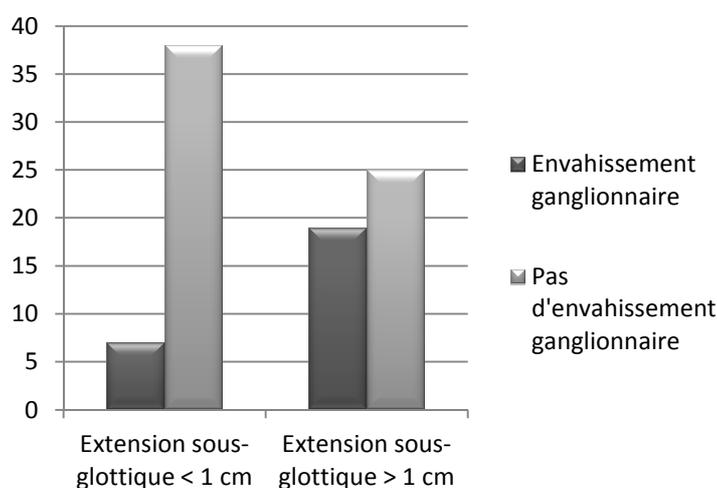


Figure 33 : Proportion des adénopathies cervicales métastatiques en fonction de l'importance de l'extension sous-glottique

2.5.3 - INFLUENCE DE L'ATTEINTE GANGLIONNAIRE SUR LA RECHUTE

Parmi les 29 patients ayant des adénopathies cervicales métastatiques, 11 ont fait une rechute de leur cancer : 1 rechute locale (T), 2 rechutes régionales (N), 4 rechutes à distance (M), 1 rechute locale et régionale (T et N), 2 rechutes régionales et à distance (N et M), et 1 de site inconnu (figure 34). Tous ces patients ont été traités à titre palliatif.

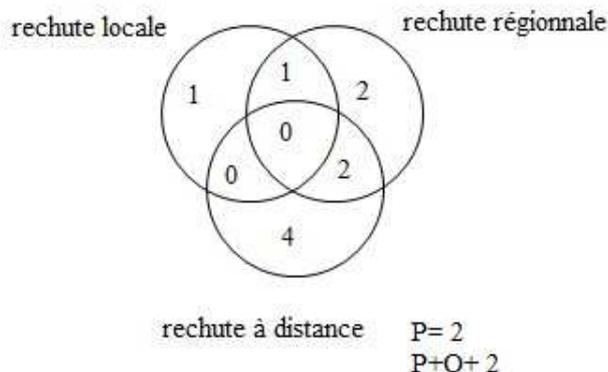


Figure 34 : Site des rechutes des patients N+ (P : poumon, O : os)

2.5.4 - PRONOSTIC DE L'ATTEINTE GANGLIONNAIRE

Les patients avec des adénopathies cervicales métastatiques ont une survie globale et une survie sans maladie diminuées par rapport aux patients N0, respectivement $p=0,006$ Hazard Ratio=2,40 intervalle de confiance à 95% [1,26-4,59] et $p=0,004$ Hazard Ratio=2,36 intervalle de confiance à 95% [1,29-4,31].

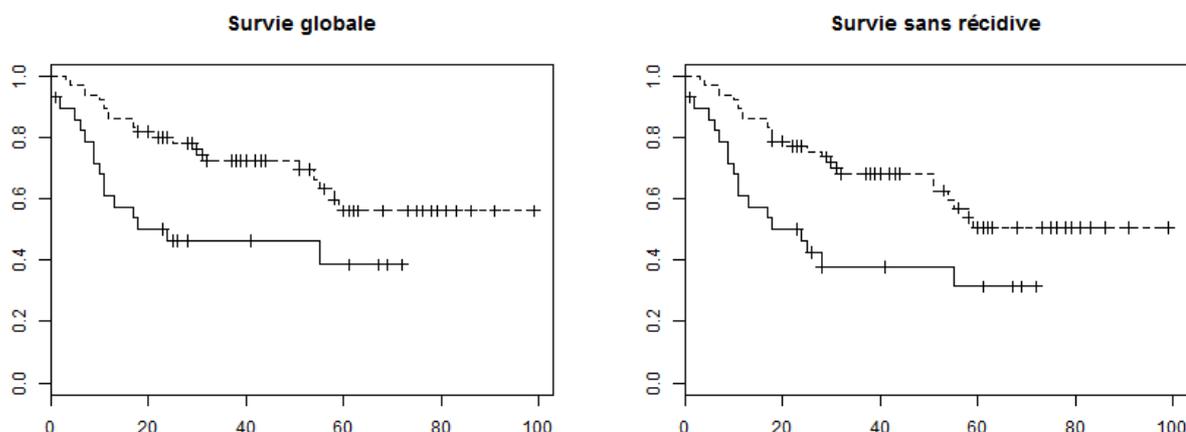


Figure 35: Courbes de survie de Kaplan Meier des patients N+ (trait plein) versus patients N0 (pointillés). Résultats significatifs

2.5.5 - COMPLICATIONS DE L'ÉVIDEMENT GANGLIONNAIRE CENTRAL

Les complications dues à la réalisation d'un évidement récurrentiel ont été recensées : 22 patients (23,2% de l'ensemble de la série) ont eu une hypoparathyroïdie post-opératoire immédiate nécessitant une supplémentation vitamino-calcique. Dix-neuf patients avaient eu un évidement bilatéral du compartiment central et trois un évidement unilatéral.

Il n'a pas été retrouvé de trouble de cicatrisation autour du trachéostome chez les patients ayant bénéficié d'un évidement récurrentiel bilatéral.

2.6 - ELÉMENTS PRONOSTICS

Différents paramètres ont été étudiés sur cette série de patients afin de voir s'ils sont associés à une augmentation du risque d'échec oncologique, avec les rapports de vraisemblance.

Il n'a pas été retrouvé s'association statistiquement significative entre l'augmentation du risque d'échec oncologique et : le stade TNM ($p=0,36$), la présence d'une rupture capsulaire ($p=0,82$), le fait d'avoir une petite extension ou une grande extension sous-glottique ($p=0,096$), la présence d'adénopathies métastatiques isolées dans le compartiment central ($p=0,67$), la présence d'adénopathies métastatiques isolées dans le compartiment latéral ($p=0,77$).

Le seul élément semblant péjoratif du point de vue du contrôle oncologique est la présence d'adénopathies cervicales métastatiques quelle que soit leur localisation ($p=0,007$, Hazard Ratio=2,4 intervalle de confiance à 95% [1,3-4,3]).

Le fait d'avoir une lésion sous-glottique primitive ($p=0,081$, Hazard Ratio=2,5 intervalle de confiance à 95% [1-6,5]) peut être en faveur d'un risque d'échec oncologique.

2.7 - TRACHÉOTOMIE EN URGENCE / DÉSOBSTRUCTION

Sur les 95 patients de la série, 31 (32,6%) ont nécessité un geste en urgence dans un contexte d'obstruction tumorale des voies aériennes. Dix-neuf patients (20%) ont bénéficié d'une désobstruction laser et 12 patients (12,6%) d'une trachéotomie (dont 2 tentatives de désobstruction). Parmi ces patients, 3 avaient une atteinte sous-glottique primitive, 7 une extension sous-glottique peu importante (5 avaient un larynx fixé et 2 une tumeur obstructive en sous-glotte avec mobilité laryngée préservée) et 21 une extension sous-glottique importante.

Pour les patients ayant nécessité la réalisation d'une trachéotomie, les taux de survie globale à 2 et 5 ans sont de 36,4% et les taux de survie sans maladie à 2 et 5 ans sont de 27,3%. La médiane de survie sans maladie et la médiane de survie globale sont de 18 mois.

Pour les patients n'ayant pas nécessité la réalisation d'une trachéotomie, les taux de survie globale à 2 et 5 ans sont respectivement de 76,3% et 55,2% et les taux de survie sans maladie à 2 et 5 ans sont respectivement de 75,1% et 49,6%. La médiane de survie sans maladie est de 59 mois.

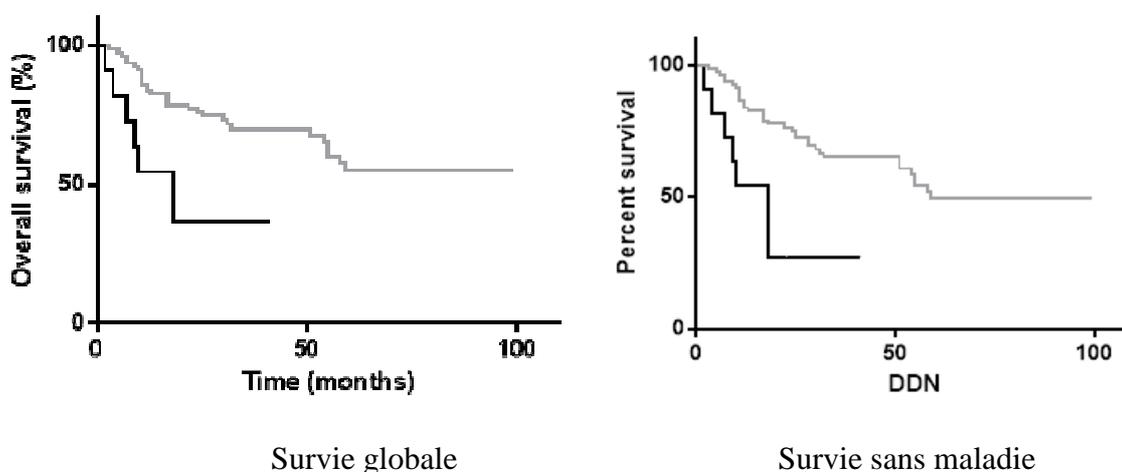


Figure 36: Courbes de survie des patients ayant bénéficié d'une trachéotomie (courbe noire) par rapport aux patients qui n'en ont pas eu (courbe grise). Résultats significatifs

La survie globale et la survie sans maladie sont diminués de façon significative chez les patients ayant nécessité la réalisation d'une trachéotomie avant traitement, respectivement $p=0,014$ (Hazard ratio=3,3 intervalle de confiance à 95% [1,4-7,8]) et $p=0,006$ (Hazard ratio=3,6 intervalle de confiance à 95% [1,6-8])

Parmi les 12 patients trachéotomisés, 4 ont eu une rechute après laryngectomie totale : régionale ($n=1$), à distance ($n=2$) et régionale et à distance ($n=1$). La différence de contrôle local entre les deux groupes n'est pas significative ($p=0,532$).

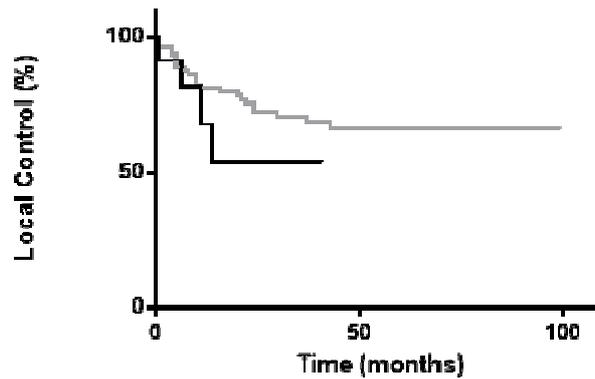


Figure 37 : Contrôle local chez les patients ayant nécessité une trachéotomie (courbe noire) versus ceux n’ayant pas eu de trachéotomie (courbe grise). Résultats non significatifs

3 DISCUSSION

Au sein des cancers des VADS, les cancers du larynx sont reconnus pour leur relatif bon pronostic. En effet, les symptômes, généralement précoces, facilitent souvent le diagnostic et l’armature cartilagineuse de cet organe contient durablement les extensions tumorales. Néanmoins, l’atteinte de certaines sous-localisations, notamment la margelle laryngée et la région sous-glottique, ont un pronostic plus réservé et posent des difficultés spécifiques.

Les lésions sous-glottiques sont rares et sont traditionnellement associées à un mauvais pronostic. La prise en charge thérapeutique de ces lésions est très variable et les données publiées, qui permettraient théoriquement de fonder les pratiques sur des preuves solides, restent limitées.

L’apport de cette série rétrospective par rapport aux travaux déjà publiés est multiple : il s’agit d’une cohorte importante, monocentrique, recrutée sur une courte durée (7 ans). La population de patients qui la compose est donc homogène, notamment en ce qui concerne les modalités diagnostiques et les protocoles thérapeutiques. Contrairement à de nombreuses études, la région sous-glottique a été clairement définie en se basant sur les critères reconnus (16,20,32,33) et tous les patients ont bénéficié d’une évaluation clinique et paraclinique précise (panendoscopie sous anesthésie générale, TDM cervico-thoracique

injecté). Nous avons également séparé les lésions sous-glottiques primitives des lésions supra-glottiques ou glottiques étendues à la sous-glotte car il s'agit de pathologies qui posent des problèmes spécifiques. Par ailleurs, les extensions à la région sous-glottique ont été séparées en deux groupes en fonction de l'importance de l'extension. Il s'agit d'un point important car différentes approches thérapeutiques sont alors envisageables. En effet, le traitement de ces tumeurs était autrefois souvent synonyme de laryngectomie totale, même pour des atteintes limitées. Nous avons montré que d'autres alternatives étaient possibles dans certaines conditions, confirmant ainsi les résultats de certains travaux récents (36,64).

Dans un souci de clarté, nous discuterons successivement des résultats concernant les lésions sous-glottiques primitives, puis des lésions supra-glottiques ou glottiques étendues à la sous-glotte. Nous discuterons ensuite des différentes options thérapeutiques utilisées dans cette série, de l'évidement cervical, de la sélection des patients pour les différents types de traitement, de l'efficacité de la chirurgie de rattrapage et des facteurs pronostiques. Il ne sera pas réalisé de comparaison en termes d'efficacité entre les traitements chirurgicaux et les protocoles de préservation d'organe, du fait du déséquilibre en termes de nombre de patients entre les deux groupes (82,1% des patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical) et des biais de sélection ayant motivé les différents choix thérapeutiques.

3.1 - LES TUMEURS SOUS-GLOTTIQUES PRIMITIVES

Le carcinome épidermoïde primitif de la région sous-glottique est une maladie rare. Dans notre série, six patients étaient atteints d'une tumeur sous-glottique primitive, soit 6,3% des patients de la série et 0,79% des patients traités pour un cancer du larynx sur la même période à l'Institut Gustave Roussy. Dans la littérature, la proportion des tumeurs sous-glottiques primitives varie entre 0,2% et 6,9% des tumeurs laryngées (15,22–26,29,36–38) ce qui est compatible avec nos résultats.

La définition utilisée dans cette étude est celle fournie par l'UICC. La limite supérieure de la région sous-glottique est la ligne horizontale passant 1 cm en dessous du plan de la partie supérieure des ventricules laryngés (16,20,32,33), mais tous les auteurs n'utilisent pas cette définition. Ce manque de consensus explique probablement pourquoi la proportion des tumeurs sous-glottiques primitives varie autant selon les séries : certaines

de ces études incluent également les tumeurs naissant à la face inférieure de la corde vocale (29,30), d'autres définissent le bord supérieur de la sous-glotte comme étant le plan passant 5 mm au-dessous du bord libre des cordes vocales (15,22,24–28,31).

Dans notre série, différentes approches thérapeutiques ont été proposées pour les tumeurs sous-glottiques primitives. Les lésions débutantes (T1 et T2) ont bénéficié d'une approche conservatrice (chirurgicale ou médicale) alors qu'un traitement chirurgical radical (laryngectomie totale suivie si besoin de traitement complémentaire) a été proposé à chaque fois qu'il était possible pour les lésions avancées (T4a).

Parmi nos six patients, le contrôle loco-régional n'a pu être obtenu que pour 3 malades (un T1N0 et deux T4aN1), dont un est décédé au bout de 55 mois d'un second cancer pulmonaire et un autre de cause indéterminée. Trois patients sont décédés d'une évolution loco-régionale. Ces résultats oncologiques plutôt défavorables confirment le mauvais pronostic des cancers sous-glottiques primitifs. Dans la littérature, il a été montré que la récurrence loco-régionale est fréquente et est souvent la première cause de décès liée à la maladie dans les tumeurs sous-glottiques. Même les petites lésions ont un fort taux de récurrence (25).

Au-delà des caractéristiques biologiques intrinsèques à ces tumeurs, une des raisons expliquant leur mauvais pronostic est lié à leur diagnostic généralement tardif, notamment en raison de leur évolution longtemps asymptomatique. Quatre patients sur six ont été diagnostiqués à un stade IV, ce qui contraste avec le diagnostic plus précoce de certaines sous-localisations laryngées. D'autre part, malgré un traitement maximaliste, pour les lésions localement avancées, les résultats restent décevants.

Parmi nos patients atteints d'un cancer sous-glottique primitif, seuls deux avaient des lésions limitées ce qui nous empêche de tirer de véritables conclusions. Un patient a bénéficié d'une chirurgie partielle avec un bon contrôle loco-régional. Le second a été traité par radiochimiothérapie concomitante suivie d'une laryngectomie totale de rattrapage qui s'est soldée par un échec à moins de 3 ans de sa prise en charge initiale.

En ce qui concerne les lésions peu avancées, des traitements conservateurs semblent envisageables, contrastant avec le dogme consistant à proposer une laryngectomie totale à toutes les tumeurs sous-glottiques primitives. Plusieurs études avec des effectifs néanmoins restreints suggèrent que ce type d'approche est possible dans des cas bien sélectionnés pour des tumeurs stade précoce. Dans la série de Dahm et al. (25), quatre patients sur les 12 traités chirurgicalement ont bénéficié d'une hémilaryngectomie

suivie de radiothérapie dans deux cas et aucun n'est décédé de son cancer. Dans la série de Shah et al. (15), trois patients sur 13 ont bénéficié d'une laryngectomie partielle et aucun n'a présenté de rechute loco-régionale. D'autres auteurs sont plutôt en faveur d'un traitement par radiothérapie exclusive pour les petites tumeurs classées T1 et T2 (23). Récemment, l'équipe de Hata et al. (36) a étudié l'efficacité de la préservation d'organe sur les tumeurs sous-glottiques primitives. Onze patients ont été traités par radiochimiothérapie concomitante. Le taux de survie à 5 ans est de 100% et le taux de survie sans maladie à 5 ans est de 82%. Le taux de contrôle local à 5 ans est de 82% et les stades précoces (T1-T2) ont été guéris. L'interprétation de ces résultats est rendue difficile par l'hétérogénéité des protocoles de chimiothérapie qui étaient variables en fonction de l'avancée de la maladie et par le faible nombre de patients inclus dans cette série.

Les approches thérapeutiques préconisées dans la littérature pour ces lésions sont hétérogènes (tableau 38). Plusieurs auteurs (15,22,24,25,37) recommandent une approche chirurgicale radicale (laryngectomie totale) suivi de radiothérapie pour la prise en charge optimale des tumeurs sous-glottiques primitives.

Dans la série de Dahm et al. (25), la survie sans maladie est meilleure après traitement combiné, surtout pour les tumeurs avancées: 100% à 5 ans. Pour le groupe radiothérapie exclusive, la survie à 5 ans est de 22,2%, et de 41,7% pour le traitement chirurgical seul. Pour Santoro et al. (22), dans le groupe thérapie combinée, la survie sans maladie à 5 ans est de 83,3%, dans le groupe radiothérapie exclusive 0%, dans le groupe chirurgie seule 47%. Ces études s'accordent sur le fait que les meilleurs résultats pour les tumeurs primitives de la sous-glote de stade avancé sont obtenus grâce à la séquence chirurgie radicale puis radiothérapie, en termes de survie et de contrôle local. Le traitement par radiothérapie seule semble être moins efficace, avec des échecs oncologiques fréquents (15,22,24,25,37). Cependant, il est difficile de savoir quels patients ont reçu un traitement par radiothérapie seule. En effet, dans toutes ces séries, les tumeurs de stade précoce et avancé sont mélangées et les motivations des choix thérapeutiques ne sont pas explicitées. Cependant pour la majorité des auteurs, le traitement privilégié des tumeurs sous-glottiques primitives de stade avancé est la chirurgie suivie de radiothérapie adjuvante.

Etude	Inclusion	N* (SGP%)	Population	Type de traitement avec nombre de patients pour chaque traitement
Dahm, et al.	1955-1988	28 (1,3%)	7 T1, 15 T2, 5 T3, 1 T4	Chirurgie n =12 (8 LT, 4 hémilaryngectomies + RT n=10, chirurgie+ RT n=5, 1 non traité)
Shaha, et al.	1956-1980	16 (1%)	1 T1, 2 T2, 5 T3, 8 T4	Chirurgie n = 16 (13 LT, 3 partielles), curage si N+
Santoro, et al.	1969-1993	49 (1,6%)	4 T1, 13 T2, 27 T3, 5 T4	Chirurgie (LT) n=17, RT n=6, chirurgie + RT n=18, (8 exclus)
Smee, et al.	1967-2003	10 (1%)	6 T2, 4 T3	Chirurgie + RT n=6, RT seule n =4
Garas, et al.	1976-2001	15 (1,4%)	1 T1, 2 T2, 3 T3, 5 T4, 4Tx	Chirurgie (LT) n=3, chirurgie + RT n=6, RT seule n=4, RT + chirurgie de rattrapage n=2

Etude	Survie à 5 ans	Chir	RT seule	Chir + RT	Rech T	Chir	RT seule	Chir+ RT	Rech N	Rech M
Dahm, et al.		41,7%	22,2%	100%		33,3%	55,9%	20%		15,4%
Shaha, et al.		77%				23,1%			23,1%	7,7%
Santoro, et al.		47%	0%	83,3%		52,9%	100%	16,7%		12,1%
Smee, et al.		100%	50%	60%		0%	25%			20%
Garas, et al.	Survie à 3 ans	0%	33,3%	40%				0%		

Tableau 38: Résultats des différentes séries comparant les traitements des tumeurs sous-glottiques primitives : chirurgie seule, radiothérapie exclusive, traitement combiné par chirurgie suivi de radiothérapie adjuvante.

Population étudiée, traitements réalisés, survie à 5 ans (et à 3 ans), rechutes locales et régionales.

* : N nombre de patients ayant une tumeur sous-glottique primitive et pourcentage dans la population traitée pour un cancer du larynx sur la même période,

Chir : chirurgie, Rech : rechute

Pour d'autres auteurs, la radiothérapie seule reste le traitement de choix des tumeurs sous-glottiques primitives (27,28,65). De plus, en cas d'échec oncologique, un traitement par chirurgie de rattrapage, bien que techniquement plus difficile après radiothérapie, peut être réalisé.

Dans la série de Warde et al. (65), le contrôle local a été assuré par ce traitement chez 70% des patients. Après une chirurgie de rattrapage, le taux de contrôle local est à 74%. Pour Paisley et al. (28), le contrôle local est de 56% et après chirurgie de rattrapage

de 81,4%. La survie globale à 5 ans est de 50,3% et la survie sans maladie à 5 ans est de 66,9%. De façon non surprenante, plus le stade de la tumeur est avancé et plus il y a de rechutes nécessitant une chirurgie de rattrapage. Néanmoins, l'efficacité du traitement de rattrapage diminue aussi avec l'avancée de la maladie.

Dans notre série, aucune tumeur sous-glottique primitive n'a été traitée par radiothérapie seule.

Etude	Inclusion	N	Population	Survie globale à 5 ans	Survie spécifique à 5 ans	Contrôle local	Contrôle local après rattrapage
Warde, et al.	1971-1982	23	T1 n=5, T2 n=4, T3 n=3, T4 n=11	26%	61%	70%	74%
Guedea, et al.	1964-1985	6	Tis n=1, T2 n=2, T4 n=3			66%	83,3%
Paisley, et al.	1971-1996	43	T1 n=11, T2 n=12, T3 n=8, T4 n=12	50,3%	66,9%	56%	81,4%

Tableau 39 : Traitement des tumeurs sous-glottiques primitives par radiothérapie exclusive : résultats des différentes séries.

Survie globale et survie spécifique à 5 ans, contrôle local et contrôle local après rattrapage.

Les stratégies thérapeutiques sont donc assez variables et malgré une analyse détaillée de ces travaux, il est difficile de savoir quels sont les paramètres objectifs qui ont motivé ces choix. D'autre part, il serait intéressant de mieux connaître les bénéfices de la radiochimiothérapie concomitante dans cette situation. En effet la plupart des travaux ont été publiés sur la base de populations traitées avant l'avènement de ce traitement : même parmi les études récentes, le nombre de patients traités par radiochimiothérapie est faible (36) par rapport aux patient bénéficiant d'un traitement chirurgical.

Notre étude confirme la rareté des lésions sous-glottiques primitives et les difficultés liées à la constitution d'une cohorte importante qui permettrait de mieux appréhender cette pathologie. Afin d'obtenir une série plus importante, de nombreux auteurs ont allongé les durées d'inclusion, le risque étant d'obtenir une série plus hétérogène avec tous les biais inhérents à la collecte de données rétrospectives recueillies sur de longues périodes (tableaux 38 et 39). Ainsi, Smee et al. ont inclus 10 patients entre 1967 et 2003, Paisley et al. 43 entre 1971 et 1996, Dahm et al. 28 entre 1955 et 1988. Il est également important de souligner que les modalités diagnostiques et thérapeutiques ont

évolué dans le temps renforçant encore davantage l'hétérogénéité de ces travaux (l'utilisation du TDM en pratique courante remonte à la fin des années 1970). A titre d'exemple dans la série de Paisley et al. (28), sur 43 patients, onze seulement ont bénéficié d'un scanner dans le cadre du bilan d'extension initial, ce qui laisse à penser que la classification des patients n'est peut-être pas fiable.

3.2. - LES EXTENSIONS DES TUMEURS LARYNGÉES À LA RÉGION SOUS-GLOTTIQUE

Contrairement aux cancers primitifs de la région sous-glottique, les extensions de lésions glottiques ou supra-glottiques à la sous-glotte sont plus fréquentes. En effet de nombreux auteurs ont rapporté que 11 à 33% des patients atteints d'un cancer du larynx avaient une extension sous-glottique (39–42). Dans notre série, cela représente 89 patients soit 11,7% de l'ensemble des patients traités pour un cancer du larynx sur la même période à l'Institut Gustave Roussy.

En fonction de l'importance de cette extension, la prise en charge thérapeutique et le pronostic varient. C'est pourquoi nous avons décidé de séparer les atteintes sous-glottiques peu importantes (extension de moins de 1 cm en sous-glotte) et les atteintes sous-glottiques importantes (extension de plus de 1 cm en sous-glotte). Peu d'articles traitent spécifiquement des extensions sous-glottiques. La plupart du temps, les séries ne traitent que des tumeurs sous-glottiques primitives ou alors mélangent les tumeurs primitives et les extensions à la sous-glotte. Dans notre série, tous traitements confondus, les patients avec une atteinte sous-glottique limitée, semblent avoir de meilleurs résultats sur la survie globale et la survie sans maladie, que les patients avec une extension sous-glottique importante, mais de façon non significative (probablement en raison des faibles effectifs).

Nous allons discuter successivement de différents traitements ayant été réalisés dans cette série, les propositions thérapeutiques pouvant varier en fonction de l'importance de l'extension sous-glottique.

3.2.1 - LA PLACE DE LA CHIRURGIE PARTIELLE

La réalisation d'une chirurgie partielle pour les patients ayant une atteinte sous-glottique est peu décrite dans la littérature. Cette alternative nécessite des conditions

particulières très strictes. Pour la majorité des équipes, une marge de 5 mm vis-à-vis du bord supérieur du cricoïde est nécessaire. Cependant, des cas de laryngectomie supracricoïdienne étendue à la sous-glottite et au cricoïde (résection de l'arc antérieur du cartilage cricoïde) ont été réalisés par certaines équipes pour des cas très sélectionnés (66).

Dans notre série, lorsque l'état général le permettait, une chirurgie partielle a été préférée au traitement par radiothérapie exclusive. Cette stratégie n'a été envisagée que pour des patients ayant une extension sous-glottique limitée (<1cm). Les résultats oncologiques sont satisfaisants puisque sur les six patients ayant bénéficié d'une chirurgie partielle, tous sont contrôlés localement. Cinq patients sont vivants contrôlés et un est décédé d'une pathologie intercurrente. Néanmoins les résultats fonctionnels sont mitigés : deux patients ont des troubles de déglutition persistants et un patient n'est pas décanulable.

Notons que trois patients traités par chirurgie partielle en dehors de l'Institut Gustave Roussy (1 CHEP, 1 cordectomie endoscopique au laser et 1 cordectomie par voie externe), ont nécessité une laryngectomie totale de rattrapage. Pour ces patients, on peut s'interroger sur la qualité du bilan initial ayant conduit au choix d'une chirurgie conservatrice.

Il existe peu de travaux publiés sur les possibilités de chirurgie partielle dans les atteintes sous-glottiques. Dans une étude réalisée sur des pièces anatomiques de laryngectomie totale, Sparano et al. (67) ont montré qu'une laryngectomie partielle peut être réalisée sans risque carcinologique si l'extension sous-glottique est de moins de 15 mm à partir du bord libre des cordes vocales et que la mobilité laryngée est conservée en pré-opératoire. Dans leur expérience, si l'on respecte ces conditions, il n'a pas été retrouvé d'atteinte tumorale en histologie au niveau du cricoïde. Inversement, dans un travail consacré à la réalisation de laryngectomies subtotaux selon la technique de Pearson (68) chez des patients atteints de lésion plus avancées (T3 ou T4), Aslan et al. (69) ont retrouvé que, lorsqu'il existe une atteinte sous-glottique, cette technique est associée à une survie sans maladie médiocre (20% à 5 ans), avec un nombre important de récurrences loco-régionales.

En conclusion, le traitement par laryngectomie partielle pour les atteintes de la région sous-glottique semble être réalisable pour des patients avec une tumeur de stade précoce, une extension sous-glottique limitée et un larynx mobile.

3.2.2 - LES PROTOCOLES DE PRESERVATION LARYNGEE

Le traitement par préservation d'organe pour les tumeurs du larynx est largement employé, et a fait la preuve de son efficacité pour les patients atteints de tumeurs classées T2 et T3 (70,71) depuis maintenant plus de 10 ans. Plus récemment, cette méthode a été employée pour traiter les patients avec une atteinte sous-glottique. Lévy et al. (64) ont montré que la préservation d'organe de tumeurs sous-glottiques primitives ou de tumeurs laryngées avec extension à la sous-glotte donne des résultats satisfaisants pour les tumeurs classées T2 en termes de survie globale à 5 ans (59%), de contrôle loco-régional (83%) et de contrôle à distance (88%). Seuls les patients classés T3 ont un contrôle local moins bon après traitement par préservation d'organe que ceux opérés en première intention par laryngectomie totale. Cependant, cette diminution du contrôle local est compensée par la possibilité de réaliser une laryngectomie totale de rattrapage, ce qui permet d'avoir un contrôle local comparable à celui des patients opérés en première intention. Ces résultats sont basés sur l'étude d'une petite cohorte (n=39 soit 20% des patients de la série, la majorité ayant bénéficié d'un traitement chirurgical d'emblée). Contrairement à l'attitude classique préconisée par de nombreux auteurs, le contingent sous-glottique d'une tumeur laryngée ne semble donc pas contre indiquer les stratégies médicales de préservation d'organe.

Dans notre série, 22 patients ont été traités par protocole de préservation laryngée (radiochimiothérapie concomitante ou chimiothérapie d'induction) pour des lésions étendues à la sous-glotte. Onze patients ont bien répondu au traitement, parmi lesquels deux sont décédés de pathologies intercurrentes. Six patients ont eu une mauvaise réponse à la chimiothérapie d'induction et ont nécessité une laryngectomie totale. Quatre patients ont nécessité une chirurgie de rattrapage à cause d'une rechute ou une poursuite évolutive au décours du protocole de préservation d'organe. Un patient a rechuté après traitement par chimiothérapie d'induction suivi de radiothérapie, son état général ne permettant pas la réalisation d'une chirurgie de rattrapage. Ces résultats semblent encourageants et sont compatibles avec les résultats de certains travaux récents (36,64). La difficulté concerne la sélection des patients chez qui une préservation d'organe est envisageable. L'importance de l'extension sous-glottique est à prendre en compte : pour pouvoir bénéficier de ce traitement, une extension sous-glottique limitée est souhaitable. En effet parmi les patients traités avec succès par protocole de préservation laryngée, la plupart avaient une atteinte sous-glottique limitée (9 sur 11). En revanche, parmi les quatre patients opérés en rattrapage et les six patients ayant mal répondu à la chimiothérapie d'induction, cinq

avaient une extension sous-glottique peu importante, quatre une extension importante et un une tumeur sous-glottique primitive, ce qui ne permet pas de tirer de véritable conclusion.

Le traitement par préservation d'organe semble donner des résultats intéressants en termes de contrôle local et de survie chez les patients ayant une tumeur de stade précoce et une extension sous-glottique limitée. Des critères plus précis sont nécessaires afin de pouvoir mieux sélectionner les patients qui pourraient en bénéficier.

3.2.3 - TRACHÉOTOMIE EN URGENCE/DÉSObSTRUCTION

Sur les 95 patients de la série, 31 (32,6%) ont nécessité un geste en urgence dans un contexte d'obstruction tumorale des voies aériennes : 12 trachéotomies et 19 désobstructions au laser. Sur une série de 45 patients, Stell et al. (40) retrouvent une obstruction des voies aériennes supérieures dans 32% des cas avec une tumeur sous-glottique primitive et 5% en cas d'extension à la région sous-glottique. Dans la série de Strome et al. (16) comprenant 10 patients, une trachéotomie a été réalisée dans six cas. Selon la description habituelle, l'atteinte de la région sous-glottique provoque fréquemment une obstruction des voies aériennes nécessitant un geste afin de pouvoir rétablir leur perméabilité. Sa réalisation impose en général une prise en charge chirurgicale dans les jours qui suivent afin de ne pas favoriser l'extension tumorale. Nous avons retrouvé une différence significative entre les patients trachéotomisés et ceux qui ne l'ont pas été, sur la survie globale ($p=0,014$) et la survie sans maladie ($p=0,006$). Ces résultats peuvent être liés à la réalisation de la trachéotomie ou à l'agressivité intrinsèque de ces tumeurs. Par ailleurs, notons que nous n'avons pas retrouvé de différence en termes de contrôle local chez ces patients, probablement du fait des petits effectifs.

3.3 - L'ÉVIDEMENT CERVICAL DANS LES ATTEINTES SOUS-GLOTTIQUES

3.3.1 - PRONOSTIC DES ATTEINTES GANGLIONNAIRES

Les adénopathies cervicales métastatiques dans les cancers des VADS sont un facteur de mauvais pronostic, surtout en cas de rupture capsulaire avec un risque péjoratif sur la survie et une augmentation du taux de rechutes. En ce qui concerne les adénopathies

métastatiques du compartiment central, leur présence est également associée à un taux plus important de récurrence péritrachéostomiale (48,49,55,57–62).

Le drainage lymphatique de la région sous-glottique est particulier avec une atteinte en premier lieu de la zone VI, le plus souvent ipsilatérale à la tumeur, mais pouvant aussi être controlatérale dans 2,6 % des cas (51), même en cas de tumeur bien latéralisée (59). Ces adénopathies métastatiques sont difficilement dépistées sur les imageries du bilan initial et encore moins souvent palpables. La meilleure exploration semble être l'exploration peropératoire et l'évidement de cette zone (associé à une thyroïdectomie) pour examen anatomopathologique (48).

Dans la littérature, l'incidence des métastases ganglionnaires du compartiment central et latéral dans les tumeurs sous-glottiques primitives est en général inférieure à 10% (16,28,29,39,72). Mais dans d'autres études, les proportions sont plus importantes, entre 16 et 21,9% (15,24,25,30,41). Cette importante variation est due au manque d'homogénéité entre les patients étudiés : tumeurs sous-glottiques et glotto-sous-glottiques mélangées dans les mêmes séries, méthodes d'évaluation inégales (évaluation clinico-radiologique stricte ou adénopathies envahies histologiquement).

Sur les 75 patients de notre série ayant bénéficié d'un évidement cervical, 29 avaient des adénopathies métastatiques cervicales en histologie et 14 avaient une atteinte de la zone VI, dont deux avaient des adénopathies récurrentielles bilatérales en rupture capsulaire (malgré une tumeur latéralisée). Toutes les atteintes sous-glottiques (tumeurs sous-glottiques primitives ainsi que les extensions à la sous-glotte limitées et importantes) sont à risque d'atteinte du compartiment central.

Nous avons aussi retrouvé des métastases ganglionnaires isolées du compartiment latéral (n=15). Il est classiquement décrit que les adénopathies de la zone VI sont des relais préalables à l'extension au compartiment latéral : si elles ne sont pas envahies, on peut donc impliquer le contingent glottique ou supra-glottique de la tumeur dans leur genèse.

Nous avons montré que la présence d'adénopathies métastatiques, quel que soit leur localisation diminue la survie globale ($p=0,006$) et la survie sans maladie ($p=0,004$). Cela est compatible avec les résultats de la littérature. Dans l'étude de Weber et al. (61), en présence de métastases ganglionnaires cervicales, quelle que soit leur localisation, la survie est moins bonne : 69% à 24 mois contre 87% à 24 mois pour ceux qui n'en ont pas. Pour les patients avec des adénopathies bilatérales ou du compartiment central, la survie est de 21% à 24 mois. Les rechutes locales, régionales ou à distance sont de 49% chez les sujets ayant des métastases ganglionnaires du compartiment central, contre 35% chez les patients qui n'en ont pas. Dans la série de Timon et al. (62), il est retrouvé que l'association des

adénopathies cervicales du compartiment central et du compartiment latéral est la situation la moins favorable du point de vue de la survie. Plaat et al. (49), ont également retrouvé que la présence d'adénopathies du compartiment central en rupture capsulaire semble être le facteur pronostic le plus péjoratif, avec une diminution de la survie et un taux de récurrence plus important par rapport aux patients avec des métastases récurrentielles sans rupture capsulaire.

La présence d'adénopathies cervicales métastatiques en particulier au niveau de la zone VI est donc un facteur de mauvais pronostic important chez les patients avec des tumeurs affectant la région sous-glottique.

3.3.2 - PARTICULARITE DES RECIDIVES PÉRITRACHÉOSTOMIALES

La récurrence pérित्रachéostomiale est très mauvais pronostic. Il a été retrouvé dans la littérature que ce type de rechute, grave et généralement non rattrapable, semble être liée à des adénopathies récurrentielles métastatiques non traitées ou bien si un curage a été réalisé, à l'existence d'adénopathies en rupture capsulaire (49,61–63). Les autres facteurs de risque reconnus de récurrence pérित्रachéostomiale sont : le volume et l'agressivité tumorale, une exérèse tumorale incomplète, la réalisation d'une trachéotomie pré-opératoire et une extension sous-glottique importante (73–76). Ce risque de récurrence semble être diminué par la radiothérapie post-opératoire adjuvante, qui est d'autant plus nécessaire que les adénopathies métastatiques sont en rupture capsulaire (22,48). Néanmoins, même après sa réalisation, des récurrences pérित्रachéostomiales peuvent survenir.

Dans notre série, quatre patients ont eu une récurrence pérित्रachéostomiale. Malgré ce nombre peu important, nous avons retrouvé chez eux les facteurs de risque classiquement reconnus : trois avaient une extension sous-glottique importante, dont un avait nécessité la réalisation d'une trachéotomie avant traitement, et un avait une tumeur sous-glottique primitive. Deux d'entre eux avaient bénéficié d'un évidement unilatéral de la zone VI et tous avaient bénéficié de radiothérapie adjuvante. Ces quatre patients ont été par la suite pris en charge de façon palliative.

3.3.3 - INTÉRÊT DE L'ÉVIDEMENT RÉCURRENTIEL UNILATÉRAL OU BILATÉRAL

La conduite à tenir pour la réalisation de l'évidement récurrentiel lors des atteintes tumorales de la région sous-glottique n'est pas consensuelle. La rareté des métastases

ganglionnaires du compartiment central a conduit certains auteurs à ne pas recommander les évidements du compartiment central de façon systématique chez les patients N0 (15,22,25,41), alors que d'autres auteurs y sont plutôt favorables. Depuis que l'évidement récurrentiel ipsilatéral à la tumeur est réalisé de façon systématique par certains, on assiste à une diminution importante des récidives pérित्रachéostomiales. Il a été observé qu'avant 1968, les évidements de la zone VI n'étaient pas toujours réalisés et le taux de récidive pérित्रachéostomiale était de 11,5%. Depuis que ce geste est réalisé de façon plus systématique, ce taux a chuté à 2,5% (77).

Dans notre série, quatre patients sur 14 (soit 28,6%) avaient été considérés comme N0 clinico-radiologiquement alors qu'ils avaient des métastases ganglionnaires de la zone VI à l'examen anatomopathologique. La fréquence des métastases ganglionnaires récurrentielles occultes n'est donc pas négligeable. Compte tenu de la gravité des rechutes précédemment décrites liées à des adénopathies récurrentielles non traitées, l'évidement ganglionnaire du compartiment central semble nécessaire lorsqu'il existe une atteinte de la région sous-glottique, de façon évidente chez les patients N+, mais également pour les patients N0.

La problématique soulevée est celle de réaliser ou non un évidement récurrentiel bilatéral et de définir pour quels patients cela peut être utile : en effet, les métastases ganglionnaires récurrentielles sont observées en controlatéral dans 2,6% des cas (51), ce qui est un taux faible, ne justifiant pas la réalisation d'un évidement bilatéral pour l'ensemble des patients avec une atteinte sous-glottique.

La réalisation d'un évidement récurrentiel bilatéral lors d'une laryngectomie totale est aisée : il n'y a pas de morbidité par rapport aux nerfs récurrents, qui est la complication la plus redoutée, par exemple lors de la chirurgie thyroïdienne. Le risque principal est celui de la survenue d'une hypoparathyroïdie : sur les 22 patients (23,2% de la série) ayant présenté une hypoparathyroïdie en post-opératoire immédiat, 19 avaient bénéficié d'évidements récurrentiels bilatéraux (les chiffres de l'hypoparathyroïdie définitive ne sont pas connus en raison d'un manque de suivi).

Dans la littérature, il a été retrouvé que la proportion de patients avec une hypoparathyroïdie immédiate après chirurgie radicale du larynx et évidement de la zone VI est très variable : entre 12% et 73% (78). Une autre étude, menée sur des patients ayant bénéficié d'un évidement récurrentiel unilatéral ou bilatéral, a retrouvé une hypoparathyroïdie en post-opératoire dans 33% des cas, mais les patients ayant eu un évidement bilatéral n'étaient pas plus affectés (79). Il est utile de rappeler que dans la chirurgie thyroïdienne, où les évidements du compartiment central sont bien plus

systématiques, l'hypoparathyroïdie définitive reste rare, surtout entre des mains entraînées (80,81).

La réalisation d'un évidement récurrentiel bilatéral semble nécessaire chez les patients avec des facteurs de risque de rechute pérित्रachéostomiale (extension sous-glottique importante, tumeur sous-glottique primitive, trachéotomie pré-opératoire), vu la gravité de type de récurrence et le mauvais pronostic qui en découle. Il est important de considérer que même en cas d'évidement récurrentiel bien réalisé, la présence d'adénopathies métastatiques en rupture capsulaire peut favoriser la rechute pérित्रachéostomiale. Un traitement complémentaire par radiothérapie est obligatoire, surtout en cas de rupture capsulaire. Si une trachéotomie première a été nécessaire, l'exérèse complète des tissus entourant le trajet de la canule est nécessaire (75).

Nous n'avons pas retrouvé dans cette série de conséquences sur la cicatrisation cervicale liées à l'évidement récurrentiel bilatéral notamment au niveau du trachéostome. Certains auteurs ont décrit cette complication après chirurgie de rattrapage : les patients ayant bénéficié d'un évidement récurrentiel bilatéral ont eu un nombre de pharyngostomes bien plus élevé que les patients ayant eu un évidement récurrentiel unilatéral ou pas d'évidement récurrentiel (82).

3.4 - SÉLECTION DES PATIENTS POUR LE TRAITEMENT CHIRURGICAL OU NON CHIRURGICAL

A partir de nos résultats, nous allons essayer de définir quels sont les patients pour qui un traitement chirurgical est indiqué et quels sont ceux qui peuvent bénéficier d'un traitement non chirurgical. Il existe dans notre série des biais de sélection ayant favorisé la réalisation d'un traitement chirurgical pour la grande majorité des patients, ce qui induit des sous-groupes de taille très limitée. La nature du traitement proposé varie en fonction du stade tumoral et de l'importance de l'extension sous-glottique.

Les patients ayant une tumeur classée T4a ainsi que les T3 ayant une contre-indication à un traitement par préservation d'organe, quelle que soit l'importance de l'extension sous-glottique, sont opérés d'une laryngectomie totale suivie d'un traitement complémentaire, selon les recommandations habituelles.

Pour les patients avec une tumeur de stade précoce (stade I ou II) et une extension sous-glottique limitée (<1cm), nous avons montré qu'une chirurgie partielle peut être

envisagée, à condition de pouvoir respecter une marge de 5 mm vis-à-vis du bord supérieur du cartilage cricoïde. Ces patients hautement sélectionnés ont tous eu un contrôle local satisfaisant, mais ont présenté des séquelles fonctionnelles, notamment liées à des troubles de déglutition.

Un traitement par radiothérapie exclusive peut être envisagé pour les tumeurs de stade précoce. Dans notre étude, les résultats semblent peu encourageants lorsqu'il existe une atteinte sous-glottique même limitée (83,3% de rechutes), mais notre série ne comporte que six patients, avec une tumeur classée T2. Dans d'autres travaux, cette option thérapeutique semble réalisable avec des taux de survie nettement meilleurs (64).

Nous avons montré qu'un protocole de préservation d'organe est réalisable pour les patients avec une atteinte de la sous-glotte : la difficulté concerne la sélection des patients. Les lésions sans immobilité laryngée (T2) peuvent être traitées par radiochimiothérapie concomitante. Les lésions avec une hypomobilité ou une immobilité laryngée (T3) peuvent être traitées par chimiothérapie d'induction suivie de radiochimiothérapie ou radiothérapie seule chez les bons répondeurs. Dans notre série, les patients répondeurs avaient pour la plupart une atteinte sous-glottique limitée.

3.4.1 - LE TRAITEMENT NON CHIRURGICAL : RADIOTHÉRAPIE EXCLUSIVE OU RADIOCHIMIOTHÉRAPIE ?

Notre étude a confirmé que le traitement non chirurgical est tout à fait réalisable pour les patients ayant une atteinte tumorale de la région sous-glottique. Néanmoins nos résultats sont basés sur l'étude de petits effectifs. En ce qui concerne les patients T2 et T3, le traitement par radiothérapie et chimiothérapie semble donner de meilleurs résultats que le traitement par radiothérapie exclusive (respectivement 50,0% d'échec versus 83,3%). La radiothérapie exclusive paraît mieux adaptée pour des T1. Il est cependant difficile de confronter ces résultats à ceux de la littérature, dans la mesure où il existe très peu d'études ayant comparé l'efficacité du traitement par radiothérapie seule par rapport à la radiochimiothérapie dans cette indication (64). Rappelons néanmoins que le traitement par radiothérapie seule est suivi d'un taux d'échec non négligeable nécessitant une chirurgie de rattrapage, même chez des patients présentant des petites tumeurs (24,27,28). Il a également été montré dans des méta-analyses, que pour l'ensemble des tumeurs de la tête et du cou, par rapport au traitement par radiothérapie seule, le traitement par radiochimiothérapie augmente le taux de survie globale à 5 ans de 8% (83,84).

3.4.2 - DIFFICULTÉS DE SURVEILLANCE LIÉES À LA LOCALISATION TUMORALE SOUS-GLOTTIQUE

L'examen clinique de la sous-glotte est souvent difficile en nasofibroscope. Lors de la réalisation d'un traitement non chirurgical, la surveillance en consultation peut être très délicate, encore plus que pour les localisations glottiques et supra-glottiques. Cela est dû à la position anatomique de la région-sous-glottique et peut être rendu encore plus difficile par les phénomènes d'œdème laryngé lors et au décours du traitement par radiothérapie. Devant l'incertitude de l'examen clinique, des endoscopies itératives sont souvent proposées à ces patients afin de pouvoir réaliser des biopsies. Ces endoscopies peuvent être peu contributives, retrouvant parfois de la nécrose sans cellules tumorales permettant d'affirmer une rechute. La plupart des rechutes ou poursuites évolutives sont décelées lorsque la lésion est déjà évoluée : diminution de la mobilité laryngée, extension extra-laryngée, atteinte trachéale, voire métastases à distance. Cela pose un problème en termes de pronostic car les échecs les mieux pris en charge sont ceux détectés à un stade précoce. Cette difficulté de surveillance est un élément majeur à prendre en compte absolument avant de réaliser un traitement non chirurgical.

3.4.3 - EFFICACITÉ DU RATTRAPAGE CHIRURGICAL

Comme cela a été décrit précédemment, les rechutes des cancers sous-glottiques après traitement médical (radiothérapie seule ou protocole de préservation laryngé) sont très souvent découvertes à un stade tardif. Si la résection tumorale complète est possible, la chirurgie de rattrapage est la première option à envisager. La récurrence loco-régionale reste malgré tout la première cause de décès après chirurgie de rattrapage. Sur l'ensemble des tumeurs de la tête et du cou, il a été montré que le fait d'avoir été traité initialement pour une tumeur de stade IV et d'avoir une rechute simultanément locale et régionale est associée à une diminution de la survie après chirurgie de rattrapage, ce qui pourrait alors en limiter les bénéfices (85).

Dans notre série, après échec du protocole de préservation d'organe (n=4) et du traitement par radiothérapie exclusive (n=5), le contrôle local après rattrapage a été médiocre : 5 patients ont rechuté après chirurgie de rattrapage (3 sont décédés de leur cancer et 2 sont en poursuite évolutive dont 1 est traité par réirradiation et chimiothérapie). L'efficacité du rattrapage chirurgical est donc de 44,4%. En cas récurrence, notamment pérित्रachéostomiale, aucun patient n'a été à nouveau opéré : souvent une reprise chirurgicale ne permet pas la résection complète de la lésion et l'antécédent d'irradiation

entraîne une augmentation de la morbidité opératoire. Un traitement par chimiothérapie palliative est débuté si l'état général le permet, sinon des soins de support sont entrepris.

La réirradiation est également à considérer dans ce contexte. L'étude de notre série ne nous a pas permis de tirer des informations sur la réirradiation, mais il existe des travaux plus larges sur l'ensemble des tumeurs de la tête et du cou. Cette pratique est parfois employée pour la prise en charge des tumeurs en échec local, sans ou après chirurgie de rattrapage. Il a été montré par Janot et al. (86), qu'après chirurgie de rattrapage, la réirradiation combinée à de la chimiothérapie améliore considérablement le contrôle local (rechutes locales réduites par 2) et la survie sans maladie par rapport aux patients ayant simplement été surveillés après rattrapage. En revanche, il a été retrouvé une augmentation importante de la toxicité immédiate et tardive sans amélioration significative du taux de survie globale. Pour les patients chez qui la récurrence loco-régionale n'est pas opérable, la réirradiation associée ou non à de la chimiothérapie ou thérapie ciblée est une thérapeutique envisageable, avec des réponses cliniques satisfaisantes et des guérisons. Cependant les effets secondaires sont importants (87). Dans le contexte particulier des atteintes sous-glottiques, avec la toxicité cumulée de la radiothérapie, il faut considérer le risque de chondronécrose et le risque de nécessité d'une trachéotomie définitive.

3.5 - FACTEURS PRONOSTIQUES

Notre étude a permis de retrouver plusieurs facteurs pronostiques dans les atteintes sous-glottiques associés à un pronostic péjoratif. Cependant, il est important de préciser que les statistiques sont calculées sur des effectifs parfois réduits dans certains sous-groupes, ce qui peut induire des résultats non significatifs.

La différence en termes de pronostic entre les patients avec une extension sous-glottique limitée et une extension importante paraît intuitive et concorde notamment avec un volume tumoral plus important. Bien que sur les courbes de survie, les patients avec une extension sous-glottique importante semblent effectivement avoir une survie globale et une survie sans maladie moins bonne que les patients avec une extension limitée, cette différence n'est pas statistiquement significative (respectivement $p=0,2$ et $p=0,17$), ce qui est probablement lié aux petits effectifs étudiés. Cependant, les patients avec une extension sous-glottique importante ont tendance à présenter plus de rechutes ($p=0,08$).

Concernant les atteintes ganglionnaires, il n'a pas été retrouvé de rapport entre le stade tumoral et l'envahissement du compartiment central ($p=1,000$), latéral ($p=0,553$) ou

la rupture capsulaire ($p=0,287$). Cette absence de différence est très probablement due à la taille réduite de l'échantillon (29 patients).

Les patients ayant des adénopathies cervicales métastatiques, quel que soit leur site, ont une survie globale et une survie sans maladie diminuée par rapport aux patients N0 (respectivement $p=0,006$ et $p=0,004$). Les patients avec une extension sous-glottique importante ($>1\text{cm}$) ont plus fréquemment des métastases ganglionnaires ($p=0,05$) et ont tendance à avoir également plus d'adénopathies métastatiques en rupture capsulaire ($p=0,06$). Cela pourrait expliquer le nombre plus important de rechutes. Les patients avec une tumeur sous-glottique primitive n'ont pas plus d'adénopathies cervicales métastatiques que les patients avec une tumeur glottique ou supra-glottique étendue à la sous-glotte ($p=0,4$), dans la limite des statistiques réalisables dans notre étude.

Nous avons retrouvé que la survie globale et la survie sans maladie sont diminuées de façon significative chez les patients ayant nécessité la réalisation d'une trachéotomie avant traitement (respectivement $p=0,014$ et $p=0,006$). Cependant, contrairement aux résultats attendus, la différence de contrôle local entre ces deux groupes n'est pas significative ($p=0,532$), probablement en raison des effectifs réduits.

CONCLUSION

Les tumeurs sous-glottiques primitives sont des tumeurs rares et de mauvais pronostic, avec un risque de rechute élevé, qu'elles soient de stade précoce ou avancé, même en cas de traitement maximaliste. Dans les tumeurs glottiques et supra-glottiques, la présence d'une extension à la sous-glotte, et surtout son importance, est essentielle à considérer pour le traitement. Dans notre étude, les deux facteurs le plus fortement associés au risque d'échec oncologique sont la présence d'adénopathies métastatiques ($p=0,004$), quelle que soit leur localisation, et la réalisation d'une trachéotomie en pré-opératoire ($p=0,006$). L'importance de l'extension sous-glottique semble également influencer la survie bien que nous n'ayons pas trouvé de résultats statistiquement significatif ($p=0,17$).

En ce qui concerne, les tumeurs peu étendues, la réalisation de laryngectomies partielles est possible chez des patients hautement sélectionnés. Les résultats carcinologiques semblent être satisfaisants, malgré la survenue de troubles fonctionnels. Le traitement par radiothérapie exclusive est également une option valable en cas d'atteinte limitée.

Pour les tumeurs avancées, la laryngectomie totale suivie de radiothérapie reste un traitement incontournable. Les échecs pérित्रachéostomiaux sont de très mauvais pronostic et devraient inciter à la réalisation d'un évidement ganglionnaire central afin de diminuer leur survenue surtout chez les patients ayant des facteurs de risque pour ce type d'évènement (tumeur sous-glottique primitive, extension sous-glottique importante, trachéotomie pré-opératoire). Les stratégies médicales de préservation d'organe peuvent être utilisées avec succès pour le traitement de tumeurs avec atteinte de la région sous-glottique ou de tumeurs sous-glottiques primitives. La sélection des patients doit néanmoins être rigoureuse. La surveillance dans ce contexte est extrêmement délicate et doit être stricte afin de détecter précocement toute potentielle rechute.

Chaque situation doit être évaluée au cas par cas en fonction du patient, son âge, ses comorbidités, mais aussi de la tumeur, sa localisation exacte et son extension, afin de pouvoir proposer le traitement le plus adapté et offrant le meilleur pronostic, vital et fonctionnel. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour préciser au mieux les indications thérapeutiques.

INDEX DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Incidence et mortalité des cancers du larynx par âge en 2012 (1)

Figure 2 : Tumeur sous-glottique en vue macroscopique (14)

Figure 3 : Lames histologiques au microscope optique : carcinome épidermoïde (A) bien différencié, (B) peu différencié (17)

Tableau 4 : Les stades des cancers du larynx : Classification TNM UICC 2009 des tumeurs de la tête et du cou (21)

Figure 5 : Représentation schématique d'un larynx en coupe frontale (A) et sagittale (B)

Figure 6 : Planches de scanner en coupes axiales retrouvant une atteinte de la région sous-glottique (26)

Tableau 7 : Répartition des patients en fonction du T, du N et du M

Figure 8 : Répartition des patients en fonction du stade de la maladie

Tableau 9 : Traitements reçus par les patients en fonction du stade tumoral

Figure 10 : Courbes de survie de Kaplan Meier de la cohorte entière

Tableau 11 : Suivi des patients traités pour des tumeurs sous-glottiques primitives

Tableau 12 : Traitement des patients avec une atteinte sous-glottique limitée selon le stade

Figure 13 : Traitements reçus par les patients avec des atteintes sous-glottiques limitées

Figure 14 : Courbes de survie de Kaplan Meier des patients avec une extension sous-glottique limitée

Tableau 15 : Traitement des patients avec une atteinte sous-glottique importante en fonction de leur stade tumoral

Figure 16 : Traitements reçus par les patients avec des atteintes sous-glottiques importantes

Figure 17 : Courbes de survie de Kaplan Meier des patients avec une extension sous-glottique importante

Figure 18 : Courbes de survie de Kaplan Meier comparant la survie des patients avec une atteinte sous-glottique <1cm (courbe grise) et celle des patients avec une atteinte sous-glottique >1cm (courbe noire)

Tableau 19: Suivi des laryngectomies partielles

Tableau 20 : Etat actuel des patients en fonction de la localisation tumorale initiale

Figure 21 : Site des rechutes après laryngectomie totale (P : poumon, O : os)

Tableau 22 : Rechute des patients opérés de laryngectomie totale

Tableau 23 : Suivi du patient traité par radiothérapie exclusive

Tableau 24 : Suivi des patients traités par préservation d'organe sans rattrapage chirurgical

Tableau 25 : Patients ayant bénéficié d'une laryngectomie totale après échec de la chimiothérapie d'induction

Tableau 26: Suivi des patients traités médicalement car non opérables

Tableau 27 : Suivi des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de rattrapage après échec d'un traitement par radiothérapie exclusive

Tableau 28 : Suivi des patients ayant bénéficié de chirurgie de rattrapage après échec d'un protocole de préservation laryngée

Tableau 29 : Suivi des patients ayant bénéficié de chirurgie de rattrapage après échec d'une chirurgie partielle

Tableau 30 : Répartition par zones ganglionnaires des métastases cervicales

Tableau 31 : Répartition des métastases ganglionnaires cervicales en fonction du stade tumoral

Tableau 32 : Répartition des adénopathies en fonction de l'aire et selon la tumeur primitive

Figure 33 : Proportion des adénopathies cervicales métastatiques en fonction de l'importance de l'extension sous-glottique

Figure 34 : Site des rechutes des patients N+ (P : poumon, O : os)

Figure 35: Courbes de survie de Kaplan Meier des patients N+ (trait plein) versus patients N0 (pointillés).

Figure 36: Courbes de survie des patients ayant bénéficié d'une trachéotomie (courbe noire) par rapport aux patients qui n'en ont pas eu (courbe grise).

Figure 37 : Contrôle local chez les patients ayant nécessité une trachéotomie (courbe noire) versus ceux n'ayant pas eu de trachéotomie (courbe grise).

Tableau 38: Résultats des différentes séries comparant les traitements des tumeurs sous-glottiques primitives : chirurgie seule, radiothérapie exclusive, traitement combiné par chirurgie suivi de radiothérapie adjuvante.

Tableau 39 : Traitement des tumeurs sous-glottiques primitives par radiothérapie exclusive : résultats des différentes séries.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012, Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Binder-Foucard F., Belot A., Delafosse P., Remontet L., Woronoff AS., Bossard N., juillet 2013.
2. Hill C. Trends in tobacco smoking and consequences on health in France. *Prev Med.* 1998 Jul-Aug;27(4):514-9.
3. Tuyns AJ, Estève J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F, Boffetta P, Crosignani P, del Moral A, Lehmann W, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer.* 1988 Apr 15;41(4):483-91.
4. Brownson RC, Chang JC. Exposure to alcohol and tobacco and the risk of laryngeal cancer. *Arch Environ Health.* 1987 Jul-Aug;42(4):192-6.
5. Maier H, Dietz A, Gewelke U, Heller WD, Weidauer H. Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *Clin Investig.* 1992 Mar-Apr;70(3-4):320-7.
6. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Dec;52(5):611-22.
7. Mousavi MR, Damghani MA, Haghdoost AA, Khamesipour A. Opium and risk of laryngeal cancer. *Laryngoscope.* 2003 Nov;113(11):1939-43.
8. Maier H, Tisch M, Enderle G, Dietz A, Weidauer H. [Occupational exposure to paint, lacquer and solvents, and cancer risk in the area of the upper aero-digestive tract]. *HNO.* 1997 Nov;45(11):905-8. German.
9. Freije JE, Beatty TW, Campbell BH, Woodson BT, Schultz CJ, Toohill RJ. Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux. *Am J Otolaryngol.* 1996 Nov-Dec;17(6):386-90.
10. Berkower AS, Biller HF. Head and neck cancer associated with Bloom's syndrome. *Laryngoscope.* 1988 Jul;98(7):746-8.
11. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Feb;14(2):467-75.
12. Lindeberg H, Krogdahl A. Laryngeal cancer and human papillomavirus: HPV is absent in the majority of laryngeal carcinomas. *Cancer Lett.* 1999 Nov 1;146(1):9-13.
13. Gallo O, Bianchi S, Giannini A, Boccuzzi S, Calzolari A, Fini-Storchi O. Lack of detection of human papillomavirus (HPV) in transformed laryngeal keratoses by in situ hybridization (ISH) technique. *Acta Otolaryngol.* 1994 Mar;114(2):213-7.

14. Hanna EY. Subglottic cancer. *Am J Otolaryngol.* 1994 Sep-Oct;15(5):322-8.
15. Shaha AR, Shah JP. Carcinoma of the subglottic larynx. *Am J Surg.* 1982 Oct;144(4):456-8.
16. Strome SE, Robey TC, Devaney KO, Krause CJ, Hogikyan ND. Subglottic carcinoma: review of a series and characterization of its patterns of spread. *Ear Nose Throat J.* 1999 Aug;78(8):622-4, 626, 628, passim.
17. World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Barnes L., Eveson J.W., Reichart P., Sidransky D. IARC Press: Lyon 2005.
18. Bahar G, Feinmesser R, Popovtzer A, Ulanovsky D, Nageris B, Marshak G, Feinmesser M. Basaloid squamous carcinoma of the larynx. *Am J Otolaryngol.* 2003 May-Jun;24(3):204-8.
19. Reidenbach MM. Subglottic region: normal topography and possible clinical implications. *Clin Anat.* 1998;11(1):9-21.
20. Bryce DP. The laryngeal subglottis. *J Laryngol Otol.* 1975 Jul;89(7):667-85.
21. Sobin LH, Wittekind CH. UICC TNM Classification of malignant tumours, 7th edn. New York: Jon Wiley & Sons; 2009.
22. Santoro R, Turelli M, Polli G. Primary carcinoma of the subglottic larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000 Dec;257(10):548-51.
23. Ferlito A, Rinaldo A. The pathology and management of subglottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(3):168-73.
24. Garas J, McGuirt WF Sr. Squamous cell carcinoma of the subglottis. *Am J Otolaryngol.* 2006 Jan-Feb;27(1):1-4.
25. Dahm JD, Sessions DG, Paniello RC, Harvey J. Primary subglottic cancer. *Laryngoscope.* 1998 May;108(5):741-6.
26. Saleh EM, Mancuso AA, Alhussaini AA. Computed tomography of primary subglottic cancer: clinical importance of typical spread pattern. *Head Neck.* 1992 Mar-Apr;14(2):125-32.
27. Guedea F, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR, Stringer SP, Cassisi NJ. Primary subglottic cancer: results of radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Nov;21(6):1607-11.
28. Paisley S, Warde PR, O'Sullivan B, Waldron J, Gullane PJ, Payne D, Liu FF, Bayley A, Ringash J, Cummings BJ. Results of radiotherapy for primary subglottic squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Apr 1;52(5):1245-50.
29. Lederman M. Radiotherapy of cancer of the larynx. *J Laryngol Otol.* 1970 Sep;84(9):867-96.
30. Stell PM. The subglottic space. *Can J Otolaryngol.* 1975;4(4):674-8.

31. Sessions DG, Ogura JH, Fried MP. Carcinoma of the subglottic area. *Laryngoscope*. 1975 Sep;85(9):1417-23.
32. Muntz H, Sessions D. Surgery of the laryngopharyngeal and subglottic cancer. In : Bailey BJ, editor. *Surgery of the larynx*. Philadelphia: WB Saunders; 1985. p. 311-4.
33. Ampil FL, Menezes CA. Glottic cancer with subglottic extension. *Radiat Med*. 1997 Mar-Apr;15(2):103-7.
34. American Joint Committee (AJC) for Cancer Staging and End Results Reporting : Clinical Staging system for carcinoma of the larynx. American Joint Committee, Chicago, IL, 1972.
35. Tillmann, B. and F. Wustrow 1982 Kehlkopf. In *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Praxis and Klinik*, 2nd Ed., Vol. 4, part 1. J. Berendes, R. Link and F. Zöllner (eds.). Stuttgart: Thieme, pp. 1.1-1.101.
36. Hata M, Taguchi T, Koike I, Nishimura G, Takahashi M, Komatsu M, Sano D, Odagiri K, Minagawa Y, Inoue T. Efficacy and toxicity of (chemo)radiotherapy for primary subglottic cancer. *Strahlenther Onkol*. 2013 Jan;189(1):26-32.
37. Smee RI, Williams JR, Bridger GP. The management dilemmas of invasive subglottic carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008 Dec;20(10):751-6.
38. Kirchner JA, Som ML. Clinical and histological observations on supraglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1971 Oct;80(5):638-45.
39. Sessions DG, Ogura JH, Fried MP. The anterior commissure in glottic carcinoma. *Laryngoscope*. 1975 Oct;85(10):1624-32.
40. Olofsson J. Specific features of laryngeal carcinoma involving the anterior commissure and the subglottic region. *Can J Otolaryngol*. 1975;4(4):618-36.
41. Stell PM, Tobin KE. The behavior of cancer affecting the subglottic space. *Can J Otolaryngol*. 1975;4(4):612-7.
42. Shaw HJ. Glottic cancer of the larynx 1947-1956. *J Laryngol Otol*. 1965 Jan;79:1-14.
43. Kirchner JA. Two hundred laryngeal cancers: patterns of growth and spread as seen in serial section. *Laryngoscope*. 1977 Apr;87(4 Pt 1):474-82.
44. Kirchner JA, Som ML. Clinical significance of fixed vocal cord. *Laryngoscope*. 1971 Jul;81(7):1029-44.
45. Kirchner JA. Glottic-supraglottic barrier: fact or fantasy? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997 Aug;106(8):700-4.
46. Zeitels SM, Kirchner JA. Hyoepiglottic ligament in supraglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995 Oct;104(10 Pt 1):770-5.
47. Weinstein GS, Laccourreye O, Brasnu D, Tucker J, Montone K. Reconsidering a paradigm: the spread of supraglottic carcinoma to the glottis. *Laryngoscope*. 1995 Oct;105(10):1129-33.

48. Medina JE, Ferlito A, Robbins KT, Silver CE, Rodrigo JP, de Bree R, Rinaldo A, Elsheikh MN, Weber RS, Werner JA. Central compartment dissection in laryngeal cancer. *Head Neck*. 2011 May;33(5):746-52.
49. Plaat RE, de Bree R, Kuik DJ, van den Brekel MW, van Hattum AH, Snow GB, Leemans CR. Prognostic importance of paratracheal lymph node metastases. *Laryngoscope*. 2005 May;115(5):894-8.
50. Harrison DF. The pathology and management of subglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1971 Feb;80(1):6-12.
51. Welsh LW. The normal human laryngeal lymphatics. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1964 Sep;73:569-82.
52. Harrison DF. Thyroid gland in the management of laryngopharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol*. 1973 Apr;97(4):301-2.
53. Johnson JT, Myers EN: Cervical lymph node disease in laryngeal cancer, in Silver CE (ed): *Laryngeal Cancer*. New York, NY, Thieme Medical, 1991, pp 22-26.
54. Peters TT, Castelijns JA, Ljumanovic R, Witte BI, Leemans CR, de Bree R. Diagnostic value of CT and MRI in the detection of paratracheal lymph node metastasis. *Oral Oncol*. 2012 May;48(5):450-5.
55. Joo YH, Sun DI, Cho KJ, Cho JH, Kim MS. The impact of paratracheal lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Jun;267(6):945-50.
56. Kim JW, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Evaluation of 18F-FDG PET/CT and CT/MRI with histopathologic correlation in patients undergoing central compartment neck dissection for squamous cell carcinoma of the larynx, hypopharynx, and esophagus. *Oral Oncol*. 2013 May;49(5):449-53.
57. Gawlak-Prycka A. Prelaryngeal lymph node (Delphian) in patients with laryngeal cancer. *Otolaryngol Pol*. 2001;55(1):35-41.
58. Olsen KD, DeSanto LW, Pearson BW. Positive Delphian lymph node: clinical significance in laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 1987 Sep;97(9):1033-7.
59. Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A. Prognostic value of Delphian lymph node metastasis from laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Acta Otolaryngol*. 2002 Jun;122(4):456-7.
60. Resta L, Micheau C, Cimmino A. Prognostic value of the prelaryngeal node in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Tumori*. 1985 Aug 31;71(4):361-5.
61. Weber RS, Marvel J, Smith P, Hankins P, Wolf P, Goepfert H. Paratracheal lymph node dissection for carcinoma of the larynx, hypopharynx, and cervical esophagus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993 Jan;108(1):11-7.
62. Timon CV, Toner M, Conlon BJ. Paratracheal lymph node involvement in advanced cancer of the larynx, hypopharynx, and cervical esophagus. *Laryngoscope*. 2003 Sep;113(9):1595-9.

63. Chiesa F, Tradati N, Calabrese L, Zurrida S, DePaoli F, Costa L, Molinari R. Surgical treatment of laryngeal carcinoma with subglottis involvement. *Oncol Rep.* 2001 Jan-Feb;8(1):137-40.
64. Levy A, Blanchard P, Temam S, Maison ME, Janot F, Mirghani H, Bidault F, Guigay J, Lusinchi A, Bourhis J, Daly-Schweitzer N, Tao Y. Squamous cell carcinoma of the larynx with subglottic extension: is larynx preservation possible? *Strahlenther Onkol.* 2014 Mar 4.
65. Warde P, Harwood A, Keane T. Carcinoma of the subglottis. Results of initial radical radiation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987 Nov;113(11):1228-9.
66. Laccourreye O, Ross J, Brasnu D, Chabardes E, Kelly JH, Laccourreye H. Extended supracricoid partial laryngectomy with tracheocricohyoidoepiglottopexy. *Acta Otolaryngol.* 1994 Nov;114(6):669-74.
67. Sparano A, Chernock R, Feldman M, Laccourreye O, Brasnu D, Weinstein G. Extending the inferior limits of supracricoid partial laryngectomy: a clinicopathological correlation. *Laryngoscope.* 2005 Feb;115(2):297-300.
68. Pearson BW. Subtotal laryngectomy. *Laryngoscope.* 1981 Nov;91(11):1904-12.
69. Aslan I, Baserer N, Yazicioglu E, Oysu C, Tinaz M, Kiyak E, Biliciler N. Near-total laryngectomy for laryngeal carcinomas with subglottic extension. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Feb;128(2):177-80.
70. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Nov 27;349(22):2091-8.
71. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Thorstad W, Wagner H, Ensley JF, Cooper JS. 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.* 2013 Mar 1;31(7):845-52.
72. Mårtensson B, Fluor E, Jacobsson F. Aspects on treatment of cancer of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1967 Jun;76(2):313-29.
73. Rubin J, Johnson JT, Myers EN. Stomal recurrence after laryngectomy: interrelated risk factor study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990 Nov;103(5 (Pt 1)):805-12.
74. Mantravadi R, Katz AM, Skolnik EM, Becker S, Freehling DJ, Friedman M. Stomal recurrence. A critical analysis of risk factors. *Arch Otolaryngol.* 1981 Dec;107(12):735-8.
75. León X, Quer M, Burgués J, Abelló P, Vega M, de Andrés L. Prevention of stomal recurrence. *Head Neck.* 1996 Jan-Feb;18(1):54-9.
76. Amatsu M, Makino K, Kinishi M. Stomal recurrence-etiological factors and prevention. *Auris Nasus Larynx.* 1985;12(2):103-10.

77. Hosal IN, Onerci M, Turan E. Peristomal recurrence. *Am J Otolaryngol*. 1993 May-Jun;14(3):206-8.
78. Geminiani M, Aimoni C, Scanelli G, Pastore A. Parathyroid function study in patients submitted to laryngeal surgery for squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2007 Jun;27(3):123-5.
79. Lo Galbo AM, de Bree R, Kuik DJ, Lips P, Leemans CR. Paratracheal lymph node dissection does not negatively affect thyroid dysfunction in patients undergoing laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 May;267(5):807-10.
80. Aluffi P, Aina E, Bagnati T, Toso A, Pia F. Prognostic factors for definitive hypoparathyroidism following total thyroidectomy. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008 Aug-Sep;59(7):321-4.
81. Trupka A, Siemel W. Autotransplantation of at least one parathyroid gland during thyroidectomy in benign thyroid disease minimizes the risk of permanent hypoparathyroidism. *Zentralbl Chir*. 2002 May;127(5):439-42.
82. van der Putten L, de Bree R, Kuik DJ, Doornaert P, Eerenstein SE, Leemans CR. Paratracheal lymph node dissection during laryngectomy after previous (chemo)radiotherapy: a retrospective analysis of complications and histopathological results. *Clin Otolaryngol*. 2011 Feb;36(1):37-44.
83. Bourhis J, Le Maître A, Baujat B, Audry H, Pignon JP; Meta-Analysis of Chemotherapy in Head, Neck Cancer Collaborative Group; Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinoma of Head, Neck Collaborative Group; Meta-Analysis of Chemotherapy in Nasopharynx Carcinoma Collaborative Group. Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*. 2007 May;19(3):188-94.
84. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000 Mar 18;355(9208):949-55.
85. 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*. 2010 Feb;32(2):139-47.
86. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, Ferron C, Dolivet G, Bensadoun RJ, Hamoir M, Géry B, Julieron M, Castaing M, Bardet E, Grégoire V, Bourhis J. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 1;26(34):5518-23.
87. Janot F, Thariat J, Daly-Schweitzer N. Reirradiation in head and neck cancers. *Anticancer Drugs*. 2011 Aug;22(7):634-8.

ANNEE : 2014

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : Marie-Elodie MAISON

PRESIDENT DE THESE : Monsieur le Professeur Serge BOBIN

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Haïtham MIRGHANI

TITRE : Les tumeurs de la région sous-glottique : Particularités et prise en charge

RESUME :

Les atteintes tumorales de la région sous-glottique sont peu fréquentes. Traditionnellement, ce type de lésion est traité par une laryngectomie totale. Le but de cette étude est de définir des facteurs pronostiques et de montrer que d'autres types de traitements sont possibles.

Cette étude rétrospective descriptive a suivi des patients pris en charge à l'Institut Gustave Roussy entre 2005 et 2011 pour un carcinome épidermoïde affectant la sous glotte.

Une série de 95 patients a été étudiée, composée d'une majorité de stades avancés (76,8%). 60 patients (63,1%) ont été opérés de première intention, 18 (19%) ont été opérés en rattrapage et 17 (17,9%) ont bénéficié d'un traitement non chirurgical.

Les tumeurs sous-glottiques primitives sont rares et de mauvais pronostic, même à des stades précoces.

Dans les tumeurs laryngées, l'existence d'une extension à la sous-glotte et son importance, est à considérer pour le traitement. Si la tumeur est peu étendue, une laryngectomie partielle peut être réalisée chez des patients hautement sélectionnés. Le traitement par radiothérapie exclusive est également possible pour les petites tumeurs. Les protocoles de préservation d'organe peuvent être utilisés avec succès, après sélection rigoureuse.

Pour les tumeurs avancées, la laryngectomie totale suivie de radiothérapie reste indiquée. Les rechutes pérित्रachéostomiales sont de très mauvais pronostic et devraient inciter à la réalisation d'un évidement ganglionnaire récurrentiel afin de diminuer leur survenue.

Les deux principaux facteurs associés à un risque d'échec oncologique sont la présence d'adénopathies métastatiques et la réalisation d'une trachéotomie en pré-opératoire. L'importance de l'extension sous-glottique semble également influencer la survie.

Cette étude montre qu'en cas d'atteinte de la région sous-glottique, la laryngectomie totale n'est pas systématique et que différents traitements sont envisageables en fonction de l'extension tumorale.

MOTS CLES : tumeur sous-glottique primitive, extension sous-glottique, carcinome épidermoïde, récurrence pérित्रachéostomiale, évidement récurrentiel, protocole de préservation laryngé

DISCIPLINE-SPECIALITE DOCTORANTE : Thèse de Médecine – Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale

ADRESSE DE L'UFR : Université Paris 5, Faculté de Médecine Paris Descartes, 15 rue de l'Ecole de Médecine, 75006 Paris