



**HAL**  
open science

# Évaluation tomодensitométrique de la réponse à la chimiothérapie d'induction des carcinomes épidermoïdes T3 du larynx. Comparaison à la remobilisation des cordes vocales

Gabriel Cristobal, Théophile, Eudoxe Garcia

## ► To cite this version:

Gabriel Cristobal, Théophile, Eudoxe Garcia. Évaluation tomодensitométrique de la réponse à la chimiothérapie d'induction des carcinomes épidermoïdes T3 du larynx. Comparaison à la remobilisation des cordes vocales. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01729664

**HAL Id: dumas-01729664**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01729664>

Submitted on 12 Mar 2018

**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 - ShareAlike 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.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 149

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation tomодensitométrique de la réponse à la chimiothérapie  
d'induction des carcinomes épidermoïdes T3 du larynx.  
Comparaison à la remobilisation des cordes vocales

Présentée et soutenue publiquement  
le 25 septembre 2017

Par

***Gabriel Cristobal Théophile Eudoxe GARCIA***

Né le 23 janvier 1988 à Vienne (38)

Dirigée par M. Le Docteur François Bidault, MG

Jury :

M. Le Professeur Philippe Halimi, PU-PH ..... Président

Mme Le Professeur Nathalie Lassau, PU-PH

M. Le Professeur Ollivier Laccourreye, PU-PH

M. Le Docteur Philippe Gorphe, PH



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

*A Jeanne et Eudoxie*

## Remerciements

---

### **A Monsieur le Professeur Philippe HALIMI,**

Je vous remercie de me faire l'immense honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie également pour la qualité, tant pédagogique que technique, du DIU d'Imagerie de la Tête et du Cou que vous organisez.

### **A Madame le Professeur Nathalie LASSAU,**

Chère Nathalie, je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail mais surtout de m'avoir encouragé avec autant d'enthousiasme et de dynamisme depuis mon passage à Gustave Roussy. Merci également pour ton énergie et ta bienveillance, ta passion pour la recherche et ta gentillesse, j'espère qu'elles m'accompagneront longtemps.

### **A Monsieur le Professeur Ollivier LACCOURREYE,**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre du jury de ma thèse. Nous avons voulu la placer aux carrefours de nos deux spécialités, aussi, l'expérience d'un chirurgien cervico-facial me semblait essentielle au sein de mon jury, et particulièrement celle d'un chirurgien aussi investi que vous l'êtes dans l'enseignement transdisciplinaire au sein du DIU d'Imagerie de la Tête et du Cou.

### **A Monsieur le Docteur Philippe GORPHE,**

Merci infiniment, Philippe, pour tout ce que tu as fait, permis, corrigé et conseillé lors de la réalisation de ce travail. Sans ton aide précieuse rien n'aurait pu voir le jour. Merci pour ton dynamisme et pour ta patience (le radiologue que je serai bientôt met parfois un peu de temps à intégrer tous les paramètres relatifs à la clinique ORL). Merci d'avoir à ce point partagé avec moi ta connaissance encyclopédique du sujet que je traite. Merci enfin pour ta gentillesse et pour la rapidité inimaginable de tes réponses à chacun de mes mails au milieu du brouillard !

### **A Monsieur le Docteur François BIDAULT,**

Cher François, je ne sais par où commencer... J'ai fait ma première vacation avec toi à Gustave Roussy, puis bien d'autres ensuite, et pas une fois tu n'as oublié de m'apprendre quelque chose. Merci pour ton sens extraordinaire de la pédagogie. Avec toi, tout est simple ! Merci pour ton savoir, ton infinie gentillesse, ta patience, ton calme, merci pour m'avoir fait

confiance lorsque je t'ai demandé un sujet de thèse. Merci pour ces séances interminables de mesures, pour tes idées toujours claires et pour avoir été un guide tout au long de ces mois de travail. Merci pour ta disponibilité, pour ta bonne humeur et pour ton amitié. C'est un grand honneur et une chance inestimable pour moi de venir travailler à tes côtés dès novembre prochain. Merci pour tout cela et pour tout le reste que je n'ai pas la place d'écrire ici.

**A Madame le Docteur Corinne BALLEYGUIER,**

Chère Corinne, je te remercie pour tout ce que tu m'as appris en sénologie, pour ta pédagogie lors des nombreux cours que tu nous as fait, pour ta gentillesse, ta fiabilité et pour la motivation que tu nous as transmis tout au long de notre stage à Gustave Roussy. Tu as su à chaque instant tirer le meilleur de nous, jusqu'à notre vidéo de fin de stage ! Je te remercie également, et peut-être avant tout, pour la confiance que tu m'as montrée en me proposant de devenir chef de clinique assistant dans ton service. Cette chance incroyable que tu m'as donnée me touche et m'honore, sois assurée de mon immense reconnaissance.

**A Mesdames les Docteurs Elise LE STANC et Clarisse DROMAIN et Messieurs les Professeurs Fernando PICO, André GASTON, Paul LEGMANN, Hubert DUCOULEPOINTE, Denis DUCREUX, Emmanuel HOUDART et Olivier LUCIDARME,**

Merci de m'avoir accueilli dans vos services au cours de mon internat, j'y ai appris un métier, mais bien plus encore, le service des autres.

**A Monsieur le Professeur Guy SEBBAG,**

Monsieur, vous nous avez quittés trop tôt, mais jamais je n'oublierai votre voix, votre stature, votre charisme, vos cours et votre goût pour la vie. Nous n'avons pas eu le temps d'apporter les victuailles que vous réclamiez à chaque cours (vous avez seulement eu le temps de donner l'exemple). Merci.

**A Monsieur de Médecin Chef des Services Jacques BACCIALONE,**

Mon Général, (vous voyez j'ai fini par apprendre !) je vous remercie pour vous être battu pour que les liens entre la médecine militaire et la médecine civile ne restent pas inutilement distendus. Merci pour votre confiance, pour votre bienveillance et pour vos encouragements. Vous m'avez fait le plus beau compliment qu'on m'ait fait durant mon internat en me disant que j'étais « rustique » et en précisant « au bon sens du terme ! ». Vous m'avez bien montré que, contrairement à ce que dit l'adage répandu dans vos rangs, la médecine militaire n'est pas à la médecine ce que la musique militaire est à la musique.

**A Mesdames et Messieurs les Docteurs Monique ELMALEH, Samy AMMARI, Farida BENOUDIBA, Ghaida NASSER et Jean-Pierre GUICHARD,**

Merci de m'avoir transmis le goût de l'imagerie ORL. Votre gentillesse et votre pédagogie exigeante m'ont fait aimer cette belle discipline.

**A mes chefs de clinique, Véronica, Sofio, Titien, Carla, Marine, Nadia, Caroline, Adélaïde, Lisbeth, Salima, Edwige, Marie, Alexandre, Nanxi, Melinda, Quentin, Paul-Hugo, Pierre-Adrien et David.**

Merci pour tout, pour vos enseignements, vos « trucs », votre aide, vos cafés (même si chacun sait que je n'en bois pas), votre gentillesse, vos bières (et chacun sait que j'en bois...), votre présence, votre disponibilité au quotidien et en garde. Un grand merci à tous.

A tous les médecins de Lyon et de Paris qui au cours de mes années d'étude ont avec tant de patience, de gentillesse et de passion fait de moi un médecin. Je ne pourrai jamais citer tout le monde mais je pense tout particulièrement à Anne-Céline, Pierre, Philippe, Anne, Edith, Sophie, Gabrielle, Julien, Christophe, François-Xavier, Amar, Cyrille, Madame le Professeur Marie-Pierre Revel, Marianne, Bogdana, Anca, Ahmed, Astrid, Didier, Jean-François, Caroline, Sandra, Julia, Leïla, Sophie, Bianca, Stephania, Claudiu, Eva, Anne, Guillaume, Jean-Louis Brasseur, Laurence, Mathilde, Amine, Malek, Maeva, Sophie, Yasmina et Isabelle.

A tous mes co-internes et vous êtes si nombreux à avoir été géniaux ! Je ne peux pas raconter une anecdote sur chacun aussi je ne citerai que les deux qui vont m'accompagner pour la suite : Mélodie et Michaël. Quelle joie !

A Thomas, un ami parti pour Brest. Quand est-ce que tu reviens ?

A mes amis de Vienne, de Lyon de Paris et d'ailleurs.

Loïc et Alexandre qui m'accompagnent de près ou de loin depuis l'enfance.

A Claire, sur qui je pourrai toujours compter, une amie qui comprend sans que je dise, qui fait sans que je demande, qui éclaire quand il fait sombre et me rappelle à la raison quand il le faut.

A Marine, toujours géniale, et à qui je veux dire que les amis ce n'est pas fait pour les perdre. Ne change pas !

A Timothée, Jean-Noël et Pierre-Emmanuel, puissiez-vous continuer à être des amis toujours aussi parfaits.

A Matthias, Jean-Baptiste, Alexandre, Alexandre, Henri et tous mes amis, co-externes qui m'ont si bien accueilli à mon arrivée à Paris. Votre amitié compte.

A Eve, ton amitié est un bien précieux et c'est un plaisir immense de te compter parmi mes proches.

A Valentine, qui illustre si bien le fait qu'il n'y a pas d'amitié, il n'y a que des preuves d'amitié, et tu m'en as tellement données. Merci d'être à mes côtés, ton soutien et ton sourire ont toujours été là et ils le seront toujours.

A Jean-Xavier, que notre amitié et notre goût commun puissent durer à jamais. Je n'ai peur que pour le second.

A Margaux, Carlotta, Lucrèce, Arantza, Pauline, Anne-Charlotte, Corinna, Aude, Sylvain, François-Xavier, Nicolas, Guillaume, Edouard, Louis-Axel, Louis, Rodolphe. Merci pour votre amitié qui m'apporte tant, jour après jour.

A Samuel, mon alter ego, mon ami.

A Raphaëlle, une amie précieuse.

A Alexis, Geoffroy, Grégoire et Nicolas, mes colocataires depuis 5 ans qui ont éclairé mon quotidien de leur amitié. Merci les gars !

A Marie-Alice, Inès, Eléonore et Madame et Monsieur Tantardini. Merci pour l'accueil que vous m'avez réservé pour tous les bons moments passés, présents et futurs. Merci également pour la maison de Franchesse qui a vu s'écrire une partie de ce travail.

A Christiane et Jean-Yves. Vous m'avez, depuis toujours, choyé et encouragé. Merci. Un grand merci également à Judith et Elie.

A Sarah. Pour tous les moments géniaux que tu m'as consacrés depuis mon enfance.

A Benoît. Pour tes coups de fil plein d'encouragements.

A Colette et Gérard. Merci pour toutes vos attentions.

A Madame Françoise Baret qui a fait naître ma vocation.

A ma famille et plus particulièrement à mes parents et à mes grands-parents. Sur le chemin qui m'a mené jusqu'ici vous avez parcouru les portions les plus longues et les plus rudes. Merci.

A Camille, pour ce que tu m'apportes chaque jour.

# Table des matières

---

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>9</b>
<b>PARTIE I : CONTEXTE ET ETAT DE L'ART .....</b>	<b>11</b>
<b>CHAPITRE 1 : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU LARYNX.....</b>	<b>11</b>
I.1.1 ANATOMIE	
I.1.2 PHYSIOLOGIE	
<b>CHAPITRE 2 : CANCER DU LARYNX25</b>	
I.2.1 EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE	
I.2.2 HISTOLOGIE ET HISTOPATHOLOGIE	
I.2.3 DIAGNOSTIC POSITIF	
I.2.4 VOIES DE DISSEMINATION	
I.2.5 BILAN D'EXTENSION INITIAL ET SUIVI, PLACE DE L'IMAGERIE	
I.2.6 CLASSIFICATION TNM	
<b>CHAPITRE 3 : RÔLE DE LA MOBILITE DES CORDES VOCALES DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU LARYNX .....</b>	<b>37</b>
I.3.1 MECANISMES	
I.3.2 RÔLE DIAGNOSTIQUE	
I.3.2 PROTOCOLES DE PRESERVATION D'ORGANE ET RÔLE PRONOSTIQUE DE LA REMOBILISATION DES CORDES VOCALES	
<b>PARTIE II : TRAVAUX PERSONNELS .....</b>	<b>41</b>
II.1 OBJECTIF	
II.2 MATERIEL ET METHODES	
II.3 RESULTATS	
II.4 DISCUSSION	
II.5 CONCLUSION	
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>50</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>55</b>

# Abréviations

---

**18-FDG** : 18 fluoro-désoxy-glucose

**1D** : une dimension

**2D** : deux dimensions

**3D** : trois dimensions

**5-FU** : 5-fluorouracile

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**AG** : anesthésie générale

**ARNm** : acide ribonucléique messenger

**AUC** : aire sous la courbe

**c/I** : contre-indication

**cm** : centimètre

**EGFR** : Epidermal growth factor receptor

**FSE** : fast Spin Echo

**HTE** : hyo-thyro-épiglottique

**HPV16** : Human papilloma Virus 16

**IC** : intervalle de confiance

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

**kV** : kilovolt

**LT** : laryngectomie totale

**PLT** : pharyngo-laryngectomie totale

**mAs** : milliampère-seconde

**mL** : millilitre

**mm** : millimètre

**MPR** : Multiplanar reconstruction

**N** : ganglion

**OMS** : Organisation mondiale de la Santé

**RECIST 1.1** : response evaluation criteria in solid tumors version 1.1

**ROC** : receiver operating characteristic

**RTE** : radiothérapie externe

**T** : tumeur

**TDM** : tomodensitométrie

**TEP/TDM** : tomographie par émission de positons associée à la tomodensitométrie par rayons X

**TSE** : turbo Spin Echo

**UH** : unité Hounsfield

# Introduction

---

Le carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures représente 5% des nouveaux diagnostics de cancer chaque année dans le monde et implique le larynx dans près d'un quart des cas.

Après un bref rappel de l'anatomie et de la physiologie du larynx, nous discuterons d'une méthode thérapeutique utilisée dans le traitement de certains cancers du larynx : la chimiothérapie d'induction. Nous nous concentrerons plus particulièrement sur les techniques d'évaluation en imagerie de la réponse à ce traitement et de leur utilité dans les protocoles de préservation d'organe.

Dans ce travail, basé sur des techniques radiologiques, nous avons surtout voulu souligner l'apport clinique de l'imagerie et son rôle majeur dans des décisions capitales pour les patients. Aux frontières de deux spécialités aux compétences très différentes que sont la radiologie et la chirurgie cervico-faciale, nous espérons ne pas avoir déçu les uns et les autres mais plutôt les avoir convaincus d'unir plus encore leurs efforts.

# Partie I : Contexte et état de l'art

---

## Chapitre 1: Anatomie et physiologie du larynx

### I.1.1 Anatomie du larynx

*Cette partie est inspirée de la lecture de plusieurs ouvrages d'anatomie de référence dont principalement :*

- *Anatomie clinique, Tome 2, Pierre Kamina, 4<sup>ème</sup> Edition<sup>1</sup>*
- *Atlas d'Anatomie Humaine, Frank H. Netter, 6<sup>ème</sup> Edition<sup>2</sup>*

*Nous avons pris soin d'effectuer un travail constant de reformulation de synthèse et de précision. Les schémas ont également tous été refaits par l'auteur de ce travail.*

Le larynx est un organe creux, impair et médian situé entre l'appareil respiratoire au-dessous et le pharynx au-dessus et en arrière. Il présente une triple fonction :

- Respiratoire : la structure rigide du larynx et en particulier l'anneau cricoïdien permettent de maintenir ouvertes les voies respiratoires malgré les pressions négatives générées dans le thorax lors de l'inspiration.
- Protection des voies aériennes : principalement lors de la déglutition.
- Phonatoire : comme vibreur permettant l'émission de sons.

Anatomiquement, le larynx est situé dans la région cervicale et se projette en regard des vertèbres C4 à C6. Il est oblique en bas et en arrière, mesure en moyenne 45 mm de hauteur, 40 mm de diamètre transversal et 35 mm en antéro-postérieur.

Son anatomie est construite autour d'une architecture rigide constituée de 9 pièces cartilagineuses constantes et 4 inconstantes formant un cône tronqué ouvert vers l'arrière. Les éléments cartilagineux sont reliés les uns aux autres par plusieurs articulations, sont maintenus par des ligaments et certains d'entre eux peuvent être mobilisés par l'action de différents muscles. Le larynx est recouvert d'une muqueuse.

La cavité laryngée peut être subdivisée anatomiquement en trois portions délimitées par deux plis, de haut en bas :

- Le **vestibule laryngé**, limité en haut et en arrière par l'aditus laryngé (ou orifice du larynx) composé en avant du bord supérieur de l'épiglotte, en arrière du pli muqueux inter-aryténoïdien et latéralement par le bord supérieur des deux plis ary-épiglottiques qui se prolongent vers le bas constituant les limites latérales du vestibule. En avant, le vestibule est limité par la face postérieure de l'épiglotte, en bas il se termine par les deux plis vestibulaires.

L'espace entre les plis vestibulaires est la fente vestibulaire.

- Les **ventricules laryngés**, au nombre de deux (droit et gauche) qui constituent deux invaginations muqueuses dans la graisse para-laryngée délimitées en haut par la face inférieure des plis vestibulaires et en bas par la face supérieure des plis vocaux (ou cordes vocales). Les ventricules laryngés présentent chacun une petite formation diverticulaire antéro-supérieure le saccule laryngé.

L'espace entre les plis vocaux est la fente glottique ou glotte.

- La **cavité infra-glottique**, est située sous les plis vocaux et s'étend vers le bas jusqu'au bord inférieur du cartilage cricoïde qui le limite latéralement de même que le ligament crico-thyroïdien.

En pratique médicale, on préfère à cette segmentation anatomique en trois cavités une segmentation en trois régions<sup>3</sup> :

- **Larynx sus-glottique** : allant de l'aditus laryngé jusqu'à un plan horizontal passant par les limites latérales des ventricules. Il comprend cinq sous régions : l'épiglotte supra-hyoïdienne, l'épiglotte sous-hyoïdienne, le versant laryngé du pli ary-épiglottique, les aryténoïdes et les plis vestibulaires.
- **Larynx glottique** : allant du plan horizontal passant par les limites latérales des ventricules jusqu'à 10 mm en dessous du plan des plis vocaux. Il comprend les plis vocaux, l'espace qui les sépare appelé rima glottidis, et le centimètre de muqueuse s'étendant caudalement par rapport aux plis vocaux. Le plan glottique (ou glotte) s'étend de la réunion antérieure des plis vocaux appelée commissure antérieure aux processus vocaux des cartilages aryténoïdes en arrière.
- **Larynx sous-glottique** : allant de 10 mm en dessous du plan glottique au bord inférieur du cartilage cricoïde.

### ***Cartilages et ligaments laryngés (Figure 1)***

De bas en haut et d'avant en arrière, le squelette laryngé se compose :

- Du **cartilage cricoïde**, en forme de bague à chaton postérieur mesurant environ 2 cm de diamètre. L'anneau est appelé arc cricoïdien, le chaton lame cricoïdienne. La partie postérieure de la lame cricoïdienne est le siège d'un relief la crête cricoïdienne où s'insère une structure ligamentaire fixant le cartilage cricoïde à l'œsophage en arrière : la lame crico-oesophagienne. Le cartilage cricoïde présente quatre surfaces articulaires, deux à la partie supérieure de la lame cricoïdienne pour les articulations crico-aryténoïdiennes et deux à la partie inférieure et postéro-latérale de l'anneau cricoïdien pour les articulations crico-thyroïdiennes. En bas, l'anneau cricoïdien est fixé au premier anneau trachéal par un ligament circonférentiel, le ligament crico-trachéal, en haut et en avant il est fixé au cartilage thyroïde par le ligament crico-thyroïdien. Ce bord supérieur du cartilage cricoïde donne aussi insertion au cône élastique, structure fibreuse s'étendant en voile jusqu'au ligament crico-thyroïdien en avant et au ligament vocal en haut et médialement. Il constitue le dôme de la cavité infra-glottique.
- Du **cartilage thyroïde** qui constitue la plus volumineuse pièce cartilagineuse du larynx. Il se compose de deux lames formant un angle dièdre ouvert postérieurement, chacune d'elles regarde en bas en avant et en dehors. La proéminence laryngée est l'arête antérieure qui fait plus ou moins saillie sous la peau. La face latérale de chaque lame présente deux reliefs linéaires parallèles, obliques en bas et en avant (les tubercules thyroïdiens supérieur et inférieur) , constituant les sites d'insertion de trois paires de muscles qui sont de haut en bas les muscles thyro-hyoïdiens (sur le tubercule supérieur), sterno-thyroïdiens et des fibres des muscles constricteurs inférieurs du pharynx (sur le tubercule inférieur).

La partie antérieure de la face interne de ce cartilage (sur le versant interne de la proéminence laryngée) est le siège de l'insertion antérieure des ligaments vestibulaires, des ligaments vocaux, des muscles vocaux et des muscles thyro-aryténoïdiens.

Aux extrémités supérieures et inférieures des deux bords postérieurs des lames naissent quatre prolongements cartilagineux : en haut les cornes supérieures (orientées en haut et discrètement en avant) et en bas les cornes inférieures (orientées en bas et discrètement en avant). Les cornes supérieures sont reliées à l'os hyoïde par les

ligaments thyro-hyoïdiens latéraux (au sein desquels sont inclus de manière inconstante les deux cartilages triticés). L'extrémité des cornes inférieures constitue de versant thyroïdien des articulations crico-thyroïdiennes. La face latérale des cornes inférieures reçoit l'insertion de fibres musculaires des muscles constricteurs inférieurs du pharynx.

Le cartilage thyroïde présente des bords supérieur et inférieur irréguliers, le bord supérieur est le siège de l'insertion de la membrane thyro-hyoïdienne qui est renforcée sur la ligne médiane par le ligament thyro-hyoïdien médian, le bord inférieur du ligament crico-thyroïdien en avant.

- Du **cartilage épiglottique**, en forme de cœur de carte à jouer dont la base est supérieure et seulement recouverte de la muqueuse des voies aéro-digestives supérieures. Ce cartilage est médian et oblique en bas et avant. Son apex (ou pétiole épiglottique), inférieur, vient au contact de la jonction entre le tiers supérieur et le tiers moyen du versant interne de la proéminence laryngée du cartilage thyroïde et est arrimé par le ligament thyro-épiglottique. La face antérieure (ou face linguale) du cartilage épiglottique fait face à la base de langue et donc à l'os hyoïde auquel elle est reliée médialement par le ligament hyo-épiglottique. En dessous de ce ligament, en arrière et en dedans de la membrane thyro-hyoïdienne, au-dessus du ligament thyro-épiglottique et en avant de la face antérieure de l'épiglotte, il existe un espace graisseux appelé la loge hyo-thyro-épiglottique (HTE). Enfin, la face postérieure du cartilage épiglottique, tapissée de muqueuse, répond au vestibule laryngé.

Structurellement, le cartilage épiglottique est criblé de petites perforations.

- Des **cartilages aryténoïdes**, qui sont pairs et de forme pyramidale. Ces cartilages présentent une base, inférieure, articulée à la lame cricoïdienne au sein de l'articulation crico-aryténoïdienne, et trois faces : postérieure (insertion du muscle inter-aryténoïdien), antéro-latérale (présentant deux petites concavités, l'une supérieure, la fossette triangulaire, servant d'insertion postérieure au ligament vestibulaire et au coin postéro-inférieure de la membrane quadrangulaire, et l'autre inférieure servant d'insertion au muscle vocal), et médiale. L'apex, supérieur, de la pyramide aryténoïdienne sert de surface articulaire avec les cartilages corniculés.

La base de ce cartilage est triangulaire et présente donc trois angles : le premier est antéro-médial (ou processus vocal), lieu d'insertion postérieure du ligament vocal, le deuxième est latéral (ou processus musculaire), il sert d'insertion postérieure au

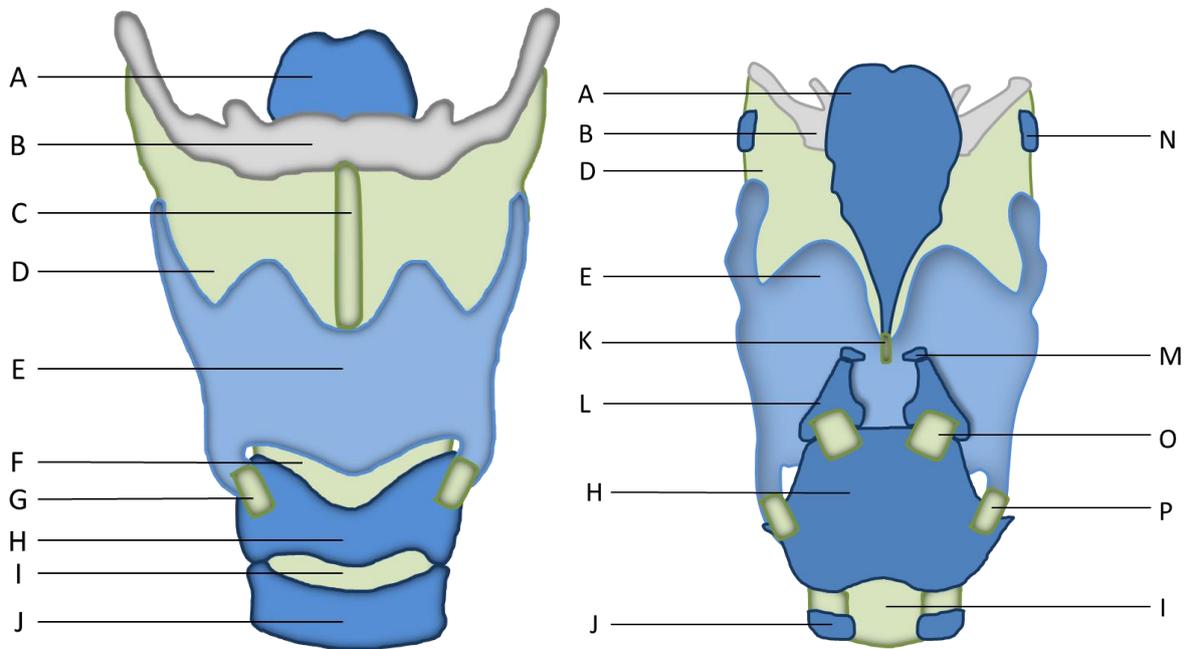
muscle thyro-aryténoïdien et le troisième est médial, servant d'insertion au ligament inter-aryténoïdien.

- Des **cartilages corniculés**, de forme conique, articulés par une symphyse à l'apex des cartilages aryténoïdes.
- Des **cartilages cunéiformes**, pairs, situés au sein des plis ary-épiglottiques au-dessus des cartilages corniculés.

En plus des cartilages triticés, il existe une autre paire de cartilages inconstants : les cartilages sésamoïdes au sein des tendons des muscles vocaux.

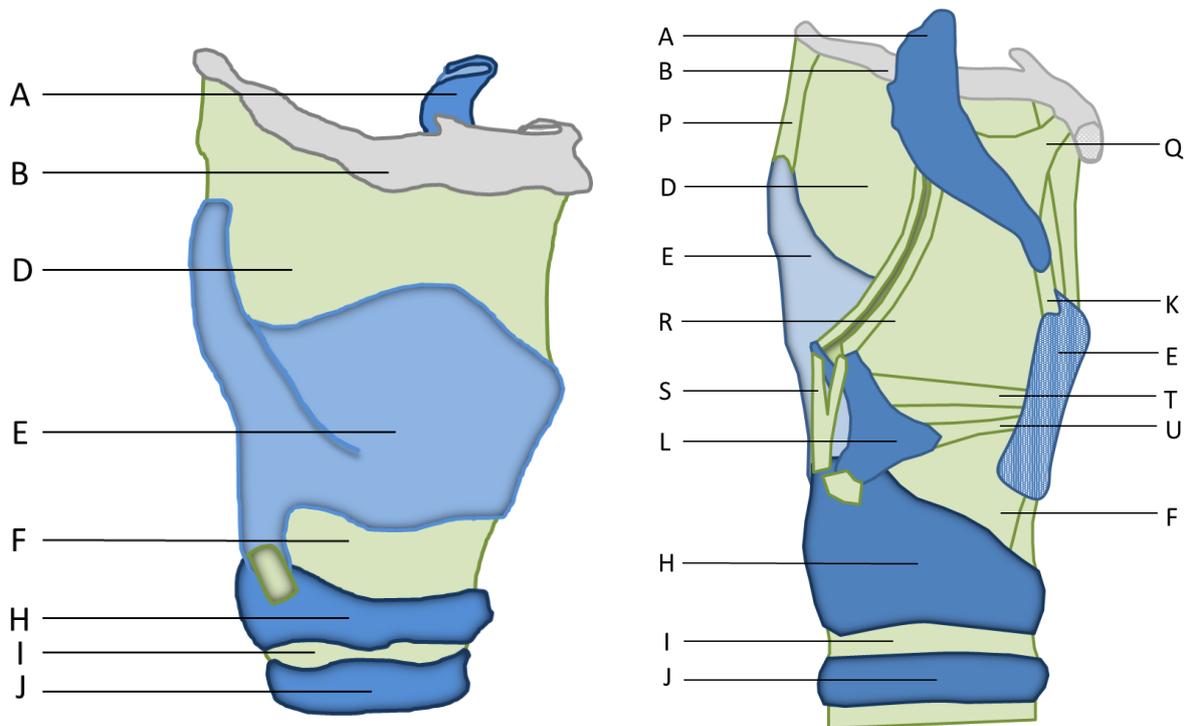
Histologiquement les cartilages thyroïde, cricoïde et aryténoïde sont des cartilages hyalins ce qui explique leur tendance à l'ossification après 18 ans. Les autres cartilages laryngés et en particulier l'épiglotte sont des cartilages élastiques, ils ne s'ossifient donc pas<sup>4</sup>.

Il nous reste à finir de décrire ici les lames quadrangulaires, paires, qui s'insèrent bilatéralement sur la moitié inférieure du bord latéral du cartilage épiglottique puis se prolongent sur le ligament thyro-épiglottique, puis horizontalement sur les ligaments vestibulaires, et se finissent sur les fossettes triangulaires des cartilages aryténoïdes.



*Vue antérieure*

*Vue postérieure*



*Vue latérale droite    Vue latérale droite après résection de l'aileron thyroïdien*

**Figure 1 : Anatomie des cartilages et structures fibreuses et ligamentaires du larynx.**

**A : cartilage épiglottique, B : os hyoïde, C : ligament thyro-hyoïdien médian, D : membrane thyro-hyoïdienne, E : cartilage thyroïde, F : ligament crico-thyroïdien, G : articulation crico-thyroïdienne, H : cartilage cricoïde, I : ligament annulaire, J : 1<sup>er</sup> anneau trachéal, K : ligament thyro-épiglottique (de Broyles), L : cartilage aryténoïde, M : cartilage corniculé, N : cartilace tritricé, O : articulation crico-aryténoïdienne, P : ligament thyro-hyoïdien latéral, Q : ligament hyo-épiglottique, R : membrane quadrangulaire, S : ligament crico-arythénoïdien postérieur, T : ligament vestibulaire, U : ligament vocal.**

**D'après Anatomie clinique, Tome 2, Pierre Kamina, 4<sup>ème</sup> Edition<sup>1</sup>.**

### ***Muscles du larynx (Figure 2)***

Il existe deux contingents de muscles laryngés : les muscles extrinsèques qui assurent la mobilité du larynx et les muscles intrinsèques impliqués dans la modification de taille de la lumière laryngée (pour la protection des voies aériennes lors de la déglutition et la phonation).

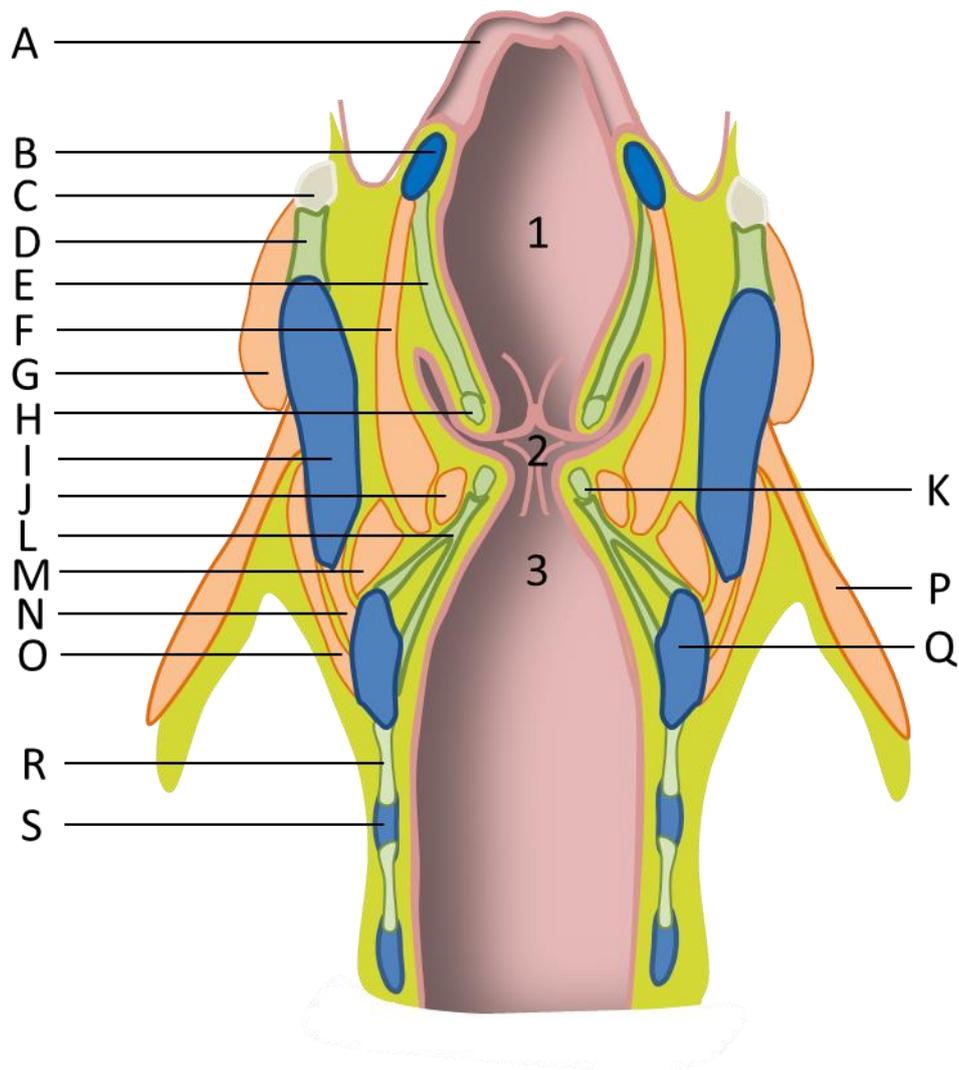
Parmi les muscles extrinsèques il existe :

- Six paires de muscles éleveurs du bloc laryngo-hyoïdien:
  - Muscles thyro-hyoïdiens dont l'insertion supérieure est, bilatéralement, le bord inféro-latéral de l'os hyoïde et l'insertion inférieure le tubercule thyroïdien supérieur du cartilage thyroïde.
  - Muscles stylo-hyoïdiens dont l'insertion supérieure est, bilatéralement, le processus styloïde de l'os temporal et l'insertion inférieure le bord supéro-latéral de l'os hyoïde.
  - Muscles mylo-hyoïdiens dont l'insertion supérieure est, bilatéralement, le bord inférieur de la mandibule et l'insertion inférieure le bord supérieur antéro-latéral de l'os hyoïde.
  - Muscles digastriques dont l'insertion supérieure est, bilatéralement, la mastoïde, se réfléchissent dans des poulies à la face supérieure de l'os hyoïde et dont l'insertion inférieure est la face inféro-interne médiane de la mandibule.
  - Muscles stylo-pharyngiens dont l'insertion supérieure est, bilatéralement, l'apophyse styloïde de l'os temporal et l'insertion inférieure est le laryngo-pharynx postérieur. Certaines fibres se terminent sur les bords postérieurs du cartilage thyroïde.
  - Muscles palato-pharyngiens dont l'insertion supérieure est triple : aponévrose palatine, l'hamulus ptéridoïdien et le cartilage de la trompe auditive et l'insertion inférieure est le laryngo-pharynx postérieur. Certaines fibres se terminent sur les bords postérieurs du cartilage thyroïde.
- Trois paires de muscles abaisseurs du bloc laryngo-hyoïdien :
  - Muscles omo-hyoïdiens dont l'insertion supérieure est, bilatéralement, le bord inférieur de l'os hyoïde et l'insertion inférieure le bord supérieur de la scapula.

- Muscles sterno-hyoïdiens dont l'insertion supérieure est, bilatéralement, le bord antéro-inférieur de l'os hyoïde et l'insertion inférieure le bord supérieur du manubrium sternal.
- Muscles sterno-thyroïdiens dont l'insertion supérieure est, bilatéralement, le tubercule thyroïdien inférieur du cartilage thyroïde et l'insertion inférieure le bord supérieur du manubrium sternal.

Il existe par ailleurs les muscles intrinsèques du larynx dont huit sont pairs et un impair :

- Muscles ary-épiglottiques : tendus entre l'apex des cartilages aryténoïdes et la jonction entre le tiers supérieur et le tiers moyen du bord latéral du cartilage épiglottique.
- Muscles crico-thyroïdiens : chacun présentant une partie droite et une partie oblique. Ils sont tendus entre la partie antéro-latérale de l'anneau cricoïdien et le bord inférieur du cartilage thyroïde.
- Muscles crico-aryténoïdiens latéraux tendus entre la face antérieure du processus musculaire du cartilage aryténoïde et le bord supérieur de l'anneau cricoïdien.
- Muscles crico-aryténoïdiens postérieurs tendus entre la face postérieure du processus musculaire du cartilage aryténoïde et la face postérieure de la lame cricoïdienne.
- Muscles thyro-aryténoïdiens tendus entre la face antérieure du processus musculaire du cartilage aryténoïde et la face postérieure de la proéminence laryngée.
- Muscles thyro-épiglottiques tendus entre les bords latéraux du cartilage épiglottique et la face postérieure des lames thyroïdiennes.
- Muscles vocaux tendus entre les processus vocaux des cartilages aryténoïdes et la face postérieure de la proéminence laryngée (à noter que le muscle vocal est parfois appelé muscle thyro-aryténoïdien médial, dans ce cas le muscle thyro-aryténoïdien comme défini plus haut prend le nom de muscle thyro-aryténoïdien latéral).
- Muscles aryténoïdiens obliques et transverse tendus entre les deux cartilages aryténoïdes.



**Figure 2 : Anatomie du larynx. Coupe coronale. Vue postérieure.**

**A : margelle laryngée, B : cartilage épiglottique, C : os hyoïde, D : membrane thyro-hyoïdienne, E : membrane quadrangulaire, F : muscle ary-épiglottique, G : muscle thyro-hyoïdien, H : ligament vestibulaire, I : cartilage thyroïde, J : muscle vocal, K : ligament vocal, L : cône élastique, M : muscle crico-aryténoïdien latéral, N : muscle crico-thyroïdien, O : muscle constricteur inférieur du pharynx, P : muscle sterno-thyroïdien, Q : cartilage cricoïde, R : ligament annulaire, S : 1<sup>er</sup> anneau trachéal.**

**1 : étage sus-glottique, 2 : étage glottique, 3 : étage sous-glottique.**

**D'après Anatomie clinique, Tome 2, Pierre Kamina, 4<sup>ème</sup> Edition<sup>1</sup>.**

### ***Vascularisation du larynx***

La vascularisation artérielle se fait par trois paires d'artères :

- Artères laryngées supérieures : branches des artères thyroïdiennes supérieures, premières collatérales des artères carotides externes. Ces artères traversent la membrane thyro-hyoïdienne par un foramen situé juste au-dessous du foramen de passage du rameau interne du nerf laryngé supérieur.
- Artères laryngées postérieures : branches des artères thyroïdiennes inférieures naissant des artères sous-clavières souvent via le tronc thyro-bicervico-scapulaire.
- Artères crico-thyroïdiennes : branches terminales des artères thyroïdiennes supérieures, premières collatérales des artères carotides externes. Elles s'anastomosent entre elles en avant du ligament crico-thyroïdien.

Les veines sont satellites des artères et se drainent dans les veines jugulaires internes.

### ***Drainage lymphatique***

Le drainage laryngé se fait essentiellement vers les groupes ganglionnaires : II (ex IIa et IIb), III, IVa (ex IV), IVb (ex sus-claviculaire médial), VIa (ex VI) et VIb (ex récurrentiels) selon la classification en 10 groupes proposée en 2014<sup>5</sup>.

### ***Innervation***

L'innervation du larynx dépend exclusivement des nerfs crâniens X via deux nerfs : le nerf laryngé supérieur et le nerf laryngé récurrent (ou nerf laryngé inférieur).

A la sortie du foramen jugulaire, le nerf X présente un renflement, c'est le ganglion inférieur du nerf X. Au pôle inférieur de ce ganglion naît le nerf laryngé supérieur qui chemine en arrière de la carotide interne puis au contact de la musculature pharyngée. Il se divise ensuite en deux rameaux : un rameau interne qui pénètre dans le larynx via un foramen percé dans la membrane thyro-hyoïdienne et innerve sensiblement la muqueuse laryngée, et un rameau externe qui longe le bord postérieur du cartilage thyroïde et innerve de façon motrice le muscle crico-thyroïdien avant de pénétrer dans le larynx et assurer l'innervation sensitive de la partie inférieure de la muqueuse laryngée.

Les nerfs laryngés récurrents quant à eux sont également des branches des nerfs X. Leur naissance est asymétrique :

- A droite : il naît sous l'artère sous clavière et remonte par un trajet oblique vers le larynx.
- A gauche : il naît sous la crosse de l'aorte et remonte verticalement vers le larynx entre l'œsophage et la trachée.

Les nerfs laryngés récurrents sont moteurs, ils innervent tous les muscles intrinsèques du larynx sauf les muscles crico-thyroïdiens.

### I.1.1 Physiologie du larynx

Nous avons déjà vu que le larynx a une triple fonctionnalité : maintenir les voies aériennes ouvertes grâce à sa structure cartilagineuse rigide, protéger les voies aériennes lors de la déglutition et permettre la phonation.

#### *Physiologie du larynx lors de la déglutition*

La déglutition est une fonction complexe visant à faire passer le bol alimentaire de la bouche à l'estomac. Elle se décompose en trois temps : oral, pharyngé et oesophagien.

Le moment le plus critique est le temps pharyngé où le bol alimentaire doit progresser dans le carrefour aéro-digestif sans pénétrer dans les voies aériennes.

Alors que le temps oral est volontaire, le temps pharyngé est réflexe. Il est déclenché par la phase dite d'initiation où le bol alimentaire vient au contact de la zone de déclenchement (zones sensibles des piliers antérieurs, du voile du palais, de la base de langue et de la paroi postérieure du pharynx) innervée essentiellement par les fibres sensibles des nerfs glosso-pharyngiens (IX). Se déclenchent alors plusieurs boucles réflexes visant à occlure temporairement les voies aériennes lors du passage du bol alimentaire. Deux mécanismes sont mis en œuvre :

- L'élévation et l'antéimpulsion du bloc laryngo-hyoïdien par la contraction des muscles extrinsèques élévateurs du larynx. L'épiglotte bascule alors passivement et prend une position légèrement oblique vers le bas et l'arrière obstruant ainsi l'aditus laryngé. L'innervation des muscles extrinsèques élévateurs et abaisseurs du larynx est résumée Tableau 1<sup>1,6</sup>.
- L'occlusion de la lumière laryngée par rapprochement et accollement actifs des plis vestibulaires et vocaux. De façon inconstante on note aussi un rapprochement avec rotation interne et bascule médiale des cartilages aryénoïdiens. Ces mécanismes sont

sous le contrôle d'une boucle réflexe du nerf vague (X), c'est le réflexe pharyngo-glottal<sup>6</sup> déclenché par la stimulation sensitive pharyngée du X. Le rapprochement des plis vestibulaires et surtout vocaux est permis par la contraction de muscles adducteurs : les muscles crico-aryténoïdiens latéraux, thyro-aryténoïdiens, aryténoïdiens transverse et obliques (Figure 3). Il existe enfin un dernier mécanisme de protection, également sous le contrôle d'une boucle réflexe du X : les réflexes de hémage et de toux lors de la stimulation mécanique ou chimique par le bol alimentaire de la muqueuse laryngée.

	<b>Muscles</b>	<b>Innervation</b>
Elévateurs du larynx	<i>Muscles thyro-hyoïdiens</i>	XII
	<i>Muscles stylo-hyoïdiens</i>	VII
	<i>Muscles mylo-hyoïdiens</i>	V3
	<i>Muscles digastriques</i>	ventre antérieur V3, ventre postérieur VII
	<i>Muscles stylo-pharyngiens</i>	IX
	<i>Muscles palato-pharyngiens</i>	IX
Abaisseurs du larynx	Muscles omo-hyoïdiens	XII
	Muscles sterno-hyoïdiens	XII
	Muscles sterno-thyroïdiens	XII

**Tableau 1 : Innervation motrice des muscles extrinsèques du larynx**

### **Physiologie du larynx lors de la phonation**

La phonation consiste à perturber le flux d'air laryngé lors de l'expiration par l'interposition d'un vibreur : les cordes vocales. Les sons ainsi obtenus seront ensuite modulés par le résonateur bucco-pharyngé pour produire la voix finale.

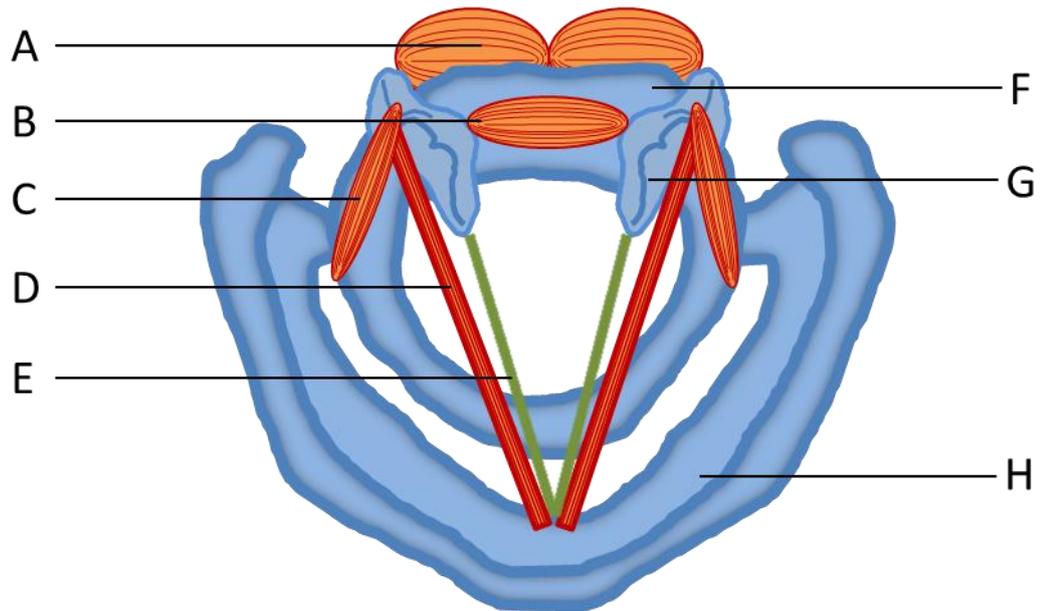
La production de sons par le larynx nécessite deux mécanismes distincts :

- La réduction de la lumière laryngée par amincissement de la fente glottique qui est obtenue par la contraction des muscles adducteurs intrinsèques du larynx au nombre de six. La contraction des muscles crico-aryténoïdiens latéraux et thyro-aryténoïdiens

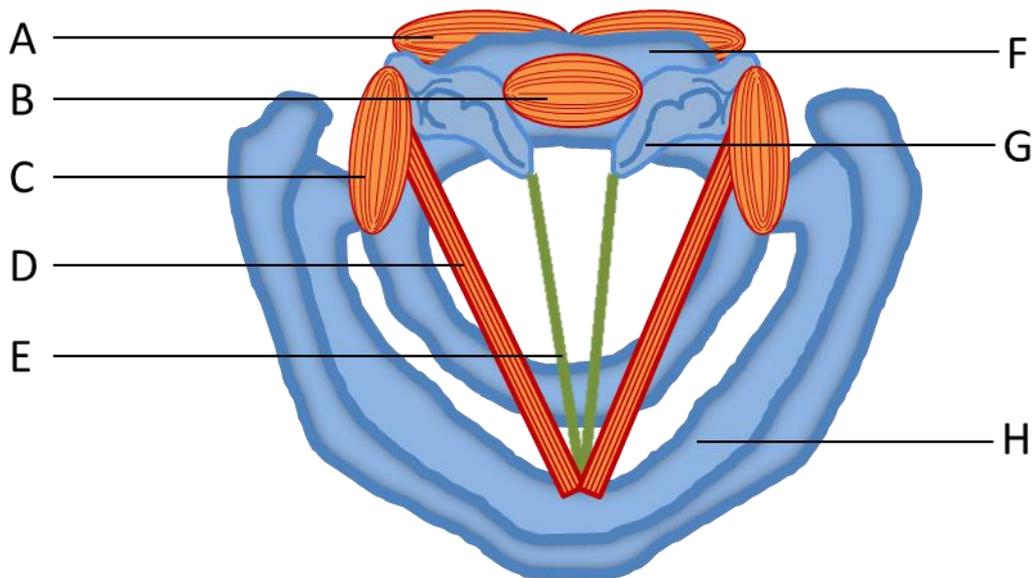
attire les processus musculaires des cartilages aryténoïdes vers l'avant et les mettent en position coronale ce qui entraîne une rotation des cartilages autour des axes verticaux passant par le centre de chaque articulation crico-aryténoïdienne, rapprochant ainsi les processus vocaux l'un de l'autre et donc les structures qui y sont insérées (ligaments vocaux et muscles vocaux essentiellement). Un autre mécanisme de rapprochement des cartilages aryténoïdes passe par la contraction des muscles aryténoïdiens transverse et obliques qui ont une action de diminution de l'espace inter-aryténoïdien dans le plan coronal <sup>1,7</sup>.

- La mise en tension des plis vocaux par la contraction de trois paires de muscles, les muscles vocaux, les muscles crico-aryténoïdiens postérieurs et les muscles crico-thyroïdiens.

Les muscles vocaux entraînent une mise en tension directe des plis vocaux dans lesquels ils sont contenus. Les muscles crico-aryténoïdiens postérieurs quant à eux ont, en plus de leur rôle d'abduction (ce sont les seuls muscles abducteurs des plis vocaux), un rôle d'élévation des cordes vocales lors de la phonation ce qui contribue à la mettre en tension. Le dernier mécanisme passe par la contraction des muscles crico-thyroïdiens qui entraînent une élévation de l'anneau cricoïdien par rotation autour des articulations crico-thyroïdiennes et donc une bascule postérieure de la lame cricoïdienne et des cartilages aryténoïdes sus-jacents entraînant par ce mécanisme une traction sur les ligaments et muscles vocaux. (Figure 3)



*Cordes vocales en abduction*



*Cordes vocales en adduction*

**Figure 3 : Anatomie et physiologie des muscles intrinsèques du larynx**

*A : muscle aryténoïdien oblique et crico-aryténoïdien postérieur, B : muscle aryténoïdien transverse, C : muscle crico-aryténoïdien latéral, D : muscle thyro-aryténoïdien, E : ligament vocal, F : cartilage cricoïde, G : cartilage arythénoïde, H : cartilage thyroïde.*

*D'après Anatomie clinique, Tome 2, Pierre Kamina, 4<sup>ème</sup> Edition<sup>1</sup>.*

## Chapitre 2 : Cancer du larynx

### I.2.1 Epidémiologie et facteurs de risque

Le cancer du larynx est dans plus de 90% des cas un carcinome épidermoïde<sup>8</sup>, nous nous intéresserons donc exclusivement à cette forme histologique. Pour mémoire d'autres histologies sont décrites comme le carcinome adénoïde kystique, les carcinomes neuroendocrines ou encore les sarcomes.

Selon les statistiques disponibles aux Etats-Unis d'Amérique pour l'année 2016<sup>9</sup>, 13430 nouveaux cas ont été diagnostiqués soit une incidence de 41,6 cas par million d'habitant. Cette pathologie présente une forte prédominance masculine avec un sex-ratio de 3,7/1.

Le diagnostic de carcinome épidermoïde du larynx est souvent fait tardivement avec un taux de 62% des patients présentant un stade III ou IV de la classification TNM au moment du bilan initial<sup>10</sup>. Le taux de survie à 5 ans tout stade confondu a été de 63%<sup>9</sup> pour les patients pris en charge entre 2005 et 2011.

Le principal facteur de risque de carcinome épidermoïde du larynx est le tabagisme avec un sur-risque d'un facteur 10 à 15 pour les patients fumeurs par rapport aux non-fumeurs<sup>11</sup>.

La consommation d'alcool est un facteur de risque connu des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures et plus spécifiquement comme effet potentialisateur du tabagisme<sup>12</sup>. Dans la localisation laryngée, les études sont plus divergentes et malgré les affirmations de beaucoup d'auteurs il est difficile de trouver une étude robuste mettant en évidence que l'alcool est un facteur de risque de carcinome épidermoïde du larynx<sup>12,13</sup>.

Le human papilloma virus 16 (HPV16) est un facteur de risque démontré de carcinome épidermoïde de l'oropharynx et de la cavité buccale. De nombreuses études se sont attachées à rechercher sa présence dans les carcinomes épidermoïdes laryngées<sup>14</sup>, il en ressort que 25% des tumeurs laryngées contiennent des cellules présentant un antécédent d'infection à HPV 16 (présence au moins du génome viral dans l'ADN cellulaire) sans preuve en revanche du caractère répliatif du virus. La preuve du caractère carcinogène de cette constatation reste encore à faire.

## I.2.2 Histologie et histopathologie

La muqueuse de revêtement du larynx est un épithélium pavimenteux pluristratifié, ou épithélium malpighien, non kératinisé reposant sur une membrane basale avec tissu conjonctif sous-jacent.

Les cancers du larynx sont, dans plus de 90% des cas, développés aux dépens de cet épithélium de revêtement : ce sont des carcinomes épidermoïdes<sup>15</sup>.

Les mécanismes de carcinogénèse sont multiples, complexes et souvent intriqués. Il en existe deux grands cadres dépendant des facteurs de risques que présente le patient :

- Les mutations cellulaires acquises sous l'effet de facteurs mutagènes dont les principaux sont le tabac et l'alcool impliquant principalement trois grandes voies de signalisation intra-cellulaire dont l'activation anormale conduit à une prolifération cellulaire anarchique et autonomisée via l'activation d'oncogènes (comme entre autres p53) qui peuvent eux aussi faire l'objet d'une néo-mutation. Ces voies cellulaires sont : la voie de l'epidermal growth factor receptor (EGFR), la voie phosphatidylinositol-3-kinase-AKT-mammalian target of rapamycin (PI3K-AKT-mTOR) et la voie Janus kinase-signal transducer and activator of transcription JAK-STAT<sup>16</sup>. Ces trois voies présentent de nombreux carrefours communs et font l'objet de développement de thérapies ciblées dont une est largement utilisée : le cetuximab qui est un anticorps monoclonal inhibiteur avec une forte affinité pour le récepteur EGFR<sup>17</sup>.
- La carcinogénèse viro-induite par HPV médiée par un autre mécanisme. Une fois le génome viral intégré au génome de la cellule infectée, et si le virus est transcriptionnellement actif, la cellule produit trois oncoprotéines virales E5, E6 et E7 qui, en interagissant de différentes manières avec les cascades moléculaires intra-cellulaires évoquées ci-dessus entraînent un dérèglement de la balance cellulaire en faveur de la prolifération<sup>16</sup>.

L'activation transcriptionnelle d'HPV se manifeste à l'échelle moléculaire par une surexpression du gène CDKN2A codant notamment pour la protéine p16 agissant comme suppresseur de tumeur. La mise en évidence de cette surexpression par des techniques moléculaires comme l'immunohistochimie est très sensible et très spécifique. Dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx, d'une origine viro-induite du cancer, elle est retrouvée dans environ 50% de cas<sup>18</sup>. Concernant les atteintes laryngées, la présence du

génomique d'HPV est moins fréquente (25% environ)<sup>18</sup>, est moins souvent transcriptionnellement active. Et dans les cas où une surexpression de CDKN2A est retrouvée, celle-ci n'est pas toujours associée à la présence d'ARNm viraux. Son interprétation est donc moins aisée que dans les carcinomes oropharyngés.

### 1.2.3 Diagnostic positif

La singularité anatomique et la pluralité fonctionnelle du larynx rendent variés les symptômes pouvant conduire à la découverte d'un cancer du larynx.

Les principaux symptômes initiaux sont : les modifications de la voix comme l'enrouement, la dysphonie, la dyspnée, la dysphagie<sup>19</sup>. Plus rarement on retrouve la douleur, une adénopathie satellite ou des symptômes secondaires à une dissémination métastatique.

L'examen initial comprend la recherche de facteurs de risque, l'évaluation en nasofibroscopie de la lésion (et de son retentissement sur le calibre des voies aériennes), la recherche d'une dyspnée (principale complication aiguë) et la recherche de signes d'envahissement ganglionnaire et métastatique. Une évaluation nutritionnelle et bucco-dentaire doit toujours être associée.

La confirmation diagnostique est toujours histologique. Des biopsies sont réalisées lors d'une pan-endoscopie des voies aérodigestives supérieures sous anesthésie générale.

Après confirmation histologique, une consultation d'annonce doit être réalisée et une prise en charge psychologique du patient est proposée<sup>20</sup>.

### 1.2.4 Voies de dissémination

Les carcinomes épidermoïdes laryngés présentent des voies de disséminations locales, et régionales différentes selon leur lieu de survenue en raison de multiples contraintes anatomiques. Certaines structures empêchent (au moins temporairement) quand d'autres facilitent l'extension locale de la tumeur.

Comme nous l'avons déjà vu, le larynx se décompose en 3 régions : sus-glottique, glottique et sous-glottique.

L'extension locale des lésions néoplasiques est limitée par les structures fibreuses ligamentaires et le cartilage, mais facilitée par la muqueuse et les muscles.

Ainsi, les lésions de la face linguale de l'épiglotte, de la partie antérieure de la margelle laryngée ou de la portion sus-hyoïdienne de la face endolaryngée de l'épiglotte voient leur progression relativement limitée en profondeur par le cartilage épiglottique mais facilitée en surface par la muqueuse. Il existe donc une forte propension de ces lésions à atteindre par contiguïté la base de langue où on retrouve alors un comportement proche des lésions primitives de la base de langue qui tendent à envahir en profondeur tout d'abord les muscles intrinsèques de la langue puis, plus en profondeur, les muscles extrinsèques qui constituent ensuite de véritables « autoroutes » de diffusion des lésions.

Les tumeurs à point de départ de la partie latérale de la margelle (carrefour des trois replis essentiellement) présentent une extension muqueuse en avant vers la base de langue ou latéralement et en arrière vers les sinus piriformes.

Les lésions de l'épiglotte sous-hyoïdienne présentent des extensions muqueuses, toutefois la structure micro-perforée de l'épiglotte facilite l'envahissement de la loge hyo-thyro-épiglottique, en avant.

A l'étage ventriculaire, les cancers ont cette fois-ci plutôt tendance à se développer en profondeur au sein des espaces para-glottiques avant d'envahir les bandes ventriculaires au-dessus ou le plan glottique en dessous.

Les lésions du plan glottique fument le long des ligaments vocaux aidées par les muscles thyro-aryténoïdiens. L'extension vers le bas se fait quant à elle le long du cône élastique vers l'espace sous-glottique.

La propagation vers l'avant des tumeurs du plan glottique fait souvent converger ces lésions vers la commissure antérieure qui est un point de faiblesse du larynx facilitant l'extension des lésions :

- En avant dans le cartilage thyroïde car il existe une absence de périchondre à l'insertion du ligament de Broyles.
- En avant et en bas vers les parties molles extra viscérales à travers la membrane crico-thyroïdienne.
- En haut sur le pied de l'épiglotte et les bandes ventriculaires (tumeurs du complexe pied-bande).
- Rarement dans la loge hyo-thyro-épiglottique en raison de la relative résistance du ligament de Broyles<sup>3</sup>.

La dissémination lymphatique des lésions néoplasiques laryngées est expliquée essentiellement par des raisons embryologiques<sup>3</sup>. Le larynx dérive en effet principalement des 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> arcs branchiaux. Le larynx supra-glottique est issu de la différenciation d'une structure unique et médiane correspondant à la partie antérieure de ces arcs branchiaux appelée *eminentia hypobranchialis*. Cette origine unique explique le drainage lymphatique d'emblée bilatéral de cette portion du larynx<sup>4</sup>. Le larynx glottique et le larynx sous-glottique dérivent quant à eux de structures paires et symétriques selon un plan sagittal, leur drainage est donc unilatéral (ipsilatéral à chaque hémi-larynx).

Le drainage laryngé se fait essentiellement vers les groupes ganglionnaires : II (ex IIa et IIb), III, IVa (ex IV), IVb (ex sus-claviculaire médial) pour le larynx sus-glottique et, VIa (ex VI) et VIb (ex récurrentiels) pour le larynx glottique et le larynx sous-glottique<sup>3,5</sup>.

Les métastases à distance des carcinomes épidermoïdes cervico-faciaux se logent préférentiellement dans les poumons (66%), les os (22%) et le foie (10%)<sup>21,22</sup>. D'autres localisations sont possibles mais beaucoup plus rares.

## I.2.5 Bilan d'extension initial et suivi, place de l'imagerie

Les carcinomes épidermoïdes, comme nous l'avons vu, naissent au sein de la muqueuse de revêtement des voies aérodigestives supérieures. De ce fait leur évaluation clinique est relativement aisée par les méthodes endoscopiques. La place de l'imagerie dans le bilan de ce type de cancers est donc différente de celle qu'elle occupe dans les néoplasies développées à partir d'organes non accessibles de manière non invasive.

Le rôle de l'imagerie est triple :

- Evaluer l'extension en profondeur de la tumeur primitive qui est difficilement possible cliniquement en particulier dans le larynx où la palpation est malaisée.
- Déterminer avec précision la cartographie des structures anatomiques atteintes qui influence le stade de la tumeur et surtout les options thérapeutiques envisageables.
- Faire le bilan d'extension ganglionnaire et à distance.

L'exploration radiologique, et plus largement l'imagerie du larynx, est essentiellement basée sur la tomодensitométrie par rayons X (TDM) et la tomographie par émission de positons (TEP/TDM) au 18 fluoro-désoxy-glucose (18-FDG). Il existe également une place plus restreinte pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et limitée pour l'échographie<sup>23</sup>.

### *Tomodensitométrie par rayons X*

Les techniques d'acquisitions en TDM cervico-faciale sont variables d'un centre à l'autre. Quelques études ont cependant fourni des données de bases sur lesquelles chacun peut s'appuyer pour déterminer son protocole d'acquisition. Il apparaît d'ores et déjà que l'injection de produit de contraste iodé, en dehors des contre-indications, est indispensable.

Concernant le rehaussement vasculaire, il est admis qu'un contraste optimal nécessite un rehaussement des vaisseaux au-delà de 150 unités Hounsfield (UH), par ailleurs, on recherche à obtenir un contraste maximum entre le rehaussement tumoral et le rehaussement musculaire adjacent. Les données obtenues par Keberle<sup>24,25</sup> et collaborateurs sont résumées dans le Tableau 2.

	70 mL – 1,0 mL/s	90 mL – 1,5 mL/s	100 mL – 2,0 mL/s	125 mL – 2,5 mL/s
<b>Rehaussement vasculaire optimal (de la carotide primitive)</b>	56-76 s (160 UH)	40-70 s (190 UH)	52 s (> 230 UH)	52 s (> 230 UH)
<b>Rehaussement tumoral optimal</b>	64 s (88 UH)	52 s (94 UH)	52 s (94 UH)	52 s (94 UH)
<b>Rehaussement musculaire correspondant au rehaussement tumoral optimal</b>	65UH	68 UH	68 UH	68 UH

*Tableau 2 : Rehaussements vasculaire optimal (c'est-à-dire maximal), tumoral et musculaire en tomodensitométrie par rayons X de la région cervico-faciale selon la quantité et le débit d'injection de produit de contraste<sup>25</sup>*

Ces données ont conduit les auteurs à conclure que l'acquisition monophasique (c'est-à-dire avec injection en un seul temps du produit de contraste) optimale nécessite une injection de 90 mL de produit de contraste iodé concentré à 350 mg/mL d'iode à un débit de 1,5 mL/s avec une acquisition à 70 secondes après le début de l'injection.

Sur la base de ces mêmes données certaines équipes dont la nôtre à préférer une acquisition biphasique consistant à injecter le produit de contraste (classiquement 100 mL) en deux temps pour permettre un rehaussement majoré de la tumeur tout en conservant, grâce à la deuxième injection, un rehaussement vasculaire optimal<sup>26</sup>. Cependant, aucune étude n'a montré la supériorité diagnostique de cette technique.

Le plan d'acquisition doit être, autant que possible, celui des cordes vocales pour permettre une résolution maximale dans ce plan. Les acquisitions spiralées millimétriques avec reconstruction MPR (MultiPlanar reconstruction) ont permis de s'affranchir en partie de cette contrainte, cependant il est rare que l'épaisseur de coupe soit suffisamment fine (en TDM cervico-faciale en dehors du rocher) pour que les voxels soient isométriques.

Les paramètres d'acquisitions sont classiquement les suivants : 120 kV, de 100 à 400 mAs (avec contrôle automatique de l'exposition) et l'épaisseur de coupe doit être, d'après les recommandations, inférieure ou égale à 3 mm, en pratique des coupes de 2 mm avec un pas de 1 mm sont souvent utilisés en routine. Ce sur-échantillonnage n'a pas montré de bénéfice clinique alors que la reconstruction dans les trois plans en a montré un<sup>27</sup>.

D'un point de vue clinique, la rapidité d'acquisition d'une hélice cervico-faciale (moins de 25 secondes) permet de la réaliser en apnée, et permet aussi des acquisitions en phonation qui permettent de visualiser les cordes vocales en tension. Ces dernières améliorent les performances de la technique<sup>28</sup>.

La TDM est donc l'examen de choix pour l'évaluation des tumeurs laryngées permettant un contraste satisfaisant entre les tissus sains et la muqueuse saine et entre les ganglions et les structures adjacentes. Sa rapidité d'acquisition permet de s'affranchir le plus souvent des artéfacts cinétiques. Enfin, la TDM permet de réaliser dans le même temps le bilan d'extension à distance (acquisition thoracique).

En effet, tant lors du bilan initial que lors des examens de suivi, l'acquisition cervico-faciale s'accompagne souvent d'une acquisition thoracique. Comme nous l'avons vu plus haut, les localisations secondaires des carcinomes épidermoïdes du larynx sont essentiellement pulmonaires et le scanner est un examen excellent pour détecter de telles lésions. Il n'y a pas d'intérêt à inclure le crâne et la région abdomino-pelvienne lors de ces bilans tant en TDM<sup>29</sup> qu'en TEP/TDM<sup>30</sup>, bien sûr en l'absence de localisation d'allure secondaire sur les images thoraciques.

Le suivi des cancers du larynx débute par une imagerie initiale à trois mois de la fin des traitements puis selon la clinique<sup>31</sup>. Toutefois le suivi au-delà de trois mois peut s'avérer plus important en fonction des référentiels des centres, guidé notamment par l'appréciation des facteurs de risque de récurrence régionaux et à distance.

### ***Imagerie par résonance magnétique***

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) tient une place moins importante dans l'imagerie du cancer du larynx, son intérêt réside toutefois dans la recherche d'une invasion tumorale des structures cartilagineuses quand celle-ci est équivoque en TDM. Cet envahissement du cartilage est une donnée importante dans le bilan initial, il conduit à une stadification différente de la lésion initiale (cf paragraphe suivant) et change la prise en charge. En effet, la portion cartilagineuse de la tumeur tend à être résistante à la radiothérapie.

Le protocole standard proposé par l'équipe de Becker<sup>32</sup> est une acquisition sagittale T1 spin écho rapide (TSE ou FSE selon les constructeurs) de repérage, axiale T1 spin écho rapide avant et après injection d'un chélate de gadolinium, axiale T2 spin écho rapide et axiale T1 spin écho rapide avec saturation de la graisse après injection intraveineuse de chélate de gadolinium.

Les critères proposés pour l'invasion cartilagineuse tendent à différencier trois situations : cartilage sain, cartilage envahi et cartilage inflammatoire sans invasion tumorale. Ces critères sont résumés dans le Tableau 3<sup>32</sup>.

	Cartilage non-ossifié	Cartilage ossifié
<b>Cartilage normal</b>		
T1 spin écho rapide	<b>Hypo</b>	<b>Hyper (moelle jaune)</b>
T2 spin écho rapide	<b>Hypo</b>	<b>Hyper (moelle jaune)</b>
T1 spin écho rapide après injection d'un chélate de gadolinium	<b>Pas de rehaussement</b>	<b>Pas de rehaussement</b>
<b>Invasion cartilagineuse</b>		
T1 spin écho rapide	<b>Hypo</b>	<b>Hypo</b>
T2 spin écho rapide	<b>Identique à la tumeur</b>	<b>Identique à la tumeur</b>
T1 spin écho rapide après injection d'un chélate de gadolinium	<b>Identique à la tumeur</b>	<b>Identique à la tumeur</b>
<b>Inflammation cartilagineuse</b>		
T1 spin écho rapide	<b>Hypo</b>	<b>Hypo</b>
T2 spin écho rapide	<b>Hyper par rapport à la tumeur</b>	<b>Hyper par rapport à la tumeur</b>
T1 spin écho rapide après injection d'un chélate de gadolinium	<b>Rehaussement supérieur à la tumeur</b>	<b>Rehaussement supérieur à la tumeur</b>

*Tableau 3 : Critères rémnographiques de différenciations entre un cartilage laryngé sain, envahi par une lésion tumorale ou inflammatoire<sup>32</sup>. Le niveau de signal est comparé à celui de la tumeur située en dehors du cartilage.*

#### ***Tomographie par Emission de Positron avec Tomodensitométrie par rayon X***

La TEP/TDM au 18-FDG, dans le carcinome épidermoïde du larynx ne présente pas de supériorité pour la stadification du T, en revanche elle présente une plus grande sensibilité pour la détection des atteintes ganglionnaires et métastatiques<sup>33</sup>.

## I.2.6 Classification TNM

*Classification TNM 2009 du carcinome épidermoïde du larynx selon l'UICC (Union Internationale contre le Cancer) (Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, eds. International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumors. 7th ed. Oxford, UK: Wiley-Black-well; 2009)*

*Note : à la date d'écriture la 8<sup>ème</sup> classification TNM (2017) est disponible en langue anglaise, sa version française non.*

<b>Tumeur primitive (T)</b>	
<b>Étage sus-glottique</b>	
<b>Tx</b>	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
<b>T0</b>	Aucun signe de tumeur primitive
<b>Tis</b>	Carcinome in situ
<b>T1</b>	Tumeur limitée à seulement une partie de l'étage sus-glottique. Les cordes vocales bougent normalement.
<b>T2</b>	Tumeur envahissant la muqueuse de plus d'une zone adjacente de l'étage sus-glottique ou de la glotte ou s'est propagée au tissu situé au-delà de l'étage sus-glottique (ex : la muqueuse à la base de la langue, de la vallécule ou de la paroi interne du sinus piriforme). Les cordes vocales sont mobiles (la tumeur ne les rend pas fixes).
<b>T3</b>	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur limitée au larynx et cordes vocales fixes (ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur).</li> <li>• Tumeur envahissant au moins une de ces structures : la loge hyo-thyro-épiglottique, l'espace para-glottique ou la corticale interne du cartilage thyroïde.</li> </ul>
<b>T4a</b>	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur envahissant la corticale externe du cartilage thyroïde.</li> <li>• Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (ex : la trachée, les tissus mous du cou, la thyroïde, l'œsophage, les muscles extrinsèques de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens).</li> </ul>
<b>T4b</b>	Tumeur envahissant l'espace pré-vertébral tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.
<b>Étage glottique</b>	
<b>Tx</b>	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
<b>T0</b>	Aucun signe de tumeur primitive
<b>Tis</b>	Carcinome in situ
<b>T1a</b>	Tumeur limitée à une seule corde vocale. Les cordes vocales bougent normalement.
<b>T1b</b>	Tumeur présente sur les deux cordes vocales. Les cordes vocales bougent normalement.

<b>T2</b>	Un ou plusieurs éléments parmi les suivants s'appliquent : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur envahissant l'étage sus-glottique.</li> <li>• Tumeur envahissant l'étage sous-glottique.</li> <li>• Les cordes vocales ne peuvent pas bouger entièrement en raison de la tumeur.</li> </ul>
<b>T3</b>	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur limitée au larynx et cordes vocales fixes (ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur).</li> <li>• Tumeur envahissant l'espace paraglottique ou la corticale interne du cartilage thyroïde.</li> </ul>
<b>T4a</b>	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur envahissant la corticale externe du cartilage thyroïde.</li> <li>• Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (ex : la trachée, les tissus mous du cou, la thyroïde, l'œsophage, les muscles extrinsèques de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens).</li> </ul>
<b>T4b</b>	Tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, engainant l'artère carotide ou envahissant le médiastin.
<b>Étage sous-glottique</b>	
<b>TX</b>	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
<b>T0</b>	Aucun signe de tumeur primitive
<b>Tis</b>	Carcinome in situ
<b>T1</b>	Tumeur limitée à l'étage sous-glottique.
<b>T2</b>	Tumeur étendue à une seule ou aux deux cordes vocales. Les cordes vocales sont normales ou ne peuvent pas bouger entièrement en raison de la tumeur.
<b>T3</b>	Tumeur limitée au larynx. Les cordes vocales sont fixes ou ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur.
<b>T4a</b>	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur envahissant le cartilage cricoïde ou thyroïde.</li> <li>• Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens).</li> </ul>
<b>T4b</b>	Tumeur a envahi l'espace pré-vertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.
<b>Ganglions lymphatiques régionaux (N)</b>	
<b>NX</b>	Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux
<b>N0</b>	Aucune métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux

<b>N1</b>	Présence de métastases dans un seul ganglion lymphatique du cou situé du même côté que la tumeur, le ganglion lymphatique ayant un diamètre de 3 cm ou moins.
<b>N2a</b>	Présence de métastases dans un seul ganglion lymphatique du cou situé du même côté que la tumeur, le ganglion lymphatique ayant un diamètre supérieur à 3 cm mais inférieur à 6 cm.
<b>N2b</b>	Présence de métastases dans plus d'un ganglion lymphatique du cou du même côté que la tumeur. Aucun ganglion lymphatique ne mesure plus de 6 cm de diamètre.
<b>N2c</b>	Présence de métastases dans des ganglions lymphatiques situés des deux côtés du cou ou des ganglions lymphatiques du cou situés du côté opposé à la tumeur. Aucun ganglion lymphatique ne mesure plus de 6 cm de diamètre.
<b>N3</b>	Présence de métastases dans un ganglion lymphatique du cou dont le diamètre est supérieur à 6 cm.
<b><i>Métastases à distance (M)</i></b>	
<b>M0</b>	Aucune métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastases à distance

## Chapitre 3 : Rôle de la mobilité des cordes vocales dans la prise en charge des cancers du larynx

### I.3.1 Mécanismes

Il existe plusieurs mécanismes de fixation des cordes vocales chez les patients atteints d'un cancer laryngé, dont la fréquence varie selon la localisation initiale de la tumeur : sus-glottique ou glottique. Ces mécanismes sont :

- L'envahissement profond de l'éminence aryténoïdienne (muqueux, sous muqueux et des muscles intrinsèques du larynx (principalement crico-aryténoïdien postérieur, crico-aryténoïdien latéral et aryténoïdiens transverse et obliques).
- L'envahissement du cartilage aryténoïde.
- L'envahissement de l'articulation cricoaryténoïdienne.
- L'envahissement des muscles thyro-aryténoïdiens latéral et médial (ou muscle vocal).

Une étude histologique de pièces de laryngectomie<sup>34</sup> montre qu'en cas d'atteinte sus-glottique, la première cause de fixation cordale est l'envahissement profond de l'éminence aryténoïdienne, suivie de l'envahissement des muscles thyro-aryténoïdiens. En cas d'atteinte glottique c'est l'envahissement des muscles thyro-aryténoïdiens qui prédomine. Quelle que soit la localisation, la fixation s'explique rarement par une atteinte directe du cartilage aryténoïde ou de l'articulation cricoaryténoïdienne.

On peut donc distinguer deux causes de fixation des cordes vocales dans le cadre des lésions néoplasiques laryngées : l'atteinte profonde de l'éminence aryténoïdienne (généralement sans atteinte directe du cartilage aryténoïde ni envahissement de l'articulation cricoaryténoïdienne) retrouvée plutôt en cas d'atteinte sus-glottique et l'envahissement des muscles thyro-aryténoïdiens en cas d'atteinte glottique.

L'anomalie de mobilité des cordes vocales n'est pas simplement une constatation clinique reflétant différents modes d'envahissement de la tumeur, c'est aussi un important outil diagnostique (pour la classification TNM de la lésion initiale) et pronostique principalement dans le cadre des protocoles de préservation d'organe avec chimiothérapie d'induction.

### I.3.2 Rôle diagnostique

Selon la classification TNM, il existe deux types d'anomalie de mobilité des cordes vocales que sont la mobilité réduite et la fixation. Dans le cas des tumeurs du plan glottique, une mobilité réduite d'une corde vocale classe la tumeur en T2 (certains auteurs<sup>35</sup> ont proposé de dissocier ces T2 en deux sous-catégories T2a : T2 sans anomalie de mobilité cordale et T2b : T2 avec mobilité réduite d'une corde vocale).

Par ailleurs, la fixation, c'est-à-dire l'absence complète de mobilité, d'au moins une corde vocale (pour les 3 localisations possibles des lésions laryngées) classe la tumeur d'emblée en T3 quels que soient les autres paramètres de la tumeur. Ces anomalies de mobilité des cordes vocales sont évaluées cliniquement par naso-fibroscopie.

### I.3.3 Protocoles de préservation d'organe et rôle pronostique de la remobilisation des cordes vocales

L'enjeu de la prise en charge des carcinomes épidermoïdes du larynx est double : une réponse complète oncologique et, si possible, la préservation fonctionnelle. C'est pourquoi des protocoles dits de « préservation d'organe » ont été mis au point. Leur but est de permettre à des patients de guérir tout en conservant une ou plusieurs fonctions laryngées. L'objectif fonctionnel principal est d'éviter la laryngectomie totale chez les patients avec une tumeur localement avancée (T3 ou T4) (Annexe 1), les tumeurs de petite taille (T1 ou T2) étant le plus souvent traitées de manière conservatrice.

La préservation de la fonction laryngée peut passer soit par des chirurgies partielles soit par une prise en charge non chirurgicale associant la chimiothérapie et la radiothérapie externe. C'est à cette dernière technique que nous allons nous intéresser plus spécifiquement.

En 1991, le groupe d'étude sur le cancer du larynx du département des anciens combattants (Department of Veterans Affairs) des Etats Unis d'Amérique a publié la première étude<sup>36</sup> montrant l'efficacité d'un traitement non chirurgical curatif des carcinomes épidermoïdes du larynx loco-régionalement avancés. Le protocole comprenait une chimiothérapie d'induction par trois cycles de 5-fluorouracile (5-FU) et Cisplatine. L'évaluation des patients après le deuxième cycle était utilisée comme méthode de « sélection » des patients. Les patients « bon répondeurs » définis dans l'article d'après les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une diminution d'au moins 50% de la taille de la tumeur (produit du plus grand diamètre tumoral dans le plan axial par la plus grande dimension perpendiculaire)

étaient ensuite traités par radiothérapie à visée curative (70 Gray). Les patients « mauvais répondeurs » étaient quant à eux traités par laryngectomie totale suivie d'une radiothérapie complémentaire. En cas d'échec de réponse complète après traitement conservateur une chirurgie de rattrapage par laryngectomie totale était réalisée. Cette première étude a montré que les résultats oncologiques des deux techniques étaient similaires, avec de bien meilleurs résultats fonctionnels pour le traitement non chirurgical.

Par la suite, en 2003, le Radiation Therapy Oncology Group et le Head and Neck Intergroup (essai thérapeutique RTOG 91-11)<sup>37</sup> ont montré une supériorité de la radio-chimiothérapie concomitante (radiothérapie de 70 Gy et Cisplatine) sur un protocole comprenant une chimiothérapie d'induction (5-FU et Cisplatine) suivie d'une radiothérapie. Cette supériorité avait été évaluée en termes de préservation laryngée et de contrôle tumoral local à 2 ans. La survie globale ne différait pas entre les groupes à 2 ans et à 5 ans. Cependant, le suivi à long terme de cette cohorte (après 10 ans) montre que les patients traités par radio-chimiothérapie concomitante tendent à avoir une survie globale inférieure en raison de décès secondaires à des causes non oncologiques<sup>38</sup>, laissant suspecter une plus grande toxicité à long terme de la radio-chimiothérapie concomitante en comparaison avec la chimiothérapie d'induction suivie par une radiothérapie.

Plus récemment, en 2009 puis en 2016, le Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou (essai thérapeutique GORTEC 2000-01) a montré que l'ajout d'un taxane, le Docetaxel, à la chimiothérapie d'induction par 5-FU et Cisplatine<sup>39,40</sup> améliorait le nombre de patient répondeurs à la chimiothérapie d'induction, augmentant ainsi le nombre de préservations d'organe possibles. Il n'existait pas de modification en terme de survie global entre les deux groupes (avec et sans Docetaxel).

L'ensemble de ces données ainsi que l'hétérogénéité des designs des essais cliniques conduisent à des pratiques différentes dans les protocoles de préservation d'organe. En Europe, l'option de la chimiothérapie d'induction est privilégiée alors qu'en Amérique du Nord, la radio-chimiothérapie concomitante est pratiquée.

Il apparaît donc primordial de pouvoir donner à chaque patient un traitement optimal en termes de chance de guérison et de pronostic fonctionnel. Pour cela, dans le cadre des protocoles avec chimiothérapie d'induction, l'évaluation de la réponse à ce premier traitement est indispensable pour choisir entre une radiothérapie curative ou une laryngectomie totale d'emblée qui est de pratique et de pronostic meilleurs quand elle n'est pas réalisée en zone irradiée. Or, il n'existe pas, à notre connaissance, de critère et de mode d'évaluation

consensuels pour la réponse à la chimiothérapie d'induction pour carcinome épidermoïde du larynx. Les pratiques françaises définissent une réponse satisfaisante comme une diminution d'au moins 50% de la tumeur associée à une remobilisation des cordes vocales le cas échéant (cf Annexe 2), cependant les différentes études réalisées dans ce contexte ont utilisé des seuils de réduction tumorale assez disparates<sup>37,41</sup> allant de 50% à 80%. Bien que l'évaluation radiologique par tomodensitométrie soit systématiquement réalisée après chimiothérapie d'induction, les standards récents d'évaluation oncologique comme les Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1) n'ont jamais été évalués, ni les mesures volumétriques par imagerie.

La remobilisation des cordes vocales après chimiothérapie est un des principaux critères reproductibles, cliniquement évalué en nasofibroscopie. Ce critère a montré un véritable intérêt pronostique dans les cancers du plan glottique (chez des patients T2)<sup>35</sup>.

Les remarques des paragraphes précédents invitent à étudier la relation entre la réponse clinique par remobilisation à la chimiothérapie d'induction et son équivalent en terme de réduction de taille tumorale en imagerie médicale, selon le critère historique (OMS, deux dimensions), et selon son évolution (RECIST 1.1, une dimension) ainsi qu'avec le volume tumoral. Ceci pour évaluer la réponse individuelle au traitement et également pour poser des bases permettant de préciser et d'unifier le critère de jugement radiologique lors de la rédaction du design des essais cliniques.

## Partie 2 : Travaux personnels

---

### II.1 Objectif

Le but de notre étude était de participer à la mise en place de critères de réponse tumorale tomodensitométriques pertinents après chimiothérapie d'induction pour les carcinomes épidermoïdes T3 du larynx. Nous avons utilisé comme référence la remobilisation des cordes vocales qui est le seul critère de réponse objectif disponible.

### II.2 Matériels et méthodes

#### ***Population:***

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique en passant en revue tous les patients de plus de 18 ans traités à Gustave Roussy entre 1999 et 2010 pour carcinome épidermoïde T3 du larynx, histologiquement prouvé. Nous avons inclus tous les patients qui présentaient une fixation initiale d'au moins une corde vocale, traités par chimiothérapie d'induction selon le protocole de préservation d'organe habituellement utilisé dans ce centre. Nous devons disposer pour les patients inclus d'une imagerie tomodensitométrique avant et après la chimiothérapie d'induction ainsi que de l'information précisant la remobilisation ou non après chimiothérapie.

#### ***Chimiothérapie d'induction:***

Le protocole de chimiothérapie d'induction était composé, pour les premiers patients inclus, de 3 cycles de Cisplatine et 5-FU espacés de 3 semaines, puis, plus récemment de 3 cycles de Cisplatine, 5-FU et Docétaxel.

#### ***Evaluation clinique:***

L'examen clinique de chaque patient, avant et après chimiothérapie d'induction déterminait la mobilité des cordes vocales. Après chimiothérapie, cette mobilité pouvait être : altérée (corde totalement immobile ou incomplètement mobile) ou normale. La réponse à la chimiothérapie était considérée comme insuffisante si la mobilité de l'hémilarynx restait nulle deux semaines après le deuxième cycle de chimiothérapie et/ou si la taille de la tumeur avait régressé de

moins de 50% cliniquement ou radiologiquement (avec l'interrogation formulée au chapitre I.3.3 quant à l'interprétation clinique et radiologique de cette réduction de mensuration de 50%). A contrario, la réponse était jugée suffisante si la remobilisation des cordes vocales était complète ou partielle et/ou si la taille de la tumeur avait diminué de 50% au moins deux semaines après le deuxième cycle.

#### ***Traitement par radiothérapie :***

La radiothérapie cervicale réalisée était de 70 Gray pour les patients ayant eu une réponse satisfaisante à la chimiothérapie d'induction. Les patients avec réponse insuffisante, quant à eux, se voyaient proposer une laryngectomie totale avec radiothérapie complémentaire selon les résultats histologiques. La dose cumulée de cette radiothérapie complémentaire est comprise entre 50 et 70 Gray. Quand cela était indiqué, la radiothérapie pouvait être potentialisée par des agents radiosensibilisants comme le Cisplatine ou des thérapies ciblées de type anticorps monoclonaux anti-EGFR (Cetuximab).

#### ***Imagerie:***

Tous les patients inclus disposaient d'un examen TDM de la région cervicale avant et après chimiothérapie d'induction. Ces examens ont été réalisés avec injection de produit de contraste selon un protocole dédié à l'examen du larynx et des aires ganglionnaires. Ce protocole comportait une acquisition hélicoïdale de la base du crâne à la base du cou, en respiration libre, après injection intraveineuse biphasique d'un produit de contraste iodé (dont la concentration en iode est d'au moins 300 mg/mL). Cette injection biphasique (en l'absence de contre-indication) comportait une première injection de 40 mL à 1mL/s puis, 180 s après le début de la première injection, une seconde injection de 50 mL à 1,5 mL/s avec une acquisition à 35 s après le début de cette seconde injection.

Les paramètres d'acquisition étaient : 120 kV, 100 à 400 mAs sans ou avec contrôle automatique de l'exposition. L'épaisseur de coupe était toujours inférieure à 3 mm comme l'exige les recommandations<sup>42</sup>. Les coupes étaient jointives pour 25/43 patients et chevauchées pour 18/43 patients.

L'examen tomодensitométrique de contrôle a eu lieu après 2 cycles de chimiothérapie pour 24/43 patients et après 3 cycles pour 19/43 patients.

### **Analyse radiologique:**

Un radiologue senior (13 ans d'expérience en imagerie des tumeurs de la tête et du cou) a déterminé, sans connaissance de la remobilisation ni du traitement adjuvant, la taille tumorale sur les images avant et après chimiothérapie d'induction.

L'évaluation de la taille tumorale a été effectuée selon 3 méthodes :

(Figure 4):

- Evaluation à une dimension (1D) selon le critère radiologique défini par *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1* (RECIST 1.1)<sup>43</sup>. Cette méthode consiste à mesurer le plus grand diamètre tumoral dans le plan axial.
- Evaluation à deux dimensions (2D) selon le critère radiologique défini par *l'Organisation Mondiale de la Santé* (OMS)<sup>44</sup>. Cette méthode consiste à calculer le produit de la mesure du plus grand diamètre tumoral dans le plan axial par le plus grand axe coplanaire de la tumeur perpendiculaire au premier.
- Evaluation volumétrique (3D) à l'aide du logiciel de calcul semi-automatique sur une station de revue radiologique (Advantage Workstation 4.7 – Volume Share 7, GE Healthcare). Cet outil permet une détermination semi-automatique du volume des lésions avec correction à main levée des limites tumorales quand cela est nécessaire.

Pour chaque patient, après avoir déterminé la taille de la tumeur, selon les trois méthodes, avant et après chimiothérapie, nous calculons le pourcentage de réduction tumoral (ou rarement de croissance) selon la formule suivante :

***Pourcentage d'évolution tumorale = (Taille après chimiothérapie d'induction - Taille avant chimiothérapie d'induction)\*100/ Taille avant chimiothérapie d'induction***

Les valeurs négatives correspondent à des diminutions de taille tumorale, les positives à des accroissements.

### **Statistiques:**

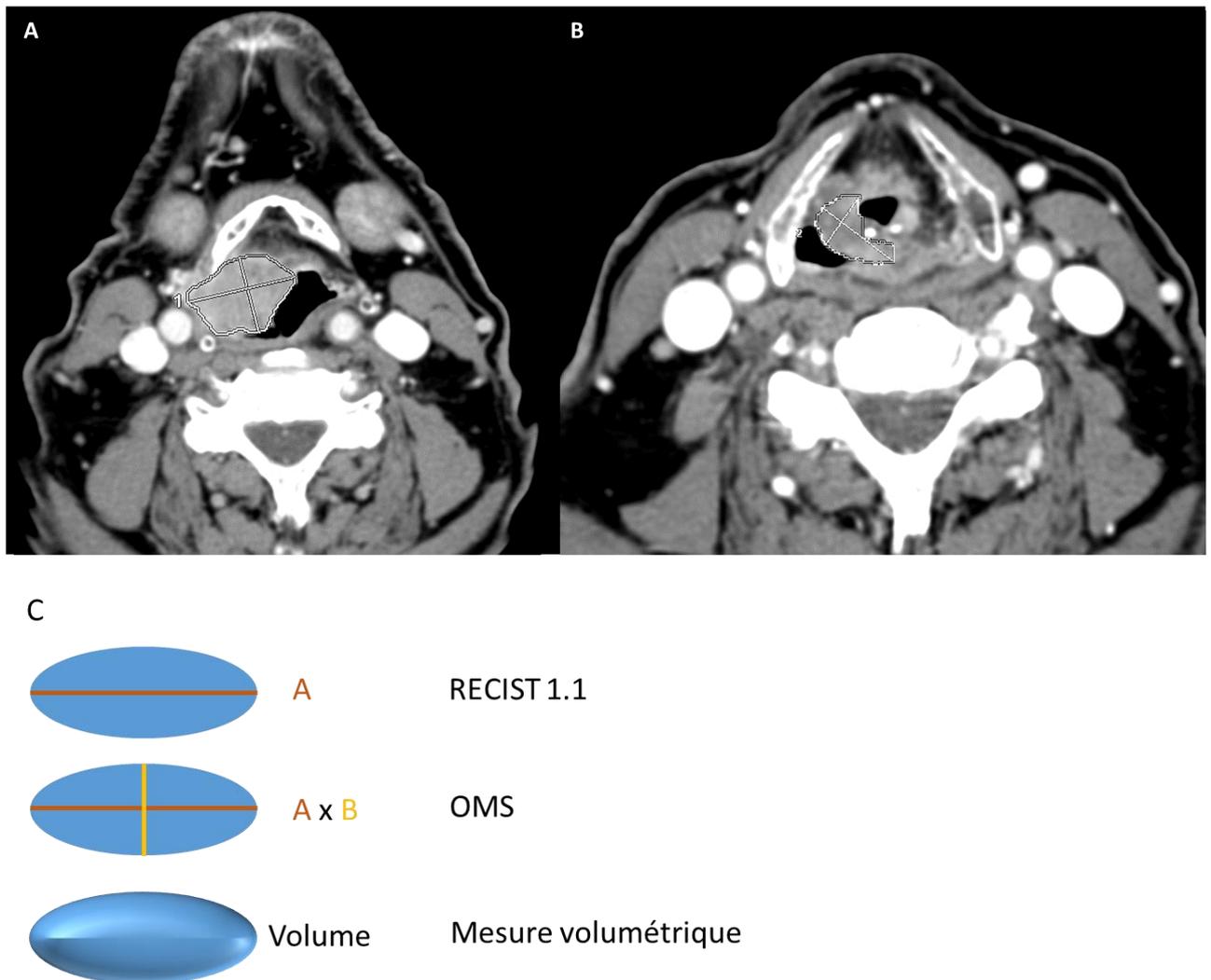
Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics for Windows, version 23 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Pour déterminer les performances de la tomodensitométrie par rayon X, pour prédire la remobilisation des cordes vocales après chimiothérapie d'induction, la sensibilité et la spécificité de la méthode ont été calculées à différents seuils de réponse mesurée, pour les trois techniques de mesure. Des courbes *receiver operating characteristic* (ROC) ont ensuite été construites.

Les aires sous la courbe (AUC) ainsi que les intervalles de confiance ont été déterminés et comparés selon la méthode décrite par Hanley & Mc Neil<sup>45</sup>.

L'index de Youden a été utilisé pour obtenir le seuil optimal représentant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité pour prédire la remobilisation des cordes vocales.

Un test du Chi<sup>2</sup> de McNemar a servi à comparer les sensibilités et les spécificités.

Le risque alpha accepté a été de 5%.



**Figure 4 : Exemples de mesures d'une lésion laryngée avant (A) et après (B) chimiothérapie d'induction. Schéma illustrant les trois types de mesures (C) : RECIST 1.1 (mm), OMS (mm<sup>2</sup>) et mesure volumétrique (mm<sup>3</sup>).**

## II.3 Résultats

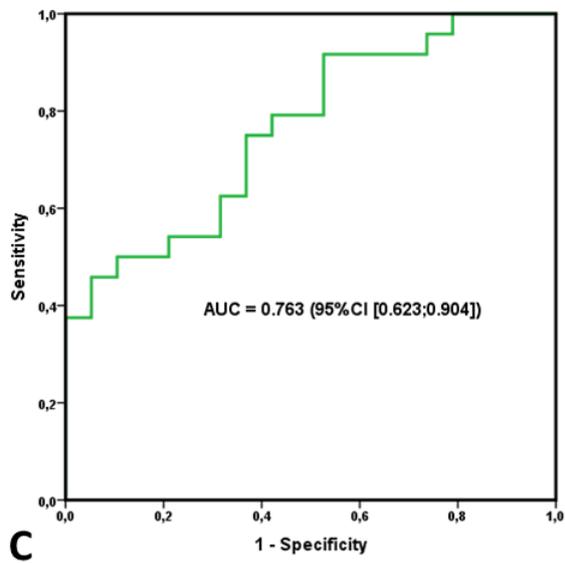
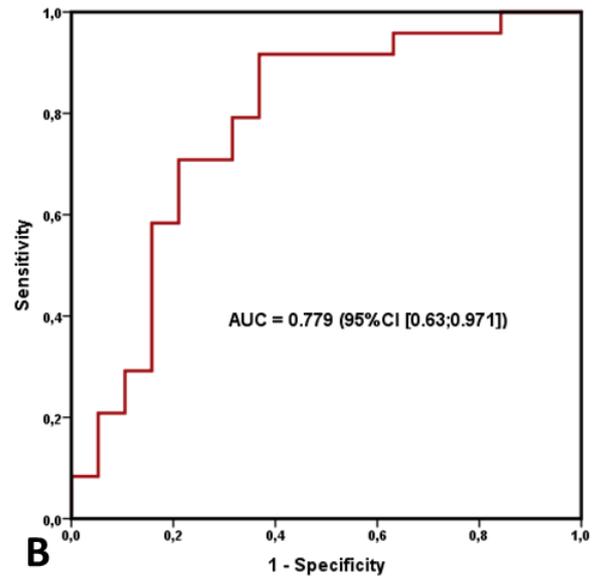
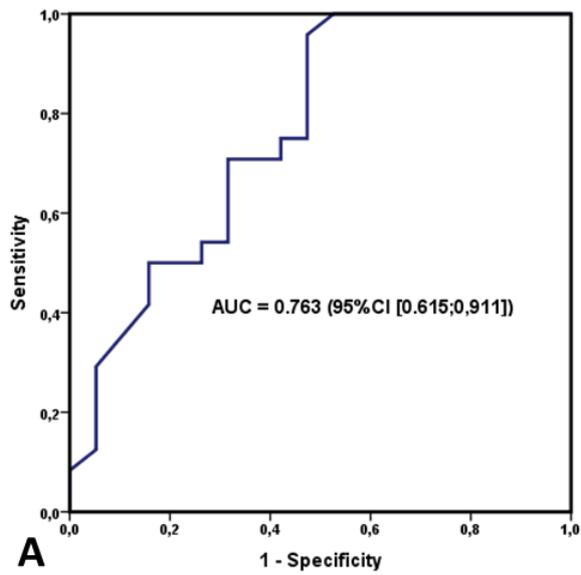
Nous avons passé en revue 262 patients consécutifs traités pour carcinome épidermoïde T3 du larynx : 43 patients (7 femmes et 36 hommes) remplissaient les critères d'inclusion. L'âge moyen est de 59 ans (+/- 21). Parmi les 24 patients dont l'évaluation tomодensitométrique a eu lieu après 2 cycles, 5 n'ont pas pu recevoir le dernier cycle de chimiothérapie pour des problèmes de tolérance.

La Figure 5 montre les performances de la TDM pour prédire la remobilisation des cordes vocales après chimiothérapie d'induction.

L'évaluation selon le critère RECIST 1.1 (1 dimension) présente une AUC de 0,763 (95%IC [0,615 ; 0,911]). L'AUC pour l'évaluation selon le critère OMS (2 dimensions) est de 0,779 (95%IC [0,63 ; 0,971]) et pour l'évaluation volumétrique de 0,763 (95%IC [0,623; 0,904]).

Il n'y a pas de différence significative entre les AUC (1D contre 2D p = 0,78 ; 2D contre 3D p = 0,66 ; 1D contre 3D p = 1).

Les pourcentages de réduction tumorale optimaux, c'est à dire présentant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité pour prédire la remobilisation des cordes vocales sont : pour les mesures en 1D : - 29% (Se = 70,8%; Sp =68,4%), pour les mesures en 2D : - 47% (Se = 91,7%; Sp = 63,2%) et pour les mesures en 3D : - 64% (Se = 75%; Sp = 63,2%) sans différence significative entre les sensibilités et les spécificités. Toutefois, il existe une tendance à une sensibilité supérieure des mesures en 2D (p=0.063).



*Figure 5 : Courbes ROC des trois techniques de mesure de la réponse tumorale à la chimiothérapie d'induction rapportées à la remobilisation des cordes vocales. Technique RECIST 1.1 (A), OMS (B) et volumétrie (C).*

## II.4 Discussion

Cette étude nous a permis de montrer que l'évaluation tomодensitométrique avec injection intraveineuses biphasique de produit de contraste présente des performances satisfaisantes pour prédire la remobilisation des cordes vocales après chimiothérapie d'induction chez les patients traités pour carcinome épidermoïde T3 du larynx. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude similaire dans la littérature. Ce résultat permet de montrer quel type de réponse on peut attendre en tomодensitométrie après chimiothérapie d'induction, élément jusque-là resté flou dans la littérature. Il suggère également que le critère RECIST1.1, en comparaison au critère OMS historique utilisé dans les essais randomisés de préservation d'organe, pourrait être une alternative valable. Si la présente étude est construite sur la prédiction de la remobilisation par la diminution de taille en imagerie, sa portée est moins de remplacer le suivi clinique de la remobilisation que de préciser le critère de jugement d'imagerie lors du suivi d'un patient et lors de la rédaction du design des essais thérapeutiques. Le cas échéant le critère d'imagerie pourrait être utilisé seul si il était proposé d'étendre la chimiothérapie d'induction à des localisations tumorales pharyngo-laryngées à larynx mobile.

Comme nous l'évoquons plus haut, les seuils de réponse proposés dans la littérature sont hétérogènes dans leur valeur. Les seuils de réponse pour l'évaluation tomодensitométrique sont ici clairement définis à la fois dans leur valeur et dans les méthodes qui ont permis de les obtenir, même si la puissance statistique est modérée en raison de la taille de l'échantillon.

Notre étude cherche à apporter une clarification de la méthode d'imagerie pour évaluer la réponse à une chimiothérapie d'induction pour carcinome épidermoïde du larynx.

Un point très intéressant de cette étude réside dans les valeurs obtenues pour les seuils optimaux. En effet, pour les mesures en 1D, ce seuil est de -29% ; il est extrêmement proche de -30% qui est la valeur correspondant à la diminution de taille d'une tumeur définissant la réponse partielle dans le critère RECIST 1.1. De façon similaire pour les mesures en 2D, le seuil optimal obtenu est de -47 %, très proche des -50% définissant la réponse partielle dans le critère OMS. Selon les résultats (sur l'étude des courbes ROC) de notre étude le seuil de réponse partielle RECIST 1.1 (de -30%) aurait une sensibilité de 70,8% et une spécificité de 68,4% pour prédire la remobilisation cordale. De la même façon le seuil de réponse partielle OMS (de 50 %) aurait une sensibilité de 91,7% et une spécificité de 63,2%. Les bonnes performances d'un seuil OMS proche de 50% sont concordantes avec le design de l'étude du département des anciens combattants des Etats Unis d'Amérique<sup>36</sup>. Nous suggérons par

ailleurs que l'utilisation du critère RECIST 1.1 pourrait constituer un moyen simple et efficace d'évaluer la réponse des tumeurs laryngées après chimiothérapie d'induction. Le manque de puissance ne nous a pas permis de déterminer si les mesures en 2D (critère OMS) présentent ou non de meilleures performances que les critères RECIST 1.1. Nous avons toutefois trouvé une tendance à une meilleure sensibilité de cette technique, atteignant 91,7% pour une spécificité de 63,2%.

Ces données nécessitent de futures évaluations idéalement de manière prospective.

Autre point d'intérêt les techniques 1D et 2D dans notre étude semblent aussi efficaces que la mesure volumétrique dans l'évaluation des lésions T3 du larynx, alors qu'elles sont beaucoup plus simples et beaucoup plus rapides à réaliser en pratique clinique quotidienne ainsi que dans les essais cliniques.

Le débat entre la chimiothérapie d'induction et la radio-chimiothérapie concomitante dans la prise en charge des lésions T3 du larynx dans le cadre d'un protocole de préservation d'organe n'est pas tranché ici car il ne s'agit pas d'un objectif de l'étude. Selon nous, le rôle de la chimiothérapie d'induction peut être dépendant de la pertinence du critère d'évaluation.

Cliniquement, la mobilité des cordes vocales est une donnée essentielle dans l'évaluation des tumeurs du larynx tant sur le plan pronostic<sup>35</sup> que comme outil de référence dans l'évaluation de la réponse à une chimiothérapie d'induction. Cependant, il est notable que 25% des patients présentant une tumeur T3 du larynx<sup>46</sup> n'ont pas d'anomalie de mobilité des cordes vocales (ex : envahissement de la loge hyo-thyro-épiglottique). La définition des critères d'évaluation tomographiques de réponse à la chimiothérapie d'induction est un outil précieux pour évaluer ces patients.

Malgré une certaine hétérogénéité dans les paramètres d'acquisition des examens tomographiques à travers le temps, aucun examen ne présentait des coupes supérieures à 3mm et tous comportaient une injection intraveineuse de produit de contraste.

## Conclusion

---

Nous avons montré que l'évaluation tomодensitométrique par rayon X avait des performances satisfaisantes pour prédire la remobilisation des cordes vocales après chimiothérapie d'induction chez les patients traités pour carcinome épidermoïde T3 du larynx.

Les mesures en 2D (d'après le critère OMS) tendent à avoir de meilleures performances que les mesures en 1D (RECIST 1.1) et que les mesures volumétriques.

Les seuils optimaux retrouvés pour chaque techniques suggèrent que le critère OMS et le critère RECIST 1.1 sont de bonnes techniques d'évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie d'induction. Ces critères pourraient, par extension, être choisis pour l'évaluation de la réponse tumorale au traitement lors du design des protocoles d'essais cliniques en oncologie de la tête et du cou, spécifiquement concernant le larynx, et pourraient s'avérer précieux dans le suivi des patients traités pour carcinome épidermoïde T3 du larynx sans anomalie initiale de la mobilité cordale.

## BIBLIOGRAPHIE

1. KAMINA Pierre, Anatomie clinique, Tome 2, 4<sup>ème</sup> Edition, Edition Maloine, France. 2013.
2. NETTER Frank H, Atlas d'Anatomie Humaine, 6<sup>ème</sup> Edition, Edition Elsevier Masson. 2015
3. MOR N, BLITZER A. Functional Anatomy and Oncologic Barriers of the Larynx. *Otolaryngol Clin N Am.* 2015;48(4):533-545.
4. RUCCI L, ROMAGNOLI P, CASUCCI A, FERLITO A. Embryological study of the glottic site and clinical implications. *Oral Oncol.* 2004;40(10):1017-1025.
5. GREGOIRE V, ANG K, BUDACH W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors : A 2013 update . DAHANCA , EORTC , HKNPCSG , NCIC CTG , NCRI , RTOG , TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* 2014;110:172-181.
6. MARMOUSET F, HAMMOUDI K, BOBILLIER C, MORINIERE S. Physiologie de la déglutition normale. EMC – Oto-rhino-laryngologie 2015;10(2):1-12 [Article 20-801-A-10].
7. GIOVANNI A, LAGIER A, HENRICH N. Physiologie de la phonation. EMC – Oto-rhino-laryngologie 2014;9(2):1-15 [article 20-632-A-10]
8. SANDERSON RJ, IRONSIDE JAD. Clinical review Squamous cell carcinomas of the head and neck. *BMJ.* 2002;325:822-827
9. SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.
10. GROOME PA, O'SULLIVAN B, IRISH JC, et al. Management and outcome differences in supraglottic cancer between Ontario, Canada, and the surveillance, epidemiology, and end results areas of the United States. *J Clin Oncol.* 2003;21(3):496-505.

11. KUPER H, BOFFETTA P, ADAMI HO. Tobacco use and cancer causation: Association by tumour type. *J Intern Med.* 2002;252(3):206-224.
12. BOFFETTA P, HECHT S, GRAY n et al. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol.* 2009;9(July):667-675.
13. TOPORCOV TN, ZNAOR A, ZHANG Z-F, et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):169-185.
14. GAMA RR, CARVALHO AL, FILHO AL, et al. Detection of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2016 Apr;126(4):885-93
15. WENIG BM. Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract: Precursors and Problematic Variants. *Mod Pathol.* 2002;15(3):229-254.
16. CHERNOCK RD, WANG X, GAO G, et al. Detection and significance of human papillomavirus, CDKN2A (p16) and CDKN1A (p21) expression in squamous cell carcinoma of the larynx. *Mod Pathol.* 2013;26(2):223-231.
17. MOREIRA J, TOBIAS A, O'BRIEN MP, AGULNIK M. Targeted Therapy in Head and Neck Cancer: An Update on Current Clinical Developments in Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Therapy and Immunotherapies. *Drugs.* 2017;77(8):843-857.
18. BOSE P, BROCKTON NT, DORT JC. Head and neck cancer: From anatomy to biology. *Int J Cancer.* 2013;133(9):2013-2023.
19. STEUER C, EL DEIRY M, PARKS J et al. An Update on Larynx Cancer. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan;67(1):31-50
20. Haut Autorité de Santé - Guide–affection longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer des voies aérodigestives supérieures. [cité novembre 2009]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald\\_30\\_guide\\_vads\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_30_guide_vads_web.pdf)

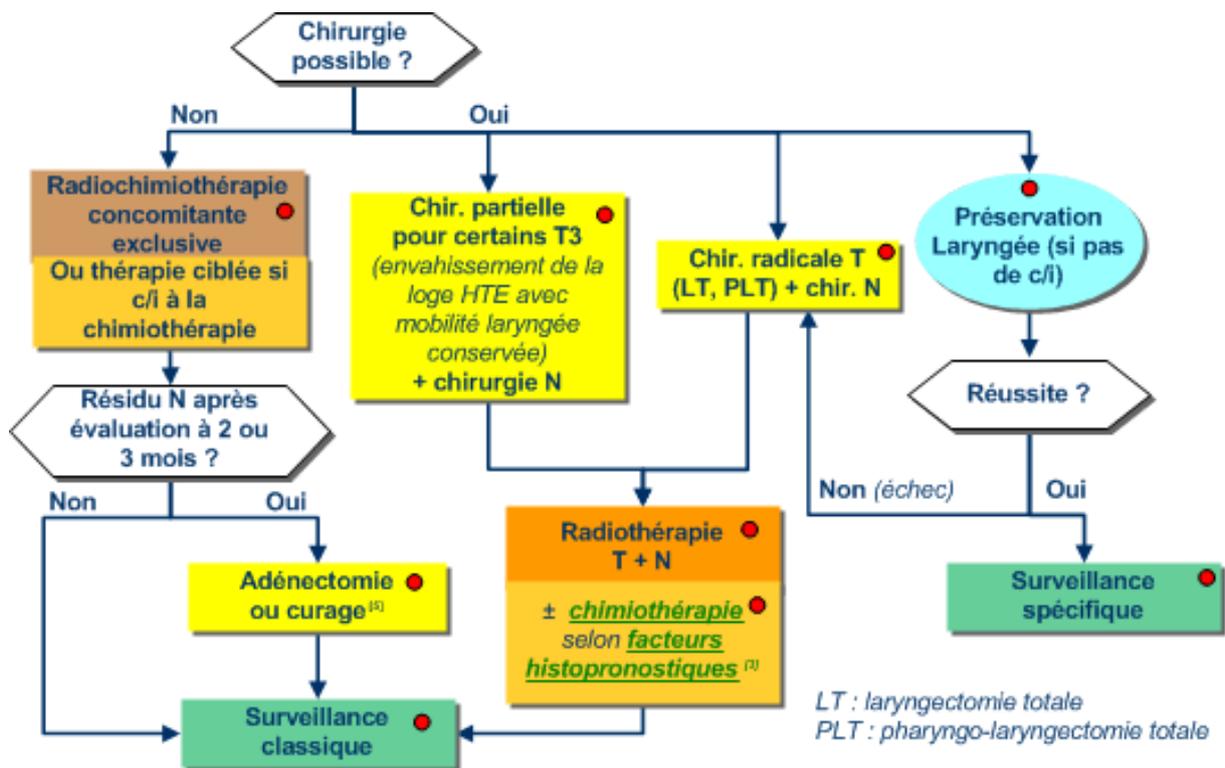
21. ZBÄREN P, LEHMANN W. Frequency and sites of distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. An analysis of 101 cases at autopsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987;113(7):762-4.
22. FERLITO A, SHAHA AR, SILVER CE, RINALDO A, MONDIN V. Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001;63(4):202-207.
23. AGNELLO F, CUPIDO F, SPARACIA G, et al. Computerised tomography and magnetic resonance imaging of laryngeal squamous cell carcinoma: A practical approach. *Neuroradiol J.* 2017;30(3):197-204.
24. KEBERLE M, TSCHAMMLER A, BERNING K, HAHN D. Spiral CT of the neck: When do neck malignancies delineate best during contrast enhancement ? *Eur Radiol.* 2001;11(10):1986-1990.
25. KEBERLE M, TSCHAMMLER A, HAHN D. Single-bolus technique for spiral CT of laryngopharyngeal squamous cell carcinoma: comparison of different contrast material volumes, flow rates, and start delays. *Radiology.* 2002;224(1):171-176.
26. WEINER GM, FISCHER S, GEROVA N, PLANITZER G. Monophasic versus biphasic contrast application in CT of patients with head and neck tumour. European congress of radiology, Vienna, 2010. Poster C-3329. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2010/C-3329>
27. KEBERLE M, SANDSTEDTE J, HOPPE F, FISCHER M, HAHN D. Diagnostic impact of multiplanar reformations in multi-slice CT of laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Rofo.* 2003;175(8):1079-85.
28. STADLER A, KONTRUS M, KORNFEHL J, YOUSSEFZADEH S, BANKIER AA. Tumor staging of laryngeal and hypopharyngeal carcinomas with functional spiral CT: comparison with nonfunctional CT, histopathology, and microlaryngoscopy. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26(2):279-84.
29. KESKI-SANTTI HT, MARKKOLA ATO, MAKITIE AA, BACK LJJ, ATULA TS. CT of the chest and abdomen in patients with newly diagnosed head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2005;27(10):909-915.

30. ARIAS F, CHICATA V, GARCIA-VELLOSO MJ, et al. Impact of initial FDG PET/CT in the management plan of patients with locally advanced head and neck cancer. *Clin Transl Oncol*. 2014;17(2):139-144.
31. Recommandation pour la pratique clinique ; Actualisation de la recommandation de 2005 sur le suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS de l'adulte. Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou. 2015
32. BECKER M, ZBÄREN P, CASSELMAN JW, KOHLER R, DULGUEROV P, BECKER CD. Neoplastic Invasion of Laryngeal Cartilage: Reassessment of Criteria for Diagnosis at MR Imaging. *Radiology*. 2008;249(2):551-559.
33. ROHDE M, NIELSEN AL, JOHANSEN J, et al. Head-to-head comparison of chest x-ray/head and neck MRI, chest CT/head and neck MRI, and 18 F-FDG-PET/CT for detection of distant metastases and synchronous cancer in oral, pharyngeal, and laryngeal Cancer. *J Nucl Med*. 2017
34. HIRANO M, KURITA S, MATSUOKA H, TATEISHI M. Vocal fold fixation in laryngeal carcinomas. *Acta Otolaryngol*. 1991;111(2):449-54.
35. GORPHE P, BLANCHARD P, TEMAM S, JANOT F. Influence of the vocal cord mobility in salvage surgery after radiotherapy for early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272(10):3013-3018.
36. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1685–1690.
37. 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):2091-2098.

38. FORASTIERE A.A., ZHANG Q, WEBER RS, et al. Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):845-852.
39. JANORAY G, POINTREAU Y, GARAUD P, et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil and docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(4):1-7.
40. POINTREAU Y, GARAUD P, CHAPET S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(7):498-506.
41. RICHARD JM, SANCHO-GARNIER H, PESSEY JJ, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol.* 1998;34(3):224-228.
42. ACR – ASNR – SPR. Practice Parameter for the Performance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Head and Neck. (Revised 2012):1-14.
43. EISENHAUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247.
44. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication n°48 ; 1979.
45. HANLEY JA, MCNEIL BJ, A method of comparing areas under operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology.* 1983;148:839-843.
46. GORPHE P, MATIAS M, BLANCHARD P. Outcomes Following Laryngectomy Refusal After Insufficient Response to Induction Chemotherapy. *Laryngoscope* 2017 Aug;127(8):1791-1796.

## Annexe 1

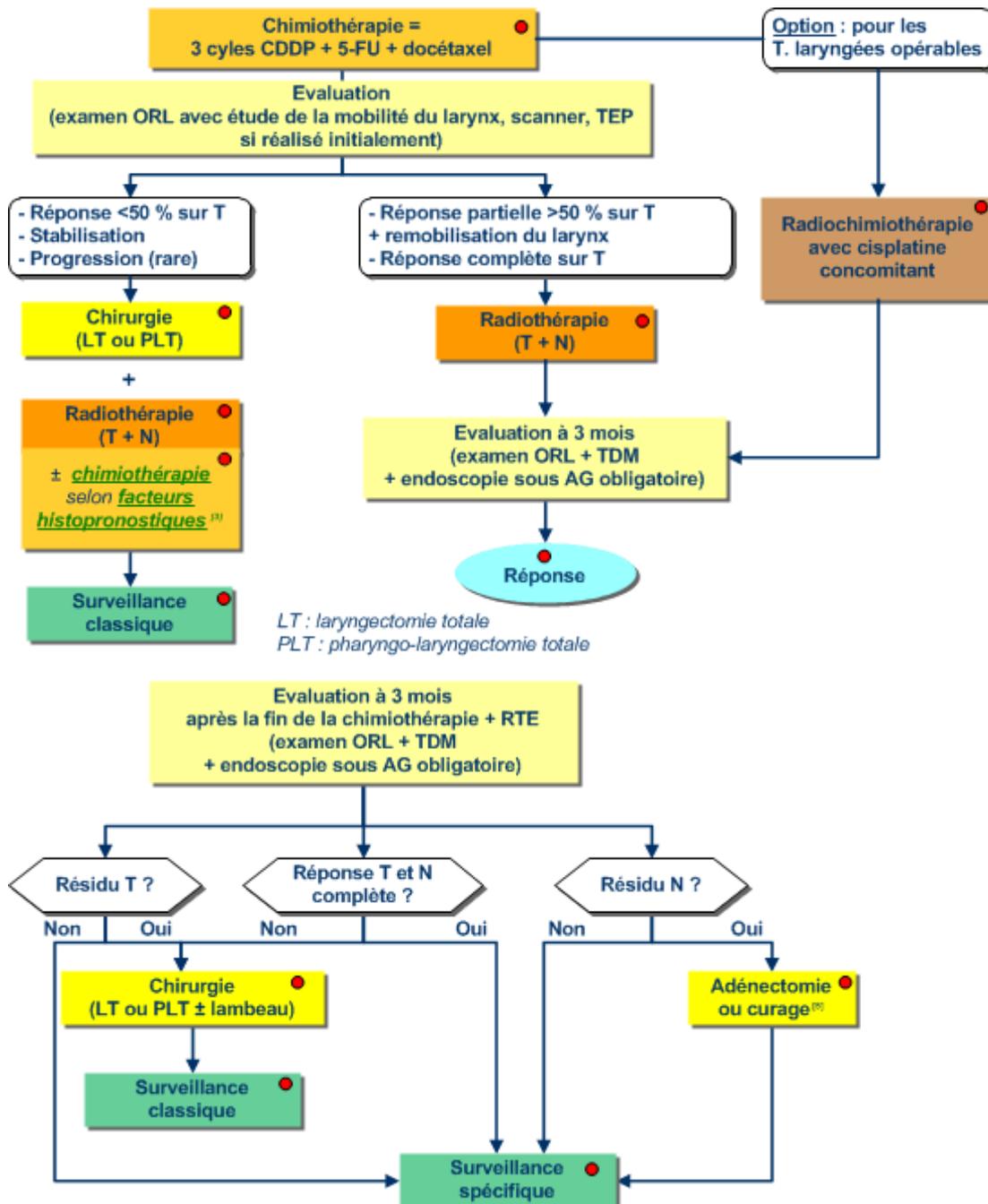
Arbre décisionnel de prise en charge des carcinomes épidermoïdes T3 ou T4 du larynx et de l'hypopharynx avec ou sans extension ganglionnaire (N0 à N3)



Référence disponible sur : <http://oncologik.fr/referentiels/oncolor/carcinome-epidermoide-de-l-hypopharynx-et-du-larynx>

## Annexe 2

Arbre décisionnel de prise en charge des carcinomes épidermoïdes T3 ou T4 du larynx et de l'hypopharynx avec ou sans extension ganglionnaire (N0 à N3). Protocole de préservation d'organe.



Référence disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/oncolor/carcinome-epidermoide-de-l-hypopharynx-et-du-larynx>

Evaluation tomographique de la réponse à la chimiothérapie d'induction des carcinomes épidermoïdes T3 du larynx. Comparaison à la remobilisation des cordes vocales.

## Résumé :

**Objectif :** Les méthodes de mesure par tomographie (TDM), utilisée pour évaluer la réponse tumorale après chimiothérapie d'induction (CI) pour carcinome épidermoïde (CE) T3 du larynx, manquent de standardisation. Dans ces tumeurs, la remobilisation des cordes vocales (RCV) est un signe majeur de réponse. Nous avons comparé les performances de trois méthodes d'évaluation par rapport à la remobilisation cordale.

**Matériels et Méthodes :** La taille tumorale était évaluée selon trois méthodes : RECIST 1.1, OMS et une technique volumique par TDM, avant et après CI, chez des patients traités pour CE T3 du larynx avec une fixation initiale des cordes vocales. L'évolution de la taille tumorale a été comparée à la RCV. Les aires sous les courbes ROC (ASC) ont été comparées ainsi que les performances des seuils optimaux de réponse permettant de prédire la RCV.

**Résultats :** 43 patients ont été inclus; on a observé 24 RCV après CI. Les ASC étaient de 0.763 (IC95% [0.615; 0.911]) pour RECIST 1.1, 0.779 (IC95% [0.63; 0.971]) pour la méthode OMS et 0.763 (IC95% [0.623; 0.904]) pour les mesures volumiques sans différence significative. Les seuils optimaux pour prédire la RCV étaient de - 29% (Se = 70.8%; Sp = 68.4%), - 47% (Se = 91.7%; Sp = 63.2%) and - 64% (Se = 75%; Sp = 63.2%) pour RECIST 1.1, OMS et la méthode volumique respectivement.

**Conclusion :** La réponse tumorale évaluée selon les trois méthodes coïncide avec la RCV après CI pour CE T3 du larynx. Les seuils optimaux de réponse obtenus sont quasiment identiques aux seuils définissant la « réponse partielle » pour RECIST 1.1 et OMS. Ceci oriente vers l'utilisation de ces critères comme standard d'évaluation de la CI pour CE.

Mots clés : cancer laryngé, remobilisation cordale, RECIST 1.1, critères OMS, évaluation volumique, chimiothérapie d'induction, tomographie, scanner

CT evaluation of tumor response to induction chemotherapy for T3 laryngeal squamous cell carcinoma. Comparison to vocal cord remobilization.

## Abstract :

**Objective:** After induction chemotherapy for head and neck cancer, CT is used to assess tumor response but lacks rationalized methods for measurement. In T3 laryngeal cancer, vocal cord remobilization is a major sign of tumor response. We compared the performances of RECIST 1.1, WHO and volumetric methods of evaluating response with laryngeal remobilization.

**Materials and Methods:** Neck CT-scans were acquired before and after induction chemotherapy from patients treated for T3 laryngeal cancer with initial vocal cord fixation. Tumor size was assessed according to RECIST 1.1, WHO, and volumetric methods. Tumor shrinkage on CT was compared to vocal cord remobilization. Areas under the curve (AUC) of ROC curves were compared and sensitivity and specificity of optimal cutoffs for CT prediction of vocal fold remobilization were determined.

**Results:** Forty-three patients were included; vocal cord remobilization was observed in 24/43 after chemotherapy. AUCs were 0.763 (95%CI [0.615; 0.911]) for RECIST 1.1, 0.779 (95%CI [0.63; 0.971]) for WHO and 0.763 (95%CI [0.623; 0.904]) for volumetric evaluations with no significant difference. Optimal cutoffs for prediction of vocal fold remobilization were - 29% (Se = 70.8%; Sp = 68.4%), - 47% (Se = 91.7%; Sp = 63.2%) and - 64% (Se = 75%; Sp = 63.2%) for RECIST 1.1, WHO and volumetric evaluation respectively.

**Conclusion:** RECIST 1.1, WHO or volumetric measurements with CT-scanner match with vocal cord remobilization after induction chemotherapy in patient with T3 laryngeal cancer. Cutoffs were very close to the thresholds corresponding to "partial response" in these evaluation methods and could be confirm in prospective studies.

Keywords : laryngeal carcinoma, vocal cord remobilization, RECIST 1.1, WHO criteria, volume evaluation, induction chemotherapy, computed tomography

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06