HAL
open science

Intérêt du curage ganglionnaire cervical lors d'une laryngectomie de rattrapage chez les patients N0 lors de la récurrence

Romain Dassé

To cite this version:

Romain Dassé. Intérêt du curage ganglionnaire cervical lors d'une laryngectomie de rattrapage chez les patients N0 lors de la récurrence. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02493495

HAL Id: dumas-02493495

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02493495

Submitted on 27 Feb 2020

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.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019 Thèse n° : 3160

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2019 par

Romain DASSÉ

Né le 16 mars 1990 à Saint Sébastien sur Loire (44)

Discipline : Oto-Rhino-Laryngologie et chirurgie cervico-faciale

Intérêt du curage ganglionnaire cervical lors d'une laryngectomie totale de rattrapage chez les patients N0 lors de la récurrence

Directeur de thèse :

Professeur Erwan DE MONES DEL PUJOL

Rapporteur de thèse :

Professeur Xavier DUFOUR

Jury :

Professeur Vincent DARROUZET	**Président**
Professeur Ludovic LE TAILLANDIER DE GABORY	**Membre**
Professeur Valérie FRANCO	**Membre**
Docteur Charles DUPIN	**Membre**

Résumé

Introduction : : La laryngectomie totale de rattrapage (LTR) est le traitement de référence pour les patients présentant un cancer laryngé récurrent après une radiothérapie initiale. L'intérêt d'un curage ganglionnaire (CG) associé à la LTR pour des patients N0 lors de la récurrence reste à définir et aucun concensus scientifique n'est établi à ce jour.

Objectifs : Les objectifs principaux étaient d'établir la proportion de patients N0 avant LTR ainsi que le taux de métastases occultes chez ces derniers puis d'en évaluer les facteurs de risques, l'incidence des complications et enfin de décrire les données de survie globale et sans récidive.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique incluant cinq centres français sur une période de recrutement comprise entre 2008 à 2018. Les critères d'inclusion étaient : i) patient traité pour un carcinome épidermoïde laryngé en 1ère intention par radiothérapie (seule ou potentialisée ou chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie), ii) opéré d'une LTR avec ou sans CG, iii) avec un cou considéré comme N0 au moment de la LTR.

Résultats : Le taux d'inclusion moyen dans l'étude était de 14,5%, permettant de sélectionner 120 patients présentant les critères d'inclusion. Le groupe « curage » comprenait 78 patients (65%) alors que le groupe « sans curage » comprenait 42 patients (35%). Le taux global de métastases occultes était de 9,1%. Ce taux était significativement plus élevé pour les lésions initialement T3-T4 que T1-T2 (73% contre 27% p=0,02) et pour les patients avec un statut ganglionnaire initial positif (p=0,01). Lors de la récurrence, le taux de métastases occultes était significativement plus élevé pour des lésions : T3-T4 (90,9% contre 9,1% p=0,023), d'atteintes sus-glottiques (82% contre 18% p=0,04), apparaissant dans un délai inférieur ou égal à six mois après la fin du traitement initial (73% contre 27% p<0,01). Pour l'ensemble de la cohorte, la survie sans récidive à 1an était de 60% et à 2 ans de 38% sans différence significative entre les deux groupes (p=0,54). Dans le groupe curage la survie globale à 2 ans était de 85% et à 5 ans de 71% contre 72% à 2 ans et 62% à 5 ans dans le groupe sans curage sans différence significative(p=0,16).

Conclusion : La réalisation d'un CG lors de la réalisation d'une LTR chez des patients N0 lors de la récurrence ne semble pas être indiquée de façon systématique en raison d'un taux de métastases occultes inférieur à 10%. Dans le cas de maladies avancées, et/ou de localisation sus-glottique et/ou dans des délais courts après la fin du traitement initial, un CG semble être nécessaire. En revanche, pour les stades récurrents débutants, dans un délai supérieur à 2 ans et/ou de localisation glottique pure lors de la récidive, le CG ne semble pas s'imposer.

Discipline : Oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale.

Mots-clefs : Laryngectomie totale de rattrapage, curage ganglionnaire, métastase occulte.

UFR des Sciences Médicales, Université de Bordeaux. 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux.

Remerciements

Au président du jury

Monsieur le Professeur Vincent DARROUZET

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Membre associé de l'académie nationale de chirurgie

Chef du service d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale,

Responsable de l'unité d'Otologie et Otoneurochirurgie,

Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Vous me faites un grand honneur en présidant ce jury et je vous en remercie sincèrement. Cela a été un plaisir et grand honneur d'être interne dans votre service dans lequel j'ai beaucoup appris. Je vous remercie de m'avoir enseigné notre si riche et passionnante discipline. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes. Par ces quelques mots je vous témoigne ma plus sincère reconnaissance et mon plus profond respect

Au directeur de thèse

Monsieur le professeur Erwan de MONES DEL PUJOL,

Professeur des universités, Praticien Hospitalier,

Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale,

Responsable de l'unité de Chirurgie Cervicale et Cancérologie ORL,

Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Erwan, je te remercie de m'avoir confié ce travail passionnant et de l'avoir dirigé. Cela a été un plaisir et une fierté de l'élaborer avec toi et une véritable chance de pouvoir profiter de tes conseils avisés, de ta rigueur et de ton esprit critique. Tu as su me conforter dans mon orientation par ton humanisme reconnu par tes équipes et tes patients, ton sens clinique et ton esprit scientifique. Tu es pour un moi, un modèle à suivre. Cela sera un honneur et un plaisir que de parfaire mon apprentissage à tes cotés.

Aux membres du Jury

Madame le Professeur Valérie FRANCO

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale,

Unité d'Otologie et Otoneurochirurgie,

Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en suis profondément reconnaissant. Ce semestre passé à vos côtés en otologie m'a beaucoup apporté. La richesse de votre enseignement et votre disponibilité m'ont beaucoup touché. Soyez assurée de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Ludovic LE TAILLANDIER de GABORY

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale,

Responsable de l'unité de Rhinologie et de Chirurgie de la base du crâne,

Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Je suis honoré de votre présence dans ce jury et vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Le semestre passé à vos côtés a été très enrichissant et m'a permis de découvrir un pan de notre spécialité que j'ai beaucoup apprécié. Votre rigueur et votre habileté chirurgicale resteront des exemples pour moi et j'espère pouvoir continuer à bénéficier de votre expertise. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

Monsieur le Docteur Charles Dupin

Praticien Hospitalier,

Service de Radiothérapie,

Responsable de l'unité de cancérologie ORL,

Hôpital Haut-Levêque, CHU de Bordeaux

Je te remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury et de juger ce travail. L'entente entre les équipes de radiothérapie et d'ORL carcinologique est l'une des grandes réussites de notre unité et sans toi, ceci ne serait pas possible. Puisse ce travail, susciter ton intérêt et tes critiques. Je me réjouis de pouvoir continuer à travailler à tes cotés, ta sympathie et ton esprit critique font références pour moi. Sois assuré, de mon profond respect.

Au rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Xavier Dufour

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale,

CHU de Poitiers

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de cette thèse. Vos commentaires et vos encouragements m'ont beaucoup apporté. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

À mes maitres d'internat

Au service d'ORL du CH de Perigueux, les docteurs Lafarge, Dexemple et Rebufy. Vous avez guidé mes premiers pas d'interne, m'avez inculqué les bases cliniques de notre spécialité, je vous en suis profondément reconnaissant. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude.

Au service de chirurgie plastique et reconstructrice du CHU de Bordeaux, aux professeurs Pélissier, Casoli et Pinsolle. Vous m'avez fait découvrir la richesse de votre spécialité, m'avez formé aux principes et aux gestes élémentaires de la chirurgie plastique. Veuillez trouvez ici mes sincères remerciements et mon profond respect.

Au service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Bordeaux de madame la professeure Majoufre-Lefebvre. Vous m'avez formé à la cancérologie de la cavité buccale, votre habileté chirurgicale et votre détermination resteront des références pour moi. Aux docteurs Bondaz et Dubreuil, votre expertise, votre disponibilité et votre sympathie m'ont touché. Je suis heureux et honoré de pouvoir poursuivre mon apprentissage à vos cotés.

Au service de chirurgie vasculaire et thoracique du CH de Pau, des docteurs Ledoyer, Faik et Mayeur. Monsieur Ledoyer, le passage à vos cotés a été un apprentissage extraordinaire, chirurgicalement et humainement. Vous m'avez fait découvrir l'art de la chirurgie et un art de vivre également, je vous en suis profondément reconnaissant. Au Dr Faik, vous resterez à mes yeux un modèle de générosité et de détermination.

Au service de chirurgie ORL et cervico-faciale du CH de Pau, des docteurs Petriat, Mondina, Raux-Rakotomalala et Landric. J'ai eu la chance de passer un sémetre plein à vos cotés, vous m'avez mis en confiance et j'ai beaucoup appris. Michel, je tiens à te remercier particulièrement, pour ton accueil, ta sympathie et ton sens du compagnonnage chirurgical. Je me souviendrai longtemps de nos trajets pour aller dératiser le laboratoire de Bordeaux, du petit Québec et des tes quelques chisteras.

Au service de chirurgie ORL et cervico-faciale de l'Institut Gustave Roussy du docteur Temam. Je vous remercie pour votre accueil et la qualité de votre enseignement. Avoir pu apprendre à vos cotés a été un immense privilège et une expérience extrêmement enrichissante. Je remercie également l'ensemble de votre équipe qui excelle dans notre discipline et ne sont que des exemples à suivre. Je remercie particulièrement le Dr Moya-Plana pour sa sympathie et la qualité de son enseignement ainsi que le Dr Gorphe pour l'aide qu'il m'a apportée dans la réalisation de ce travail.

Au docteur Castetbon dit Vincent. Merci pour ta bonne humeur et pour tout ton enseignement. Ta détermination et ton sens du travail sont des exemples pour moi. Tu as guidé mes premiers pas dans l'unité de carcinologie, et je suis fier et ravi de continuer de travailler à tes côtés.

À mes co-internes et amis :

À Sylvestre, tu as été le premier à Perigueux. Je t'ai retrouvé avec plaisir à Bordeaux puis à Pau. Tu m'as beaucoup appris tout au long de mon internat. Ton expertise en rhinologie, ta sympathie et ta générosité resteront des exemples pour moi. Sois assuré de ma reconnaissance et de ma sincère amitié.

À Sylvain. J'ai pu bénéficier de tes conseils avisés et ton enseignement. Prendre ta suite est une lourde responsabilité tant tu as été impliqué, appliqué et déterminé. Je te garde comme exemple et vais faire en sorte d'être ton digne successeur. Je te remercie pour ce semestre de transition. Sois assuré de ma reconnaissance et de mon amitié.

À mes cointernes devenus grands Alix, Mélodie, Pauline, Thomas et Nicolas merci pour votre aide, vos précieux conseils, et votre enseignement. Votre détermination et vos parcours sont des exemples à suivre pour les générations d'internes qui vous succèdent. Particulièrement à Alix, Mélodie et Thomas : j'espère pouvoir continuer à jouir de vos avis éclairés, vous insufflez un vent d'innovation et de progrès au sein du service qui est bénéfique à nous tous. Soyez assurés de ma reconnaissance et de ma sincère amitié.

À mes CCA et assistants d'ORL: David pour ton enseignement et tous tes conseils, Pierre-Louis, Dodo (le lion), Quentin, Audrey. Merci

À mes co-internes de promo et futurs co-chefs Séverin et Ahmed je me réjouis des années qui nous attendent!

À Thibault, tu es là depuis le début à mes cotés. Tu m'as éduqué au Landais, à la Suze et au culturisme. J'aurai eu plaisir de continuer à travailler avec toi, le destin te ramène à la maison. Je te souhaite le meilleur pour la suite, sois assuré de ma disponibilité et de mon amitié.

À tous mes co-internes avec lesquels nombre de cafés et de bières ont été bus, Joffrey, Léa, Rachel, Jeanne, Paul, Alice, Sophie et Thomas. Soyez assurés de ma dispobilité et de mon amitié.

À mes anciens co-internes : au plus niçois des parisiens réunionnais venu de Bordeaux : Florian, merci pour ton accueil et ton amitié. Merci à ceux venus de loin qui nous ont laissé un bon souvenir : Alexis et Alexis, Julie, Maxime et Andréa.

À Verbru et Héron, pour mes deux meilleurs semestres en dehors de mes bases. Un plaisir de travailler avec vous, un bonheur de vous compter parmi mes amis.

Aux arracheurs de dents-golfeurs du CFXM : Dadou, Courtiche et Elliot. Merci pour votre accueil et votre sympathie. C'est un plaisir de vous côtoyer avec ou sans la blouse.

À Campana, merci pour ce formidable semestre à tes cotés. Je n'en garde que des bons souvenirs : amputations, champignons, pêche, squash, visite. Sois assuré de ma sincère amitié.

À mes co-internes de l'IGR. Merci d'avoir accuilli un provincial, merci pour ces bons moments au bloc, en salle de garde, au Campanil ou dans le métro: Emeline, Bella Maria, Amélie, Jessica, Maxime, Nicolas, Adrienne. Bonne continuation à vous.

À Sylvie et Stéphanie, merci de votre patience et de votre bonne humeur.

A toutes celles et ceux qui m'ont accompagné lors de mon internat. J'ai toujours eu un profond respect pour votre travail au plus près des patients, aux infirmières, aides-soignantes vous êtes l'âme de l'hôpital. Merci à toute l'équipe du service et du bloc de Bordeaux, vous effectuez un travail formidable avec détermination et sans jamais perdre vos sourires. J'ai beaucoup appris grâce à vous et je suis heureux de pouvoir continuer à le faire à vos cotés.

À ma famille

À toi Papa. Tu m'as accompagné de ta présence tout au long de mon parcours. Jamais tu n'auras quitté mon esprit, lors de chaque examen ou concours tu as toujours été là, présent au fond de moi. Tu as su me transmettre le sens du travail, le goût de la vie et des autres. Tu m'as appris qu'on pouvait guérir n'importe quoi avec un sourire. Sans toi je ne serais pas là, grâce à toi j'en suis là. Ce travail est tien.

À toi Maman. Pour avoir toujours cru en moi et pour ton soutien inconditionnel sans lequel je n'aurai pu devenir celui que je suis à ce jour. Merci de m'avoir guidé dans la vie, ton courage et ta générosité n'ont d'équivalent que ton amour. Ce travail est tien.

À ma sœur Popi. Tu m'as montré la voie des études en réussissant brillamment ton parcours d'orthophoniste, ne me restait plus qu'à te suivre. Grâce à toi j'ai pu découvrir la médecine à travers le monde, je t'en serai éternellement reconnaissant. Merci pour ton soutien perpétuel, ta gentillesse et ta maîtrise de la grammaire. Mon amour pour toi est absolu.

À Julien. Heureux que tu fasses partie de la famille, je ne pouvais espérer mieux. Merci pour Popi et pour Romy.

À ma grand-mère Jeanine, pour m'avoir toujours gardé une place à part dans ton cœur. Je suis fier d'être ton « docteur » mais bien plus d'être ton « homme ».

À mes grands-parents, pour m'avoir transmis la passion de la randonnée et tout votre soutien.

À Pascalou, toujours utile d'avoir une deuxième maman. Merci pour tout.

À Pierrot, Dominique, Christine et Corinne. Merci de votre présence, votre amour et votre humour. Papa vit toujours en nous quand je vous revois.

À Cathy et Yves. Merci de votre générosité, de vos conseils avisés et surtout de vos dîners. Un plaisir et une chance de vous avoir si près de nous.

À Philippe mon parrain, malgré la distance tu auras toujours une place particulière à mes yeux. Enfin, on va pouvoir aller golfer ensemble.

À mes toutes mes cousines, Aurélie, Marion, Amandine, Julie, Margot, Mathilde et mon seul cousin Léo. Heureux de nos souvenirs, mais surtout heureux pour vos avenirs.

À mes oncles et tantes qui m'ont toujours soutenu pour le meilleur et pour le pire, Jean-Paul, Marie-Irene, Françoise et André.

À mes amis

Car je ne suis riche que de vous, je vous remercie :

À Guy, car 28 ans d'amitié, c'est de la fraternité.

À Théo, quatre ans de colocation n'ont fait que renforcer notre amitié. Merci pour la chasse, la pêche, les traditions. Merci à Claire d'avoir pris le relai et merci de m'avoir confié une si belle filleule.

Aux membres de la Frat, Maxoubi et Maxouri, Viannu, Alex le rouge, le paratonnerre, Noël et Spontex. Merci pour votre soutien...Enfin merci pour tout le reste en fait.

À Greg et Armine, pour la découverte de la médecine Indienne et Bolivienne, pour la découverte d'une autre vie.

Aux potos des bords de Loire : Mickey, Drou, JuJu, Tingu car finalement 6 ans de fac, ça passe vite avec vous. Merci Urbin pour ta magie, merci à Bim pour la sécurité et merci à Bud pour les demis.

Aux membres émérites de la SBDDP pour toutes ces années sur les terrains et en dehors. Le rugby, c'est l'histoire d'un ballon avec des copains autour et quand il n'y a plus de ballon, il reste les copains. Une pensée particulière pour Lucho et Hugo, pour l'efficacité démontrée de nos révisions dans le bus les dimanches de match.

À mes sous-colleuses d'exeption, Camille et Claire, si fier de vos parcours et de vous compter parmi mes amies.

À Loulou parce que tu es la meilleure.

Aux tourangaux qui m'ont accompagné à Bordeaux, un grand merci pour votre amitié : Nanus, Duki, Bennou et Ketur.

À des drôles de gars croisés à Perigueux, pour un drôle de semestre, pour une amitié drôlement belle: grand corps, la loutre, fabiche. Merci d'avoir tout fait pour que je ne passe pas ma thèse.

Aux membres de la coloc du Soleil Sarah et Chloé. Merci pour ces moments uniques et pour l'entretien de la piscine.

À Titi, Fufu et Charlotte, merci de votre présence et de votre amitié sans faille.

Au Dr De Castelbajac, experte statisticienne. Merci pour ton aide et ta gentillesse.

À toi Marie. Te remercier pour ta tendresse et ton sourire. Tomber amoureux de toi aura été la chose la plus simple de ma vie.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 14

1 Le cancer du larynx 16

1.1 Epidémiologie 16
1.1.1 Incidence et mortalité 16
1.1.2 Facteurs étiologiques 19

1.2 Les différentes modalités de traitement des cancers du larynx 21
1.2.1 Approche chirurgicale 21
1.2.2 Approche médicale 26

1.3 Traitement des aires ganglionnaires cervicales dans le cancer du larynx 33
1.3.1 Localisations des métastases ganglionnaires en fonction de la localisation laryngée 33
1.3.2 Indications dans le cancer du larynx 34
1.3.3 Quel curage ganglionnaire cervical ? 34
1.3.4 Morbidité des curages ganglionnaires 36

1.4 Prise en charge des échecs de préservation laryngée dans le cancer du larynx 40
1.4.1 Quelles options de traitement à visée curative de la maladie locale? 40
1.4.2 Comment diagnostiquer l'échec de préservation ? 52

2 Etude multicentrique rétrospective de l'intérêt du curage ganglionnaire cervical lors d'une laryngectomie totale de rattrapage chez les patients N0 lors de la récurrence. 59

2.1 Matériels et méthodes 60
2.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion 60
2.1.2 Données recueillies 61
2.1.3 Analyse des données 62
2.1.4 Analyses statistiques 63

2.2 Résultats 64
2.2.1 Sélection des patients 64
2.2.2 Caractéristiques des patients inclus 64
2.2.3 Cas particulier des métastases occultes 70
2.2.4 Complications et suites post-opératoires 73
2.2.5 Récidive et survie sans récidive 75
2.2.6 Survie globale 79

2.3 Discussion 85

2.4 Conclusion 87

ANNEXES 89

BIBLIOGRAPHIE 92

Liste des figures

Figure 1 : Survie nette selon l'âge en fonction du temps depuis le diagnostic d'un cancer laryngé(46). 17

Figure 2 : Tendance chronologique des incidences du cancer du larynx en France de 1980 à 2010 selon le sexe 10

Figure 3 : Odds ratio du cancer du larynx en fonction de la consommation tabagique et alcoolique selon Talamini (61)..... 12

Figure 4 : Survie sans récidive en fonction de la réalisation d'un CG 77

Figure 5 : Survie sans récidive en fonction présence métastases occultes..... 78

Figure 6 : Survie sans récidive en fonction présence rupture capsulaire 78

Figure 7 : Survie globale en fonction du stade à la récurrence..... 79

Figure 8 : Survie globale en fonction du stade à la recurrence et réalisation CG..... 80

Figure 9 : Survie globale en fonction de présence de métastases occultes..... 81

Figure 10 : Survie globale de l'ensemble de la population 82

Figure 11 : Survie globale en fonction réalisation d'un CG..... 75

Figure 12 : Survie globale en fonction de la deuxième récidive et du curage à la rechute..... 84

Liste des tableaux

Tableau 1 : Survie à 1, 3 et 5 ans des personnes diagnostiquées d'un cancer du larynx en France entre 2005 et 2010 (47). . 16

Tableau 2 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du larynx en France selon l'année (standardisés monde pour 100 000 personnes/années) (47) 17

Tableau 3 : Taux inclusion des patients en fonction des centres de recrutement. 64

Tableau 4 : Caractéristiques initiales des patients. 65

Tableau 5 : Caractéristiques des patients lors de la récurrence. 67

Tableau 6 : Résultats histologiques des LTR. 69

Tableau 7 : Facteurs prédictifs de métastases occultes en analyses univariées. 71

Tableau 8 : Facteurs histologiques associés à la présence métastases occultes en analyses univariées. 72

Tableau 9 : Suites opératoires et complications après LTR. 74

Tableau 10 : Synthèse des données de suivi carcinologique. 76

Tableau 11 : Revue de la littérature non exhaustive des chirurgies de rattrapage (tous sites ORL confondus) chez des patients N0. 89

Tableau 12 : Revue de la littérature non exhaustive des laryngectomies de rattrapage chez des patients N0. 90

Tableau 13 : Caractéristiques des patients présentant des métastases occultes. 91

Liste des abréviations

CG : curage ganglionnaire

CT-RCC : chimiothérapie d'induction suivie de radiochimiothérapie

CT-RT : chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie

IRM : imagerie par résonance magnétique

LT : laryngectomie totale

LTR : laryngectomie totale de rattrapage

CC : radiochimiothérapie concomitante

RTE : radiothérapie externe

Se : sensibilité

Sp : spécificité

TDM : tomodensotométrie

TEP-TDM: tomographie par émission de positons couplée à un examen tomodensitométrique

VADS : voies aéro-digestives supérieures

VPN : valeur prédictive positive

VPP : valeur prédictive négative

INTRODUCTION

Le traitement des cancers laryngés a évolué au cours des dernières décennies. La radiothérapie, éventuellement associée à une chimiothérapie, est depuis largement utilisée comme traitement initial de ces cancers dans un cadre de préservation d'organe (1–5). En considérant les progrès des protocoles de radiothérapie (6–8) et de chimiothérapie (9,10) la prise en charge chirurgicale des cancers laryngés de stades avancés sera réservée à des traitements de rattrapage en cas d'échec du traitement de préservation laryngée, soit environ 50% de ces cancers laryngés (11). Auquel cas la laryngectomie totale de rattrapage (LTR) est le traitement de référence (12–14). Les curages ganglionnaires (CG) cervicaux sont réalisés pendant la LTR en présence de ganglions régionaux positifs (15,16). L'intérêt d'un CG systématique reste controversé pour les patients ayant des cous N0 au moment de la chirurgie de rattrapage.

Certains auteurs ont plaidé pour un CG systématique lors de la LTR, devant des taux de métastases occultes élevés (supérieur à 20%) (17,18), un bénéfice de survie globale (16,19,20) et un taux de complications post opératoires non majoré par le geste ganglionnaire (17,21,22). Ils s'accordaient sur la nécessité du CG lors de poursuites ou récidives locales avancées (rT3-rT4) et pour les localisations supraglottiques (23–25). D'ailleurs les référentiels préconisent le plus souvent un curage ganglionnaire systématique.

A l'inverse, d'autres auteurs n'étaient pas favorables à un CG systématique lors de la LTR, en observant des taux de métastases occultes qui pouvaient être faibles (inférieurs à 10%) (17,25–27) ou une absence de bénéfice systématique en survie (26,28–30). La majorité s'accordait pour rapporter des taux de complications cicatricielles (principalement des fistules pharyngo-cutanées) supérieurs lors de la réalisation de CG associés aux LTR (31–33). Hilly a construit un modèle mathématique à partir d'une méta-analyse incluant à la fois la morbidité, la mortalité, le risque de récidive ganglionnaire et la survie globale en se basant sur un taux de métastases occultes entre 0 et 8%, selon son modèle le taux de

guérison des LTR était entre 50 et 65% associé ou non à un CG et ne recommandait pas de CG systématique lors de la réalisation d'une LTR (34)

Le statut ganglionnaire est principalement évalué lors d'un bilan d'extension, cliniquement par la palpation cervicale qui est peu fiable, les faux négatifs (métastases occultes) variant de 20 à 40% (35,36) puis classiquement par l'échographie cervicale, la TDM et l'IRM ayant de meilleures performances diagnostiques que la palpation (37). Les valeurs prédictives négatives de la TDM et de l'IRM ne sont pas suffisamment élevées pour éviter aux chirurgiens la réalisation de CG sur les cous N0 (38). De réels progrès pour le diagnostic de métastases occultes après traitement conservateur ont été faits grâce à la TEP couplée à la TDM avec une sensibilité et spécificité respectives de 75% et 88% (39) et des VPN proches de 100% (40,41). D'autres auteurs ont rapporté l'absence en terme de de survie du CG après traitement conservateur par rapport à une surveillance par TEP (42–45).

Les objectifs principaux de ce travail étaient d'évaluer

- le taux de patients N0 avant LTR,
- le taux de métastases occultes pour les patients opérés avec un curage ganglionnaire,
- la proportion de patients opérés sans curage.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer:

- la morbidité et l'incidence des complications après LTR,
- les données de survie globale et de survie sans récidive,
- les facteurs de risque de métastases occultes

PREMIERE PARTIE : LE CANCER DU LARYNX

1 Le cancer du larynx

1.1 Epidémiologie

1.1.1 Incidence et mortalité

Les cancers des voies aéro-digestives supérieurs (VADS) regroupent une grande diversité de tumeurs et de localisations. Les cancers du larynx représentent environ 25 à 30% de ces cancers. Avec 3 322 nouveaux cas estimés en 2012 dont 85 % survenant chez l'homme, le cancer du larynx se classe au 17e rang des cancers en France. Les taux d'incidence standardisés sont de 5,4 chez l'homme et de 0,9 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 6,0 (46). Avec 906 décès en 2012, dont 86 % chez l'homme, ce cancer se situe au 17e rang des décès secondaire à un cancer en France. Les taux de mortalité standardisés sont de 1,4 chez l'homme et de 0,2 chez la femme. Sur la période la plus récente (2005 à 2010), la survie observée et la survie nette 5 ans après le diagnostic étaient respectivement de 52 % et de 57 %.

	Survie observée et nette (%) à 1, 3 et 5 ans selon le sexe [IC à 95 %]					
	1 an		3 ans		5 ans	
	observée	nette	observée	nette	observée	nette
Homme	81 [80-83]	83 [82-84]	62 [60-64]	66 [64-68]	51 [50-53]	57 [55-59]
Femme	80 [76-84]	81 [77-85]	62 [57-68]	65 [60-70]	56 [50-61]	60 [54-66]
Tous	81 [80-82]	83 [81-84]	62 [60-64]	66 [64-67]	52 [50-54]	57 [55-59]

Tableau 1 : Survie à 1, 3 et 5 ans des personnes diagnostiquées d'un cancer du larynx en France entre 2005 et 2010 (47).

Globalement, l'excès de mortalité est maximal immédiatement après le diagnostic, puis diminue progressivement jusqu'à 3 ans, délai au bout duquel les variations ne semblent plus significatives. Cet excès de mortalité initiale était surtout marqué chez les sujets de 75 ans et plus (**Figure 1**).

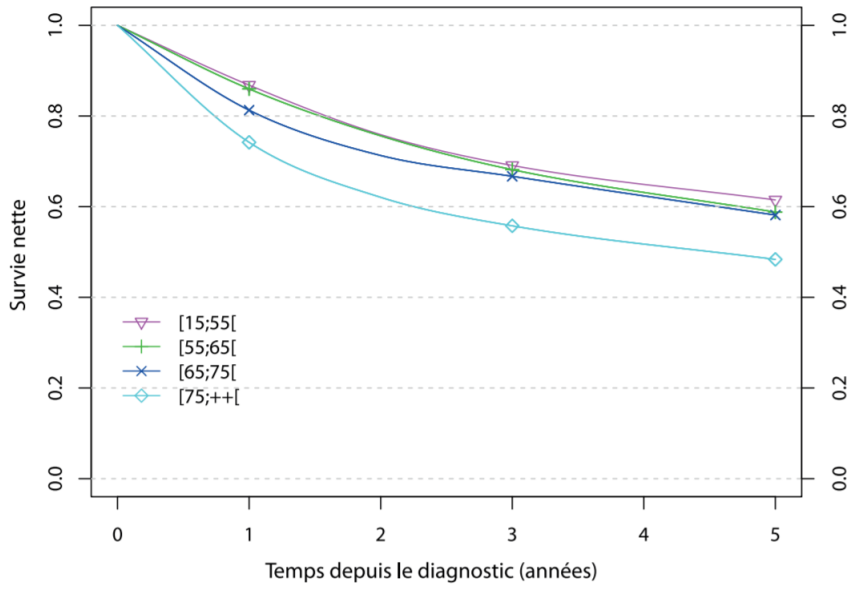


Figure 1 : Survie nette selon l'âge en fonction du temps depuis le diagnostic d'un cancer laryngé(46).

Chez l'homme, le taux d'incidence standardisé a diminué de façon notable de 1980 à 2012 et de façon encore plus marquée au cours des dernières années. En effet, le taux d'incidence standardisé a diminué de 2,9 % par an entre 1980 et 2012, et de 4,7 % entre 2005 et 2012, passant de 14,2 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 à 5,4 cas en 2012, soit une division par 2,5 (**Tableau 2**). Cette diminution correspond à une réduction de 37 % du nombre de nouveaux cas (46).

		Année						Taux annuel moyen d'évolution (%)	
	Sexe	1980	1990	2000	2005	2010	2012	De 1980 à 2012	De 2005 à 2012
Incidence	Homme	14,2	12,3	9,2	7,6	6,0	5,4	-2,9	-4,7
	Femme	0,6	0,7	0,8	0,8	0,8	0,9	1,1	0,5
Mortalité	Homme	11,4	7,6	4,1	2,7	1,7	1,4	-6,4	-9,3
	Femme	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	-2,5	-4,5
Mortalité observée	Homme	11,4	7,7	3,9	2,8	-	-	-	-
	Femme	0,4	0,3	0,3	0,2	-	-	-	-

Tableau 2 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du larynx en France selon l'année (standardisés monde pour 100 000 personnes/années) (47)

Chez la femme, à l'inverse, le taux d'incidence standardisé augmente, en moyenne, de 1,1 % par an, avec une tendance au ralentissement en fin de période. Le taux passe de 0,6 en 1980 à 0,9 en 2012 (**Figure 2**) (47).

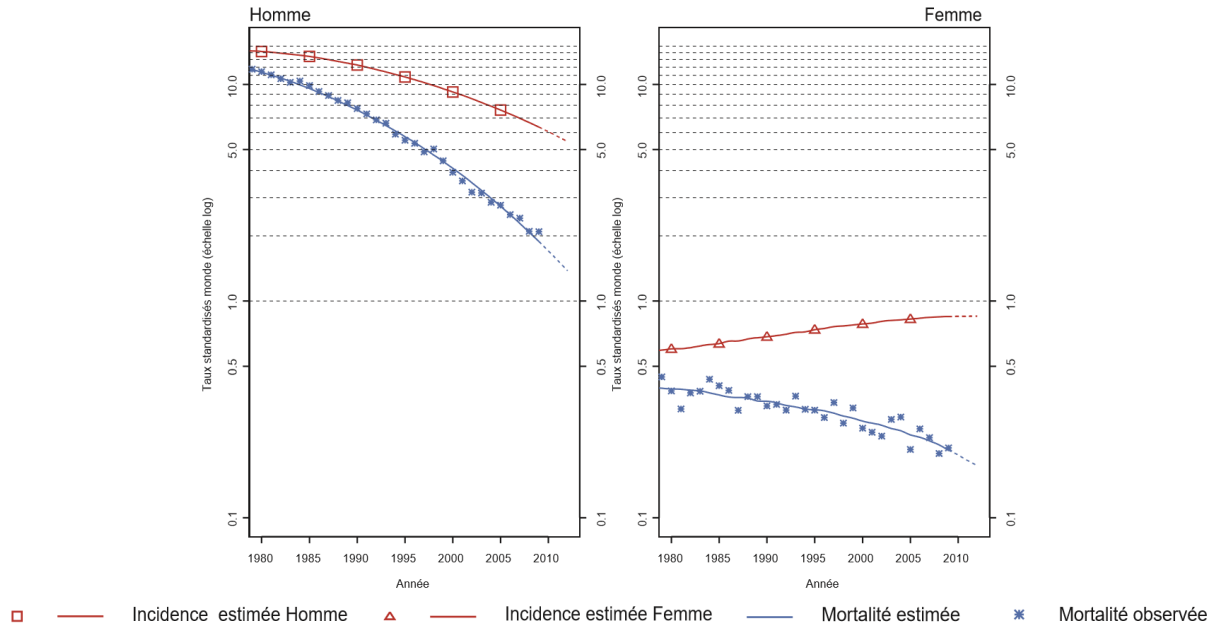


Figure 2 : Tendance chronologique des incidences du cancer du larynx en France de 1980 à 2010 selon le sexe

Comparativement aux autres pays européens, le taux d'incidence standardisé, en France, est proche de la moyenne européenne chez l'homme, alors que chez la femme l'incidence est supérieure (48).

Les modifications de la consommation de tabac, tant chez l'homme que chez la femme, expliquent une partie des évolutions d'incidences observées : la prévalence des consommateurs réguliers de tabac a diminué de plus de 50 % chez l'homme depuis les années 1950 et a augmenté régulièrement chez la femme (49,50).

Comme pour les autres cancers des VADS fortement liés à la consommation d'alcool et de tabac, l'évolution de l'incidence des cancers du larynx suit principalement l'évolution de cette consommation avec un décalage d'une vingtaine à une trentaine d'années (51). Ainsi, chez les hommes, la diminution importante de la consommation d'alcool amorcée à partir de la fin des années 1950 a mené à la

diminution du taux d'incidence, de façon d'autant plus marquée qu'à la réduction de l'effet propre de l'alcool sur le risque de cancer du larynx s'ajoute la réduction supplémentaire de l'effet de l'exposition conjointe au tabac et à l'alcool, association fréquente dans la population française. Du fait du risque très élevé lié à l'association tabac-alcool, qui est supérieur à la simple addition des risques proprement liés, respectivement, à la seule consommation de tabac et à la seule consommation d'alcool, la diminution du taux engendrée par la réduction de l'exposition à un seul de ces facteurs de risque est ainsi importante.

En Europe, les plus fortes incidences de cancers laryngés sont retrouvées en Europe latine et en Europe de l'Est (Hongrie, Bulgarie, Roumanie, Pologne)(52). La mortalité en Europe due aux cancers du larynx est elle aussi plus marquée dans les pays de l'est de l'Europe (Hongrie, Bulgarie, Roumanie et Pologne) (52).

1.1.2 Facteurs étiologiques

Plusieurs facteurs exogènes sont impliqués, en particulier le tabac et l'alcool.

- Le tabac :

Dans toutes les études publiées, le risque de cancer croît avec l'intensité et l'ancienneté du tabagisme. Une revue de la littérature avec méta-analyse récente a statué des risques relatifs de cancer du larynx en fonction de l'intoxication tabagique (53). Un total de trente articles portant sur un total de 14 292 cas de cohortes et quinze études cas-témoins ont été incluses et analysées. L'estimation de la corrélation entre l'usage de la cigarette et le risque de cancer du larynx était de 7,01 (95% IC 5,56 à 8,85). Le risque est maintenu élevé dans les quinze années qui suivent l'arrêt du tabac (RR 3,62, IC 95%: 1,88–7,00) mais après 16 ans de sevrage, il diminue significativement (RR 1.88, IC 95%: 1.16–3.05). Les personnes qui ont fumé 40 paquet/année ou plus ont le risque relatif le plus élevé (RR 9,14; IC à 95%: 6,24 à 13,39).

- L’alcool :

Un rôle indépendant de l'alcool sur le cancer du larynx a été suggéré, mais reste difficile à quantifier. Dans les pays développés, le cancer du larynx est rare chez les non-fumeurs, et seules quelques études ont inclus suffisamment de cas pour fournir des informations fondées sur l'effet de l'alcool chez ces patients non-fumeurs (54–56) Une étude cas-témoins multicentrique (Italie, Espagne, Suisse et France) a rapporté un risque relatif de 1,7 (pour 80g/jour d’alcool) pour les cancers de l’endolarynx chez les patients non tabagiques et de 6,7 (pour 40g/jour d’alcool) pour les cancers supraglottiques et de l’hypopharynx (54).

- Tabac et alcool, une action synergique :

Plusieurs enquêtes ont considéré spécifiquement l'effet combiné du tabac et de l'alcool dans l'étiologie du cancer du larynx (57–59). Ces études ont fourni des estimations du risque relatif en fonction du plus haut niveau de consommation pour les deux facteurs par rapport au plus bas entre 8 et plus de 100. Cela a indiqué qu'un modèle de risque multiplicatif semblait plus plausible qu'un modèle additif. Dans l’étude cas-témoins réalisée par Talamini (60), les risques relatifs de cancer du larynx augmentent de façon croissante en fonction du degré de consommation alcoolique et tabagique, le risque relatif de cancer du larynx était de 177 pour les consommations maximales conjuguées d’alcool et de tabac (**Figure 3**).

.

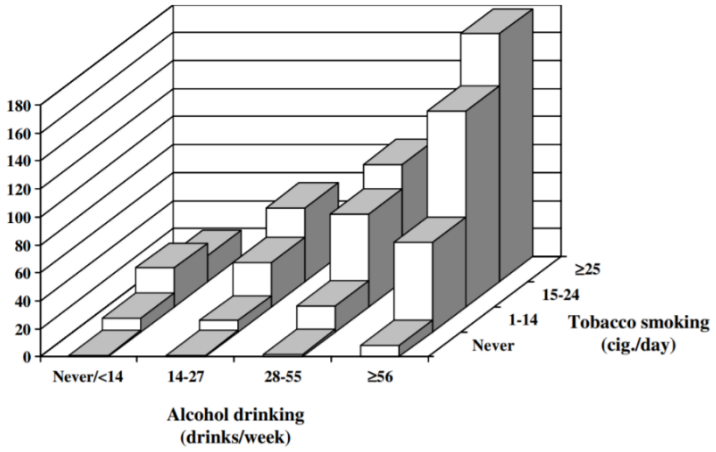


Figure 3 : Odds ratio du cancer du larynx en fonction de la consommation tabagique et alcoolique selon Talamini (61).

- HPV :

L'implication du papilloma virus (HPV) dans le développement des cancers de l'oropharynx a été bien documentée (61) et est désormais intégrée à la stratégie diagnostique et thérapeutique de ces mêmes cancers. L'association entre l'HPV et le carcinome épidermoïde du larynx a été examinée dans plusieurs études, mais la controverse existe en ce qui concerne son implication réelle dans la cancérogenèse. Dans une métanalyse de 2005 portant sur 1435 patients, le taux de détection de l'ADN de l'HPV dans des cancers laryngés était de 24,0% (62). Les types non-HPV-16 ont été plus souvent détectés dans les cancers du larynx par rapport à ceux de l'oropharynx (63). La signification de l'expression de p16 en tant que marqueur de l'infection à HPV à haut risque et l'issue d'un cancer laryngé sont incertaines. En effet, seuls quelques échantillons de cancers laryngés p16 positifs sont positifs pour l'ARN-HPV ; par conséquent, la corrélation des résultats du test p16 à la présence d'un cancer laryngé est faible. Dans deux publications parues en 2014 puis en 2017, les taux réels de cancers laryngés induits par le HPV étaient respectivement de 8,6% (64) et inférieur à 5% (65). La réalisation systématique du dépistage HPV chez les patients atteints d'un cancer laryngé n'est donc pas recommandé (63).

1.2 Les différentes modalités de traitement des cancers du larynx

1.2.1 Approche chirurgicale

1.2.1.1 *La laryngectomie totale*

La laryngectomie totale (LT) est une technique chirurgicale réalisée depuis la fin du 19ème siècle en Europe. Son évolution a été perpétuelle jusqu'aux techniques modernes utilisées de nos jours (66). La LT est indiquée en première intention pour les cancers à stades avancés du larynx (T3-T4) associée à un CG bilatéral. Cette chirurgie est efficace d'un point de vue carcinologique (67,15) en étant associée à un traitement adjuvant par radiothérapie potentialisée ou non. Les patients ont pour la majorité une déglutition satisfaisante sans fausses routes mais cela impose une trachéostomie permanente responsable en particulier d'une diminution de la qualité de vie (68,69). La communication devient dépendante de la voix oesophagienne ou trachéo-oesophagienne voire du laryngophone. Ces inconvénients engendrent nottament des troubles psychologiques et financiers en raison des

difficultés pour trouver un emploi (70). C'est la raison pour laquelle de nombreuses techniques chirurgicales ont été développées pour palier ce handicap et préserver un larynx fonctionnel tout en assurant une exérèse carcinologique satisfaisante. La chirurgie carcinologique doit répondre à des critères de qualité qui ont été décrits par Vergez et al en 2014 (71). D'un point de vue carcinologique, ceci permet d'adapter à l'extension tumorale la technique de résection idéale. Le concept de préservation laryngée correspond à la conservation des différentes fonctions physiologiques du larynx: la protection des voies aériennes avec une déglutition sans fausse route, la respiration et la phonation sans trachéotomie. La chirurgie conservatrice laryngée repose sur un algorithme décisionnel précis : l'évaluation de la tumeur et de ses extensions dans les trois dimensions de l'espace par un bilan pré-thérapeutique complet, l'évaluation des structures anatomiques à préserver pour que le larynx conserve ses propriétés physiologiques et enfin l'évaluation des comorbidités du patient.

1.2.1.2 *Chirurgie partielle par voie externe*

Lors de la première moitié du XXe siècle ont été décrite de nombreuses techniques de laryngectomies partielles ou d'hypopharyngectomies partielles permettant de ne réséquer qu'une partie du larynx et donc de conserver une fonction laryngée satisfaisante (72). Au début des années 1970, Labayle et Piquet ont redéfini les techniques et les indications des laryngectomies partielles supracricoïdiennes avec soit cricohyoïdoépiglottopexie soit cricohyoïdopexie(73). Cette chirurgie est devenue rapidement populaire en Europe latine avec des taux de contrôle tumoral à cinq ans de plus de 90 % et des taux de survie compris entre 70 et 90 % selon les séries et les localisations endolaryngées(74,75). Cette chirurgie concerne essentiellement les tumeurs classées T2 du larynx mais peut, dans des cas très sélectionnés, être proposée pour des tumeurs T3 ne fixant pas l'aryténoïde. Parallèlement l'équipe de Laccourreye à Paris avait décrit l'hémilaryngopharyngectomie qui permettait avec de bons résultats locaux de réséquer des tumeurs modérément étendues de l'hypopharynx en conservant un hémilarynx fonctionnel (76). L'équipe de Laccoureye a quant à elle analysé rétrospectivement l'intérêt de la chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement de tumeurs laryngés T3-T4 avant chirurgie partielle laryngée, les résultats oncologiques étaient favorables malgré l'absence notable d'un groupe contrôle,

à 5 ans la survie globale, l'échec local, l'échec ganglionnaire et métastatique étaient respectivement de 72.7%, 8.3%, 9.2%, et 9.8% (77). Ces deux types de chirurgies partielles peuvent être considérées comme de réelles alternatives à la laryngectomie totale mais dans des cas sélectionnés pris en charge par des équipes expérimentées.

1.2.1.3 *Chirurgie endoscopique laser*

Certaines équipes se sont orientées vers la chirurgie endoscopique par laser CO2 pour les tumeurs à des stades débutants, classées T1 ou T2 du larynx avec des résultats oncologiques très satisfaisants, Peretti a rapporté sur une cohorte de 595 patients une survie globale à 5ans de 87,5% avec un taux de préservation laryngée de 97% (78). Il a démontré que les patients pouvaient bénéficier de plusieurs chirurgies endoscopiques successives en cas d'échec local et cela également en rattrapage d'une radiothérapie (79,80). Certaines équipes ont publié des séries de tumeurs localement plus évoluées (T3) traitées efficacement par chirurgie endoscopique par laser (78,81,82). Canis et al. ont rapporté leur expérience sur 391 patients avec des pT2–3 glottiques traités par voie endoscopique. Les résultats obtenus étaient comparables à ceux d'une laryngectomie partielle ou totale et étaient supérieurs à ceux d'une radio-chimiothérapie première (contrôle locorégional à 5ans de 79% pour les pT2a; 65% pour les pT2b et 67% pour les tumeurs T3; la survie globale à 5 ans était respectivement de 72,2%, 64,9% et 58,6%) (83).

Là encore, il faut souligner le caractère extrêmement sélectionné de ces populations de patients en tenant compte de l'extension tumorale, de l'accessibilité endoscopique de la lésion et de l'expertise du chirurgien (84).

1.2.1.4 *Chirurgie transorale robot assistée*

Le principe sous-jacent de la chirurgie robotique transorale (TORS) est de pouvoir effectuer de manière fiable une résection oncologique précise de la tumeur primitive par une approche transorale mini-invasive (85). La laryngectomie supraglottique représente la grande majorité des procédures de chirurgie robotique transorale publiées concernant le cancer du larynx (86–92). Dans la littérature à

ce jour 35% des patients opérés par TORS et présentant un bilan clinique disponible étaient atteints d'une maladie T1, 53,5% d'une maladie à T2 et 11% d'un cancer T3 (85). Cette technique permet de souscrire à la réalisation d'une trachéotomie chez la plupart des patients (93). Dans la plus grande série publiée à ce jour de laryngectomies supraglottiques par voie robot-assistée, seuls 12 patients sur 84 (14%) ont nécessité une trachéotomie per-opératoire , cependant 8 patients ont nécessité une trachéotomie secondaire (88). Les taux de récidives locales rapportés étaient de 0 à 11% (94). La survie globale à 2 ans a été rapportée dans deux séries et variait de 66,7 à 88,9% (86,92). La voie transorale robot-assistée est également utilisée pour des tumeurs de stade débutant du plan glottique avec des résultats fonctionnels et oncologiques satisfaisants, le faible effectif de ces séries en limite l'interprétation (95–97).

1.2.1.5 *La laryngectomie totale robot assistée : TORS-LT*

Celle ci ne semble pas etre une technique indiquée pour les patients nécessitant une LT primaire, car comme nous l'avons vu précédemment, ces patients nécessitent un CG bilatéral concomitant à la chirurgie d'exérèse tumorale. Les avantages d'une approche mini-invasive du site laryngé chez ces patients sont donc négligeables. Dans cette procédure, les chirurgiens expérimentés recommandaient d'évaluer l'intérêt de la TORS-TL dans trois indications qui permettent d'éviter les curages ganglionnaires associés. La première indication, est la laryngectomie de rattrapage pour échec local après une RTE ou une RCC qui ne se prête pas à une laryngectomie partielle de rattrapage et qui ne nécessite pas un CG systématique (98–100). Il faut, d'après les auteurs, dans cette indication s'assurer de deux paramètres indispensables : une fermeture muqueuse primaire et la préservation des muscles infrahyoïdiens sans risque oncologique. Ce qui signifie qu'il ne doit y avoir aucun doute sur l'intégrité du cartilage thyroïdien ou du ligament cricothyroïdien. La seconde indication, encore plus rare, concerne les tumeurs bénignes ou malignes du larynx avec extensions locales limitées nécessitant une laryngectomie totale primaire pour des raisons oncologiques ou fonctionnelles. Les histologies rares et diverses potentielles comprennent le carcinome adénoïde kystique, le chondrosarcome de bas grade et le chondrome voire la papillomatose laryngée. La troisième indication est un

dysfonctionnement laryngé chronique avec trachéotomie et alimentation entérale à long terme. De telles indications sont rencontrées chez des patients atteints de maladie neurodégénérative, chez les patients présentant des séquelles définitives d'un traumatisme laryngé (externe ou iatrogène) ayant subi de multiples opérations avant la décision de laryngectomie et chez les patients présentant une toxicité tardive sévère après radiothérapie (avec ou sans chondroradionécrose) (85).

Seules trois publications à ce jour ont été réalisées sur des séries de patients opérés avec TORS-TL, le nombre total de patients étant limité à quinze (98–100). Sur cet effectif total de quinze patients : six (40%) ont eu une récidive locale d'un carcinome épidermoïde après traitement initial par préservation laryngée médicale; trois patients (20%) ont subi une chirurgie primaire pour une tumeur laryngée rare (deux chondrosarcomes de bas grade et un carcinome adénoïde kystique) et six patients (40%) ont eu une laryngectomie totale fonctionnelle pour un dysfonctionnement laryngé chronique.

La limitation technique de TORS-TL rapportée par plusieurs auteurs était l'exposition du larynx pendant la procédure transorale. L'exposition a été décrite dans certains cas comme insuffisante. Dans la série de Dowthwaith et al. (100) un tiers des patient présentait une exposition transorale inadéquate; deux patients sur sept dans la série de Smith et al. (98); tandis que Krishnan et al. n'ont signalé aucune difficulté sur leurs cinq patients opérés (99).

La prise en charge post-opératoire des patients opérés par TORS ne diffère pas de celle d'une LT par voie externe classique. La reprise alimentaire orale dépend des habitudes des équipes. Le taux de fistules pharyngocutanées postopératoires variait selon les études de 0 à 28,6%. Krishnan et al. ont rapporté des marges saines pour les trois patients opérés en raison d'un cancer dans leur série. Ils étaient toujours vivants et sans maladie, respectivement 54, 54 et 18 mois après la chirurgie. Dans la série de Smith et al. (98) cinq patients étaient opérés pour des récurrences laryngées après RTE. Les données concernant les marges chirurgicales et la survie des patients n'étaient pas rapportées par les auteurs.

Cette chirurgie semble intéréssante dans une situation de rattrapage. L'apport de cette technique est théoriquement de limiter les pharyngostomes post-opératoires en limitant la dissection cervicale du larynx et en préservant les muscles pré-laryngés. Les indications de TORS-LT restent cependant à définir en identifiant les patients nécessitant une LT sans CG associé.

1.2.2 Approche médicale

1.2.2.1 *Radiothérapie exclusive*

Au cours des 25 dernières années, de nombreuses publications d'équipes européennes ou nord-américaines ont montré qu'une accélération ou qu'un hyperfractionnement pouvaient notablement améliorer les résultats de la RTE, mais ces études n'ont pas porté exclusivement sur des tumeurs évoluées du larynx et de l'hypopharynx. Deux études méritent d'être citées, la première est celle qui a testé le protocole CHART (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy) en comparant un fractionnement traditionnel à un hyperfractionnement accéléré (trois fractions par jour, 12 jours de suite). Pour les tumeurs classées T3 et T4 du larynx qui ont bénéficié de ce protocole expérimental, malgré la réduction de la dose totale de 66 Gy à 54 Gy, le contrôle locorégional et de la survie globale étaient identiques au bras de RTE standard (101). La deuxième étude était celle du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 9003 qui comparait dans un bras la RTE classique avec dans un autre bras une RTE hyperfractionnée, dans un troisième bras une RTE en split course non accélérée et dans un quatrième bras une radiothérapie accélérée avec un concomitant boost (102). Cette étude, qui ciblait des tumeurs de sites ORL différents, a démontré que l'hyperfractionnement et le concomitant boost permettaient d'améliorer le taux de contrôle tumoral, en contrepartie d'une toxicité aiguë et tardive légèrement majorée. Dans une méta-analyse sur la modification du fractionnement de la RTE regroupant 6515 patients atteints de cancer ORL tous sites confondus, Le Bourhis et al ont démontré que la radiothérapie fractionnée modifiée présentait un avantage significatif en terme de survie, ce qui correspond à un avantage absolu de 3,4% à 5 ans. Le bénéfice était significativement plus élevé avec la RTE hyperfractionnée (8% à 5 ans) par rapport à la RTE accélérée (2% avec fractionnement accéléré sans réduction de la dose totale et 1,7% avec la réduction

de la dose totale à 5 ans, p = 0,02). Un contrôle locorégional favorable au fractionnement modifié par rapport à la radiothérapie classique (6,4% à 5 ans; p <0,0001) a été particulièrement efficace pour réduire les échecs locaux, alors que le bénéfice sur le contrôle régional était moins prononcé (6). Une mise à jour de cette méta-analyse a été faite en 2018 avec une augmentation du suivi confirmant les résultats cités précédemment (103). Une première comparaison (RTE de fractionnement conventionnelle versus fractionnement altéré) comprenait 33 essais et 11 423 patients. La RTE par fractionnement modifié était associée à un bénéfice significatif sur la survie globale (OR 0, 94, IC 95%, 0,90–0,98; p = 0,003), avec une différence absolue à 3,15% à 5 ans (IC 95%: 1,3-4,9) et à 10 ans de 1,2% (-0,8 à 3,2). Le second bras de comparaison (RTE de fractionnement classique associée à chimiothérapie concomitante versus RTE à fractionnement modifié seule) comprenait cinq essais et 986 patients. La survie globale était significativement moins bonne avec la RTE de fractionnement modifiée par rapport à la RCC (OR 1,22, 1,05–1,42; p = 0,0098), avec des différences absolues à 5 ans de -5,8% (-11,9 à 0,3) et à 10 ans de -5,1% (-13,0 à 2,8).

1.2.2.2 *Chimiothérapie d'induction et préservation laryngée*

Les premiers essais dits de préservation laryngée ont été menés en utilisant la chimiothérapie d'induction (CT-RT), c'est à dire une chimiothérapie (CT) réalisée en première ligne de l'arsenal thérapeutique (chimiothérapie néoadjuvante). Elle permettait de sélectionner les patients chez lesquels un traitement conservateur pouvait être proposé. Les patients bons répondeurs à la CT recevaient une irradiation et les patients non répondeurs étaient traités par la LT initialement prévue.

Cette première génération d'essais de préservation a été marquée par trois essais randomisés majeurs : Vétérans(1), EORTC 24891(104) et GETTEC(105): ces essais étaient des études d'équivalence et les patients étaient randomisés soit dans le bras LT suivie si nécessaire d'une irradiation post-opératoire, soit dans le bras CT d'induction suivie en cas de bonne réponse d'une irradiation et en cas de mauvaise réponse de la LT initialement prévue. Les essais des Vétérans et du GETTEC concernaient uniquement des patients porteurs d'un cancer du larynx et l'essai de l'EORTC ceux porteurs d'un cancer

du larynx ou de l'hypopharynx. Les trois études ont utilisé une chimiothérapie (CT) associant le cisplatine (P à 100mg/m2 à J1 et le 5-fluorouracile (5-FU) en perfusion continue à 1000 mg/m2/j de J1 à J5) à raison d'un cycle toutes les trois semaines pour un maximum de 3 cycles.

Dans l'essai des Vétérans, les patients en réponse partielle après 2 cycles de CT recevaient un troisième cycle de CT, puis étaient irradiés; les autres patients étaient opérés. Dans cette étude nord-américaine, les deux tiers des patients étaient porteurs d'une tumeur supra-glottique (margelle laryngée incluse) et un tiers de tumeurs glottiques. A peine plus de la moitié avait une fixité laryngée. Dans l'essai EORTC, seuls les patients en réponse complète après le deuxième ou le troisième cycle de CT étaient irradiés et les autres opérés. Dans ces deux études les taux de survie ont été statistiquement non différents entre les deux bras (chirurgie et chimiothérapie d'induction) permettant aux auteurs de conclure qu'un traitement conservateur par RTE chez les patients répondeurs à la CT d'induction était un traitement efficace, ne compromettant pas la survie. Dans l'essai de l'EORTC le taux de survie avec un larynx fonctionnel était de 42% à 3 ans et 35% à 5ans.

L'étude du GETTEC a rapporté des résultats défavorables chez les patients ayant reçu la CT d'induction, mais elle n'a porté que sur 68 patients. A la différence de l'étude des Vétérans, seules les tumeurs T3 étaient éligibles. Il est important de souligner que tous avaient une fixité laryngée.

Une métaanalyse a été effectuée à l'Institut Gustave Roussy sur ces trois études et a rassemblé 602 patients (106). Les taux de survie à 5 ans étaient de 45 % (bras chirurgical) versus 39 % (bras CT d'induction). La différence n'était pas statistiquement significative mais 58 % des patients en vie avaient un larynx en place.

La CT d'induction avec le schéma PF (3 cycles) a donc été retenue comme un traitement standard suivi chez les bons répondeurs, d'une RTE en alternative thérapeutique à la chirurgie radicale chez les patients porteurs d'une tumeur du larynx ou de l'hypopharynx relevant d'une (pharyngo)-laryngectomie totale et qui n'avaient pas de contre-indication à l'administration d'une CT. Les travaux de recherche suivants dans ce domaine avaient pour objectif d'obtenir un taux de réponse majeure le

plus élevé possible en utilisant des protocoles intensifiés soit en combinant des thérapeutiques, soit par l'adjonction de taxanes.

1.2.2.3 *Radiothérapie et chimiothérapie concomitante*

Une deuxième génération d'essais de préservation a été mise en place avec une autre voie d'optimisation des résultats de la CT. Il s'agissait de l'association de la CT non plus de façon séquentielle, mais de façon simultanée à la radiothérapie (RCC).

Cette stratégie concomitante des traitements a été expérimentée en ORL, car elle avait fait ses preuves dans plusieurs autres localisations tumorales.

La méta-analyse MACH-NC (106–108), qui a étudié les bénéfices de la CT dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, et plus spécialement les bénéfices de la radiothérapie et chimiothérapie concomitante (RCC), ont montré un bénéfice de la RCC par rapport à la CT d'induction concernant la survie globale (avec une différence absolue de 3,5% +/- 3,1%) en faveur de la RCC, sur le contrôle loco-régional [HR=0,77(0,64-0,92)] et sur la survie sans évènement [HR=0,81(0,69-0,96)].

Cette stratégie a été testée aux Etats Unis dans l'essai du Radiation Therapy Oncology Group : RTOG 91-11(109). Il s'agissait d'une étude à trois bras comparant la CT d'induction par PF (bras expérimental des précédents essais d'induction) suivie d'une irradiation, la RCC avec du cisplatine à 100 mg/m2 (J1, J22 et J43) et enfin la RTE exclusive. Cinq cent quarante-sept patients ont été inclus dans cette étude et 518 furent analysés pour la publication. Plus des deux tiers des patients étaient porteurs d'une tumeur supra glottique et un peu moins de la moitié avait une fixité laryngée. La survie n'était pas significativement différente entre les trois bras, mais dans le bras concomitant, le taux de préservation laryngée à 2 ans était significativement supérieur : 88 % (IC 95 % : 83 – 93), contre 75 % (IC 95 % : 68 – 81) pour le bras CT-RT et 70 % (IC 95 % : 63 – 76) pour le bras RTE. Cependant, le bras concomitant présentait une toxicité aiguë notablement plus élevée avec 77 % des patients ayant présenté au moins une toxicité aiguë de grade 3 ou 4 (47 % une toxicité hématologique et 43 % une mucite de grade 3 ou 4), mais l'incidence des toxicités tardives de grade 3 et 4 était similaires dans les trois groupes (entre

24 et 36 %). Ces résultats étaient prometteurs, mais il faut aussi les rapporter à la sélection des patients probablement plus favorables qu'ils ne l'auraient été dans une étude européenne. La conclusion de cette publication était de considérer la RCC comme le nouveau standard de préservation laryngée. Une analyse plus récente révèle que la survie globale et le taux de survie sans laryngectomie à 5 ans ne sont pas statistiquement différents chez les patients traités par RCC ou par CT-RT (110).

1.2.2.4 *Radiothérapie et chimiothérapie alternée*

Une autre façon d'administrer la RTE et la CT était le schéma dit alterné, c'est-à-dire de réaliser la chimiothérapie entre les semaines de radiothérapie. Ce schéma a été testé et validé dans deux premiers essais italiens publiés au début des années 90 (111,112) . Un autre essai de l'EORTC : EORTC 24954 a confirmé ces résultats(113). Il incluait des patients porteurs de tumeurs T3-T4 du larynx ou T2-T4 de l'hypopharynx opérables d'emblée. Au total 450 patients ont été randomisés dont 224 dans le bras séquentiel et 226 dans le bras alterné.

Dans le bras séquentiel, les patients répondeurs après deux cycles de CT (100 mg/m2 de cisplatine à J1 et 5-FU à 1000 mg/m2 de J1 à J5) recevaient deux autres cycles suivis d'une irradiation. Les non répondeurs étaient opérés. Dans le bras alterné, les cycles de CT comportaient les mêmes drogues (cisplatine à 20 mg/m2/j de J1 à J5 et 5-FU à 200mg/m2/j de J1 à J5) les semaines 1, 4, 7 et 10 avec, dans les deux semaines libres entre les cycles, une radiothérapie de 20 Gy en split course. La survie médiane avec un larynx fonctionnel était de 1,6 ans (IC 95% : 1,1-2,4) pour le bras séquentiel et de 2,3 ans (IC 95% : 1,6-3,3) pour le bras alterné soit une différence non significative (HR de 0,85; IC 95% : 0,68-1,06). Les taux estimés de larynx fonctionnel à 3 et 5 ans étaient respectivement de 39,5% et 30,5% pour le bras séquentiel et 45,4% et 36,2% pour le bras radiochimiothérapie alterné. Avec un suivi médian de 6,5 ans, la survie globale médiane et la survie globale estimée à 5 ans étaient de 4,4 ans et 48,5% dans le bras séquentiel et de 5,1 ans et 51,9% dans le bras alterné. A 5 ans, les incidences cumulées d'événements locorégionaux et métastatiques étaient respectivement de 31,8% et 15,5% dans le bras séquentiel et de 32,3% et 21,5% dans le bras alterné. Finalement, les taux de larynx

fonctionnel, de survie globale, d'intervalle sans progression et de toxicités tardives étaient non statistiquement différents et 50% des malades environ en vie à 5 ans. Le bras alterné donnant des résultats peu différents avec pourtant des doses de 5-FU et de radiothérapie moindres.(114)

1.2.2.5 *Chimiothérapie d'induction par TPF*

Une quatrième génération d'essais de préservation laryngée a ensuite été entreprise et a relancé le principe de l'induction avec l'avènement des taxanes, et notamment du docétaxel.

En effet, l'induction est revenue au premier plan, car d'un point de vue chirurgical, elle présentait l'avantage de pouvoir changer rapidement de stratégie pour opérer les patients mauvais répondeurs puis de délivrer une radiothérapie postopératoire adaptée. Cette chirurgie après CT d'induction ne pose pas de problème notable au chirurgien qui peut réaliser le geste initialement prévu. Au contraire, la RCC qui entraîne plus de mucite, impose de mener à terme le protocole pour décider ou non d'une chirurgie de rattrapage, qui s'avère alors plus délicate.

Les résultats des essais de phase II puis de phase III ont suggéré que l'ajout du docétaxel au cisplatine et au 5-FU augmente l'efficacité du schéma PF seul en terme de taux de réponse (115–121) et même en survie globale(115,116). Deux essais randomisés de phase III utilisant le TPF en induction suivi de radiothérapie seule (TAX 323) ou en association au carboplatine (TAX 324) ont confirmé, la supériorité du TPF comparé au schéma PF en terme de réponse, de survie globale et d'intervalle sans progression(115,116). L'étude du Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou : GORTEC 2001-01 (4,122) réalisée selon le même schéma a démontré la supériorité du protocole TPF par rapport au PF en terme de taux de préservation laryngée à 5 et 10 ans : 74,0 % (IC 95 %, 0,64–0,82) vs. 58,1 % (IC95 %, 0,47–0,68) et 70,3 % (IC95 %, 0,58–0,8) vs. 46,5 % (IC95 %, 0,31–0,63), (p=.01) respectivement dans les bras TPF et PF. Le taux de réponse après la chimiothérapie d'induction était également meilleur dans le bras TPF (80% vs 59%; p=0,002). Les taux de préservations d'un larynx fonctionnel à 5 et 10 ans étaient respectivement dans le bras TPF et le bras PF de 67,2 % (IC95 %, 0,57–0,76) vs.46,5%(IC95%,0,36–0,57) et 63,7%(IC95%,0,52–0,74) vs.37,2% (IC95 %, 0,24–0,52) (p=.001). La survie

globale (60% dans chaque bras), la survie sans maladie et le contrôle locorégional n'étaient pas statistiquement augmentés dans le bras TPF. Il y avait statistiquement moins de toxicité tardive de grade 3-4 dans le bras TPF par rapport au bras PF (9,3 % vs. 17,1 %, g-test, p=.038).

1.2.2.6 *Utilisation de la thérapie ciblée en préservation laryngée*

Bonner et son équipe ont démontré la supériorité de l'utilisation concomitante de la radiothérapie associée à du cetuximab (anti-EGFR) à la radiothérapie seule dans le traitement des cancers ORL de stades avancés (123,124). La radiothérapie potentialisée par cetuximab apparait supérieure à la radiothérapie seule dans le recueil rétrospectif de Bonner sur la préservation laryngée (125)

Dans l'essai de phase II TREMPLIN, les patients atteints de cancers de stade III et IV du larynx/hypopharynx recevaient une chimiothérapie d'induction par TPF (selon même protocole que dans GORTEC-2001-01), les bons répondeurs (>50% de réponse) recevaient une radiothérapie potentialisée soit par du cisplatine (100 mg/m2 par jour à J1, J22 et J43) soit du cetuximab (400 mg/m2 en dose de charge puis 250 mg/m2 hebdomadaire). Avec un suivi moyen de 32 mois, les résultats n'ont pas relevé de bénéfice en faveur d'un des deux bras, préservation fonction laryngée à 18 mois ou au décès : 52 patients (86 %) bras cisplatine et 46 patients (82 %) bras cetuximab, et respectivement une survie globale de 85 % and 86 %(5,126). La seule différence notable était la compliance du traitement : 43% des patients du bras radiothérapie-cisplatine ont reçu le traitement complet (toxicité rénale principalement) alors que 71% des patients du bras radiothérapie-cetuximab ont reçu le traitement complet (principalement une toxicité cutanée).

1.2.2.7 *Les essais en cours*

Le GORTEC a lancé un nouvel essai : SALTORL. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx classé T2 ou T3, N0-N2c résécables, éligibles en cas de traitement chirurgical pour une (pharyngo)laryngectomie totale. L'objectif principal est la survie à 2 ans avec préservation de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne (endpoint fonctionnel avec questionnaires et vidéoscopie de la déglutition).

Comparaison des bras standards : celui de l'essai GORTEC 2000-01 avec 3 cycles de TPF suivi en cas de réponse objective (>50%) d'une RTE exclusive versus celui du RTOG 91-11 avec RCC associant cisplatine 100 mg/m2 toutes les trois semaines pour trois cycles. Il devra inclure 440 patients en quatre ans et cette étude est en cours de réalisation (117 patients inclus en juin 2018).(127)

1.3 Traitement des aires ganglionnaires cervicales dans le cancer du larynx

1.3.1 Localisations des métastases ganglionnaires en fonction de la localisation laryngée

1.3.1.1 *Lésions sus-glottiques*

Il n'y a pas de véritable latéralisation du réseau lymphatique sus-glottique. Tout carcinome du vestibule peut métastaser des deux côtés. L'incidence d'une métastase occulte d'un carcinome sus-glottique dépend du statut tumoral. L'incidence varie de 5 à 25% des cas pour une tumeur T1, 30 à 70% pour une tumeur T2 ou T3 (128). Les niveaux ganglionnaires préférentiellement atteints sont les niveaux II, III, IV. Dans cette dernière série pour 25% des cas, l'atteinte ganglionnaire métastatique d'un carcinome vestibulaire était bilatérale. Les carcinomes de la margelle laryngée ont plus souvent des métastases ganglionnaires que les carcinomes infra-hyoïdiens. Un carcinome de la margelle laryngée latérale a une diffusion lymphatique similaire à celle d'un carcinome du sinus piriforme. Les secteurs II et III sont préférentiellement atteints.

1.3.1.2 *Lésions glottiques*

L'incidence est moindre que pour les carcinomes sus-glottiques, variant suivant le stade tumoral, moins de 5% pour une tumeur T1, entre 5 et 10% pour une tumeur T2 (129). Les niveaux ganglionnaires préférentiellement atteints sont les niveaux II, III, IV, beaucoup plus rarement les niveaux I et V. Les tumeurs de topographie antérieure peuvent se propager aux ganglions prélaryngotrachéaux, avec une incidence estimée à moins de 10% (130).

1.3.1.3 *Lésions sub-glottiques*

L'incidence totale des adénopathies cervicales métastatiques des carcinomes subglottiques ne semble pas excéder 20%. En revanche, l'incidence des ganglions para-trachéaux est plus élevée, de l'ordre de

50 à 65%, et celle des sites médiastinaux supérieurs est de 46% (131), expliquant le mauvais pronostic de ces tumeurs et l'importance du traitement des adénopathies para-trachéales

1.3.2 Indications dans le cancer du larynx

L'indication du traitement des aires ganglionnaires qu'il soit chirurgical ou radiothérapique a pour objectif de réduire l'incidence des récidives ganglionnaires, ainsi que des métastases à distance. Le traitement prophylactique ganglionnaire peut être réalisé par chirurgie ou radiothérapie. Aucune différence n'a été retrouvée sur le traitement prophylactique des cous N0 qu'il soit opéré ou irradié dans les cancers des VADS (132).

Selon les recommandations de prise en charge des cancers ORL et des VADS , en dehors des localisations T1a et T1b, toutes les localisations nécessitent une prise en charge ganglionnaire prophylactique des aires II, III, IV (71). Le risque de métastase ganglionnaire dans le territoire IIb est inférieur à 2% tous sites ORL confondus et inférieur à 0,4% dans les cancers du larynx (133). Une limitation du geste cervical sur les aires IIa et III a été proposé par Ferlito et al. dans la prise en charge des lésions glottiques et susglottiques laryngées classées N0 (134). Cependant un curage cervical bilatéral est nécessaire si la lésion susglottique est bilatérale ou se trouve proche de la ligne médiane (135).

1.3.3 Quel curage ganglionnaire cervical ?

L'évidement ganglionnaire cervical est la procédure chirurgicale par laquelle on réalise l'exérèse du contenu fibroadipeux du cou pour le traitement des métastases ganglionnaires. Il est couramment utilisé dans le traitement des cancers des (VADS). L'impact négatif sur le pronostic de l'envahissement ganglionnaire dans les carcinomes épidermoïdes des VADS est statué de longue date. En 1837, John Collins Warren a réalisé la première tentative connue à ce jour d'exérèse chirurgicale d'une métastase cervicale en réalisant une adénectomie (136). Sir Henry Trentham Butlin, en 1885, proposait l'exérèse systématique des lymphatiques cervicaux dans la prise en charge des cancers de la langue (137). Il s'agit là de la première évocation d'un curage prophylactique. En 1898, Butlin recommande que tous

les cancers de la langue soient considérés métastatiques au niveau cervical. Il proposait alors deux prises en charge : le retrait systématique des aires ganglionnaires cervicales associé à l'exérèse tumorale, ou bien le retrait secondairement à la moindre apparition d'adénopathies. L'envahissement ganglionnaire reste actuellement l'indicateur pronostique de survie le plus significatif : la présence de métastases dans les ganglions lymphatiques réduit la survie à cinq ans de 50 % et la rupture capsulaire réduit encore la survie à cinq ans de 50 % (138,139). Elle est également associée à une augmentation considérable des échecs du traitement au niveau locorégional et des métastases à distance. La qualité du traitement des aires ganglionnaires est donc essentielle.

- Le curage radical

George Crile a décrit le curage cervical radical en bloc sur 121 patients en 1905. Il proposait aussi la conservation du nerf spinal en absence de tumeur au contact (140). Une cinquantaine d'années plus tard, Hayes Martin a largement contribué à la diffusion du curage radical pour la prise en charge ganglionnaire cervicale (136). En 1951, il publie une série de 1450 évidements radicaux. Martin et son équipe étaient partisans d'un évidement radical, et condamnaient fermement les techniques d'évidements modifiés qui selon eux ne permettaient pas un contrôle cervical suffisant.

- Le curage fonctionnel

Suarez et al. ont développé une nouvelle approche chirurgicale du curage ganglionnaire (136). Ils préservaient le sterno-cléido-mastoïdien, le muscle omohyoïdien, la glande sub-mandibulaire, la veine jugulaire interne et parfois le nerf accessoire. Il publie avec son équipe, en 1984, une série de 1200 évidements fonctionnels réalisés chez 843 patients entre 1961 et 1979 (141). En comparant leur série à une série préexistante de CG radicaux, ils retrouvent le même taux de récidive pour les évidements radicaux ou fonctionnels dans les curages thérapeutiques sur les cous N+. Pour Gavilan et al., le curage fonctionnel correspondait au retrait des aires ganglionnaires en suivant les différents fascias cervicaux (142). La présence de ces aponévroses empêche la diffusion des cellules tumorales d'un compartiment à l'autre, protégeant ainsi les structures sous-jacentes et ainsi permettre de les conserver. Le curage

fonctionnel n'a pas eu un grand impact dans les pays Anglo-Saxons où il était considéré comme un équivalent du curage radical modifié, alors qu'il s'agit d'un concept chirurgical différent (143).

- Le curage sélectif

Face à cette approche chirurgicale de curage fonctionnel qui se développait en Europe, les chirurgiens Nord-Américains ont mis au point le concept de curage sélectif à la fin des années 60 (144). Les chirurgiens du MD Anderson Hospital de Houston au Texas proposaitent de retirer de manière sélective les groupes ganglionnaires cervicaux les plus à risque d'envahissement métastatique. Ces groupes ganglionnaires à risque étant déterminés selon les séries historiques de métastases cervicales en fonction de la localisation anatomique du primitif (145). Cette technique d'évidement précise n'emportant que quelques aires ganglionnaires permettait de conserver un contrôle locorégional satisfaisant en diminuant la morbidité du geste opératoire.

- Curages ganglionnaires en situation de rattrapage

Les données de la littérature rapportent la faisabilité des curages ganglionnaires sélectifs après (chimio)radiothérapie (146,147). L'intérêt oncologique de sa réalisation à titre systématique lors d'une chirurgie de rattrapage est lui très discuté (16,148). Dans le cadre d'une chirurgie de rattrapage laryngée type LTR associée à un geste ganglionnaire, classiquement un curage ganglionnaire type évidement sélectif des aires II, III et IV est proposé et ceci de manière bilatérale. (71)

1.3.4 Morbidité des curages ganglionnaires

Les complications des évidements cervicaux sont peu fréquentes dans les mains de chirurgiens expérimentés. La connaissance des complications classiques et rares permet non seulement d'informer les patients en pré-opératoire mais aussi de prendre les mesures permettant d'éviter leur survenue.

1.3.4.1 *Complications de cicatrisation*

Le risque d'infection des cicatrices est plus fréquent lorsque le CG est associé à des procédures sur les VADS, avec le risque de fistules (orostomes ou pharyngostomes) qui en résulte. La cause la plus

fréquente d'infection locale après le CG qui n'est pas associée à un geste sur les VADS associé est représentée par la formation d'un sérome ou d'un hématome. De nombreux facteurs de risque de troubles de la cicatrisation ont été rapportés dans une revue de la littérature récente (149). Ils rapportaient les risques, selon le type de chirurgie (les chirurgies propres contaminées des VADS, la nécessité d'une trachéotomie, la reconstruction par un lambeau ostéo-cutané), les facteurs dépendants de la chirurgie (la durée, le volume de la perte sanguine, la nécessité de reprises chirurgicales et les révisions de microchirurgie), les facteurs médicaux (le score ASA, l'âge avancé, le diabète et l'obésité). Le fait d'avoir été traité antérieurement par radiothérapie ou chirurgie cervicale était un facteur de risque à part entière. De nombreux facteurs de risque contrôlables étaient rapportés également: l'hypothyroïdie, l'état nutritionnel défavorable avec hypoalbuminémie, le tabagisme actif. L'utilisation d'une antibioprophylaxie systématique lors d'un CG sans chirurgie des VADS associé n'avait pas démontré de diminution des complications de cicatrisation.

1.3.4.2 *Complications vasculaires*

- Veineuses :

Calearo et Teatini (150) ont rapporté la prévalence de la rupture de la veine jugulaire interne (VJI) qui était de 0,8% après un curage fonctionnel. Plusieurs études ont confirmé que la thrombose de la VJI pouvait survenir jusqu'à 30% des patients une semaine après un CG cervical radical modifié, avec une reperméabilisation dans les 3 mois entre 60 et 80% (151,152).

- Artériels :

La rupture peropératoire de l'artère carotide commune ou interne est extrêmement rare, mais potentiellement mortelle. Les ruptures carotidiennes post-opératoires sont relativement plus fréquentes, une complication qui peut survenir même quelques semaines après la chirurgie. On rapporte une prévalence allant jusqu'à 3 à 4% dans les études les plus anciennes et une réduction de 0 à 1,2% dans les études plus récentes (153).

1.3.4.3 *Complications lymphatiques*

La prévalence des lésions du canal thoracique au cours du curage de l'aire IV, est rapportée dans environ 1,5% des curages fonctionnels (150,154) et dans 1 à 3% des curages radicaux (155). Environ 75% se produisent du côté gauche du cou (156). Les antécédents de RTE sont un facteur de risque, cela rend difficile l'identification des vaisseaux lymphatiques et fragilise leurs parois lors de la dissection chirurgicale. Certaines variantes anatomiques sont également à connaitre (canal thoracique plus cranial ou plusieurs terminaisons).

1.3.4.4 *Complications nerveuses*

- Rameau mentonnier du nerf facial :

Cabra et ses collaborateurs ont indiqué que la prévalence de la paralysie de la branche marginale du nerf crânien VII était de 2,6% chez les patients subissant un CG fonctionnel (154). D'autres ont signalé des prévalences plus importantes de paralysies temporaires et permanentes atteignant 29% et 16%, respectivement (157).

- Nerf vague :

Des lésions de ce nerf peuvent accidentellement se produire, en particulier lors de CG radicaux lorsqu'il faut lier la VJI (153).

- Nerf spinal

La séquelle fonctionnelle la plus fréquente des CG est sans aucun doute une altération de la fonction de l'épaule à la suite de la section du nerf spinal et de la dénervation qui s'ensuit du muscle trapèze supérieur. Nahum et al ont défini le « syndrome de l'épaule » afin de décrire un tableau clinique constitué de : douleurs (pouvant irradier de la région cervicale à la face), d'abduction limitée de l'épaule et du membre supérieur, de raideur du cou, et de déformations anatomiques telles que l'affaissement et la protraction des scapulaires (158). Une revue de la littérature a mis en évidence des symptômes du syndrome de l'épaule chez 18 à 77% des patients après CG fonctionnels et chez 29 à 39% de ceux traités par CG radicaux (159). Cela peut s'expliquer par les traumatismes mineurs

iatrogènes subis par le nerf (traction, squelettisation et dévascularisation entraînant une démyélinisation segmentaire, une neurapraxie voire un axonotmesis). Le nerf est plus à même de souffrir, tout en étant préservé anatomiquement, lors de la dissection des aires cervicales IIB et VA. La section accidentelle du nerf pendant le CG n'entraînant pas le sacrifice du nerf pour des raisons oncologiques a une incidence de 1,7% dans une grande série européenne (160).

- Nerf hypoglosse

Dans leur série de CG fonctionnels, Cabra et al. ont constaté une prévalence de lésion nerveuse unilatérale de 1,69%, (154) tandis que Calearo et Teatini (150) ont décrit une prévalence de 0,4%. Il s'agit donc d'un événement rare, principalement lié à la présence de métastases ganglionnaires des aires IB et IIA.

- Chaine sympathique cervicale

Les travaux de Cabra et ceux de Calearo ont rapporté un taux de lésion de la chaîne sympathique cervicale respectivement chez 0,78% et 0,8% (150,154).

- Racines cervicales, plexus brachial et nerf phrénique

La section des racines C2-C3-C4 en ne conservant que le nerf phrénique est courante tant dans le CG radical que fonctionnel (150). La possibilité de léser les racines nerveuses du plexus brachial est extrêmement rare et limitée aux CG radicaux. Dans une cohorte de 350 CG quatre cas ont été décrits avec une même variante anatomique (un trajet de C5 dans le tissu graisseux sus claviculaire) (161).

La prévalence des lésions nerveuses phréniques est significativement plus élevée (environ 10 à 11%) dans les séries ne comprenant que des CG radicaux, par rapport à celles avec des CG fonctionnels, où elle varie de 0 à 1% (150). Cette complication est le plus souvent asymptomatique (162).

1.4 Prise en charge des échecs de préservation laryngée dans le cancer du larynx

1.4.1 Quelles options de traitement à visée curative de la maladie locale?

1.4.1.1 *Ré-irradiation*

La ré-irradiation est une option validée en situation de récidive chez les patients déjà traités par radiothérapie. La dose délivrée lors d'une irradiation est définitive et cumulative. Par ailleurs, la dose totale pouvant être délivrée aux différents organes critiques de voisinage est limitée et ne doit pas être dépassée sous peine de graves conséquences (rupture carotidienne par exemple (163). La dose à délivrer à la tumeur en place est variable mais une dose d'au moins 60 Gy semble nécessaire. Ainsi, la ré-irradiation n'est pas toujours une option possible. En 1996, Haraf et al. montraient la faisabilité d'une telle prise en charge à visée curative, à condition de délivrer une dose supérieure à 58 Gy. Le taux de survie globale à 2 ans était de 35% pour les patients ayant reçu plus de 58 Gy contre 8% pour ceux ayant reçu moins de 58 Gy (164). Il n'existe pas de consensus sur la technique à utiliser en ré-irradiation : exclusive ou potentialisée, ni sur le fractionnement de cette dernière. La ré-irradiation exclusive, toutes localisations ORL confondues, permet d'obtenir un contrôle locorégional à 5 ans variant pour les récidives et les secondes localisations respectivement de 27% et 60% et une survie globale à 5 ans variant de 17% à 37% (165). Une étude de l'Institut Gustave Roussy menée sur 169 patients et associant des réirradiations exclusives et des protocoles de ré-irradiations potentialisées rapportait une survie globale de 21% à 2 ans et 9% à 5 ans, avec des toxicités aiguës et retardées non négligeables, dont cinq ruptures carotidiennes (166). Enfin, la ré-irradiation peut être proposée après la chirurgie de rattrapage. Ainsi, Janot et al. montraient que la ré-irradiation potentialisée par hydroxy-urée et 5 fluoro-uracile (protocole de Vokes) apportait une amélioration de la survie sans récidive, sans amélioration de la survie globale, mais au prix d'une augmentation des effets secondaires (40% des patients du groupe ré-irradiation avaient à 5 ans des toxicités de grade 3 et 4 contre 10% dans le groupe surveillance simple (167). Les comorbidités générales comme la dénutrition et le dysfonctionnement d'organe préexistant (trachéotomie ou alimentation entérale par sonde naso-gastrique) font partie des facteurs pronostiques péjoratifs pour les patients candidats à une ré-irradiation (168). Dans un

travail multicentrique regroupant 412 patients traités par ré-irradiation associée à de la chimiothérapie, Ward et al. isolaient trois groupes de pronostics différents (169). Celui de meilleur pronostic (survie globale à 2ans : 70%) comprenait les patients à plus de deux ans de la radiothérapie initiale qui pouvaient bénéficier d'une chirurgie de rattrapage avant la ré-irradiation. Le groupe le plus péjoratif (survie globale à 2ans :22%) comprenait les patients avec une dysfonction d'organe à moins de deux ans de la radiothérapie initiale. Le nombre de patients atteints de cancer du larynx dans ces séries était faible et aucune étude n'a à ce jour abordé spécifiquement la problématique de la ré-irradiation des cancers laryngés.

1.4.1.2 *Chirurgie de rattrapage*

Nous entendons par chirurgie de rattrapage en cancérologie des VADS, toute chirurgie d'une rechute ou d'une seconde localisation en terrain déjà irradié. La chirurgie reste le traitement curatif de référence pour ces patients, chez qui la ré-irradiation est souvent impossible. La chirurgie en terrain irradié est techniquement complexe du fait de dissections compliquées dans des tissus fragilisés. La cicatrisation est souvent délicate au sein de tissus à la vascularisation et l'oxygénation diminuées par l'irradiation et l'athérosclérose souvent présente chez ces patients éthylo-tabagiques.

Les taux de contrôles locaux par la radiothérapie dans les carcinomes laryngés T1-T2 varient de 67% à 93% et diminuent progressivement en fonction du stade croissant (170–172). Les contrôles locaux à 3, 5 et 10 ans pour les lésions T1 glottiques traitées par RTE étaient respectivement de 86%, 84% et 83% et pour les lésions T2 glottiques respectivement de 73% ,73% et 70% dans une série Italienne de 1087 patients (173,174). Le contrôle local semblait moins favorable par la RTE dans les localisations susglottiques avec un taux d'échecs variant de 30% à 45% pour T1-T2 supraglottiques (132,175). Les taux de récidives locorégionales des cancers du larynx de stades évolués traités par protocole de préservation d'organe restent élevés et varient de 30 à 66% dans la littérature (13,176–180) La chirurgie de rattrapage de ces récidives tend à produire des résultats oncologiques et fonctionnels favorables comparativement aux autres sous-localisations de la tête et du cou. Une méta-analyse de

Goodwin et de ses collègues a comparé l'expérience acquise en matière de chirurgie de rattrapage pour diverses localisations de la tête et du cou, notamment le larynx, la cavité buccale et le pharynx. Cette analyse a démontré que le larynx se prêtait plus favorablement à la chirurgie de rattrapage que la cavité buccale ou le pharynx avec des taux de survie globale à cinq ans de 48% dans le larynx, contre 43% et 26% respectivement dans cavité buccale et celle du pharynx (181). La survie sans maladie sur deux ans était de 76% dans le larynx, comparée à 36% dans la cavité buccale et à 25% dans le pharynx. Pour les stades plus évolués à la récidive au niveau du larynx (stade III/IV), la survie globale à cinq ans chutait à 37% après chirurgie de rattrapage et la survie sans maladie à 51% à deux ans. Des conclusions similaires ont été rapportées par Matoscevic et al., la survie globale à 5ans était de 49% chez les patients bénéficiant d'une chirurgie de rattrapage pour une récidive laryngée, contre 35% pour la cavité buccale, 33% pour l'oropharynx et 17% pour les localisations hypopharyngées (182). Les auteurs ont également rapporté que les stades précoces (T1-T2) étaient associés à de meilleurs résultats oncologiques que les stades localement évolués (T3-T4). Concernant l'atteinte régionale, les patients atteints d'une récidive laryngée avec un ganglion cervical envahi lors de la chirurgie de rattrapage avaient une survie réduite (105,2 mois contre 137 mois chez les patients N0). Ces séries suggèrent que les patients atteints d'un cancer du larynx récidivant suite à un échec du traitement initial de préservation d'organe sont susceptibles de pouvoir bénéficier d'une chirurgie de rattrapage efficace.

1.4.1.2.1 Chirurgie de préservation laryngée en situation de rattrapage

La chirurgie de rattrapage des cancers laryngés ne se limite pas au traitement radical qu'est la laryngectomie totale, des chirurgies partielles par voies externes ou transorales sont également réalisables avec des résultats oncologiques et fonctionnels satisfaisants.

- Voie externe :

Certaines équipes ont utilisé les techniques des laryngectomies partielles supracricoïdiennes avec soit cricohyoïdoépiglottopexie soit cricohyoïdopexie pour le traitement des récidives glottiques ou supraglottiques après échec de radiothérapie ou radiochimiothérapie(183–185). Deux méta-analyses

rapportaient des résultats oncologiques favorables dans ces indications de rattrapage: survie globale et survie sans récidive à 5 ans respectivement de 80% et 89.5% ainsi qu'un taux de préservation laryngée à 5 ans de 83% (186,187). Ces deux types de chirurgies partielles peuvent être considérées comme de réelles alternatives à la laryngectomie totale mais dans des cas sélectionnés pris en charge par des équipes expérimentées. Le nombre de patients éligibles à ces procédures chirurgicales au moment de la récidive reste faible, moins de 30% d'après Holsinger, il s'agit des récidives classées T1 ou T2 (188).

- Voie endoscopique :

La résection endoscopique laser en rattrapage d'un échec de radiothérapie est réalisable et présente des résultats oncologiques satisfaisants, 87% de contrôle local à 3 ans dans la série de Puxeddu (79). Il s'agissait de récidives locales limitées de stade T1-T2 dans les travaux de Piazza, avec un taux de préservation laryngée à 5 ans de 40% (80). En 2008, Grant et al. ont rapporté les résultats de chirurgies endoscopiques laryngées en situation de rattrapage dans une étude prospective (189). Cent quatorze patients atteints d'un carcinome épidermoïde du larynx ou du pharynx préalablement traités par radiothérapie ont subi une procédure endoscopique. Quatre-vingt-onze (80%) patients présentaient des tumeurs récurrentes, tandis que 23 (20%) patients avaient une seconde maladie dans un contexte post-radique. Le recul minimum était de 1 an (médiane 3 ans). Dans l'ensemble, les estimations des contrôles locaux et locorégionaux à 3 ans étaient de 70 et 67%, respectivement, et les estimations de la survie à 3 ans et de la survie sans maladie, de 62 et 64%, respectivement. Les auteurs ont conclu que la chirurgie endoscopique en situation de rattrapage offrait aux patients une alternative intéressante au traitement chirurgical de rattrapage radical.

- Voie transorale robot-assistée :

Des laryngectomies partielles (principalement des laryngectomies partielles supraglottiques) robot assistées sont également réalisables en situation de rattrapage avec des résultats fonctionnels et oncologiques satisfaisants(88,190).

1.4.1.2.2 Chirurgie radicale en situation de rattrapage : la laryngectomie totale

Dans la majorité des cas, lors d'une poursuite évolutive ou d'une récidive laryngée après échec d'un traitement médical, la chirurgie de rattrapage consiste en une chirurgie radicale de type laryngectomie totale.

- Dans les essais historiques :

Dans l'étude précepte des Vétérans, sur les 166 patients du groupe CT-RC, 36% ont subi une LTR, tandis que 29% des patients ont subi une LT soit avant le début de la RTE, soit dans les trois mois suivant son achèvement (1). Notamment, dans le cas des cancers T4, 56% des patients du groupe CT-RT ont nécessité une LTR. Dans l'essai RTOG 91-11, 25% de l'ensemble des patients ont eu besoin d'une LTR (191). A 5 ans seulement 16% des patients du groupe RCC ont nécessité une LTR, contre respectivement 28% et 31% des groupes CT-RT et RTE. Une seconde évaluation à 10 ans a rapporté des taux de préservation laryngée de 83%,67% et 64% respectivement dans les groupes RCC, CT-RT et RTE(110). Les patients ayant subi une LTR ont été pour 80% d'entre eux opérés au cours des deux premières années (84 en 1ère année et 35 en 2ème année). Il y avait aussi dans cette cohorte neuf patients ayant nécessité une LT secondaire à des dysfonctionnements laryngés majeurs. En terme de préservation laryngée, la RCC a entraîné une réduction relative de 54% du risque de LTR par rapport à la RTE (HR, 0,46; IC à 95%, 0,30 à 0,71; p<0,001) et une réduction de 42% par rapport au bras CT-RT (HR, 0,58; 95% IC, 0,37 à 0 0,89; p<0,005). Il est important de souligner que les patients qui ont subi une LTR avaient une survie plus médiocre que leurs homologues ayant répondu efficacement à un des bras de traitement initial (p <0,001, HR 1,9). La survie globale à deux ans chez les patients nécessitant une LTR était de 69% dans le bras CT-RT, de 71% dans le bras RCC et de 76% dans le bras RTE sans différence significative entre ces bras. (11). Dans l'essai GORTEC 2000-01, après CT-RT pour la préservation du larynx, 25 patients (17%) ont nécessité une LTR (13 patients dans le groupe TPF et 12 dans le groupe PF), dont 7 (5 et 2 dans les groupes TPF et PF, respectivement) qui ont été considérés en réponse complète après la CT d'induction (192). Les données de survie de ces patients en échec de préservation laryngée n'étaient pas rapportées par les auteurs. Les taux de préservation du larynx à

cinq et à dix ans (193) étaient respectivement dans le bras TPF et PF de 74,0% (IC à 95% = 0,64 à 0,82) contre 58,1% (IC à 95% = 0,47 à 0,68) et 70,3% (IC à 95% = 0,58 à 0,8) vs 46,5% (IC à 95% = 0,31 à 0,63; P = 0,01). L'environnement hautement contrôlé de ces essais, associé à l'importance du diagnostic précoce des récidives pouvant bénéficier d'une chirurgie de rattrapage sont des éléments qui permettent d'expliquer les résultats favorables de ces travaux.

- Données de survie dans la littérature :

La plus grande analyse institutionnelle menée à ce jour est celle de Birkeland et al. qui a rapporté une cohorte de 244 patients bénéficiant d'une LTR pour un carcinome épidermoïde laryngé récurrent et/ou persistant après une RTE (139 patients, 57%) ou une RCC (105 patients, 43%) (180). Dans cette cohorte, 6% avaient une maladie récurrente T1, tandis que 40%, 27% et 28% avaient des récidives T2, T3 et T4, respectivement. La récidive était glottique pour 56% des patients, tandis que 44% ont récidivé dans la région susglottique. Au total, la survie globale à cinq ans était de 49%, avec une survie sans maladie de 58% à cinq ans. Une autre étude rétrospective monocentrique sur une période de vingt ans a rapporté les résultats de 218 patients ayant subi une LTR pour une maladie persistante ou récurrente après une préservation d'organe initiale a montré des résultats comparables avec des taux de survie globale et de contrôle de la maladie à cinq ans de 57% et 65% respectivement (179). Parmi les 218 patients atteints de carcinome épidermoïde laryngé récidivant, la majorité (160, 73%) ont été initialement traités avec de la RTE tandis que 66 (27%) ont reçu une RCC. Les patients ont été stratifiés en deux groupes distincts: LTR pour récidive précoce (moins de 2 ans depuis le traitement initial; n = 150) et récidive tardive (plus de 2 ans après la fin du traitement initial; n = 68). Les patients présentant un intervalle sans maladie inférieur à deux ans après le traitement initial étaient plus susceptibles de développer une récidive (p = 0,001) et de déceder de la maladie (p = 0,032) après la LTR. Il a également été constaté que l'intervalle sans maladie suivant la RTE avait un impact sur le contrôle de la maladie (p <0,001) avec un taux de contrôle de la maladie à cinq ans de 92% pour un intervalle sans maladie supérieur à cinq ans, contre 60% pour les patients avec un intervalle sans maladie de moins de deux

ans. Cette série a révélé qu'un délai de récurrence plus court (moins de deux ans après le traitement initial) semble être associé à des résultats plus médiocres après la laryngectomie de rattrapage.

Bien que les taux de contrôle après chirurgie de rattrapage soient favorables, une proportion de patients développera des récidives locorégionales malgré la chirurgie. Des séries ont rapporté un taux de récidive locale après LTR allant de 17 à 30% à 5 ans (13,179,194). Des conclusions similaires ont été observées par Matoscevic et al. où 26 patients sur 61 (43%) présentaient une seconde récidive après une LTR, 10 patients développant une troisième récidive. Sur les 61 patients bénéficiant d'une chirurgie de rattrapage, 16 (26%) ont développé une métastase à distance, le poumon étant le site le plus fréquemment atteint.

1.4.1.2.3 Facteurs influents sur la survie après LT de rattrapages

- Impact du traitement initial :

Deux séries distinctes de Vann der Putten et al. ont mis en évidence des différences entre les schémas thérapeutiques initiaux sur les résultats de survie après une LTR. Dans la première, 120 patients avaient bénéficié d'une LTR (13). La grande majorité (114 sur 120, 95%) des patients de cette cohorte avaient été traités par RTE, les patients restants avaient été traités par RCC (5%). Cette population comprenait majoritairement des stades précoces (20% de tumeurs T1, 48% de T2, 19% de T3 et 13% de T4). Au niveau de l'extension régionale 104 patients sur 114 (87%) avaient une maladie N0 à la prise en charge initiale. La survie spécifique de la maladie à cinq ans était de 58%, avec un taux de contrôle local, régional et à distance respectivement de 70 %, 79% et 86%. Dans une seconde étude rétrospective publiée par le même auteur, les 60 patients en échec local de traitement étaient atteints d'un cancer du larynx de stade plus évolué lors de la prise en charge initiale, avec 30 patients classés T3 et 27 classés T4 (195). Pour les 15 patients opérés d'une LTR, le taux de contrôle sans maladie à cinq ans était de 35%, le taux de survie globale de 27% et le taux de survie spécifique à 35%. A titre informatif, pour les 38 patients n'ayant pas bénéficié d'une chirurgie de rattrapage pour des raisons médicales ou d'extension tumorale, la survie médiane était de 12 mois. Les différences de survie constatées dans ces études entre ceux traités par radiothérapie et radiochimiothérapie proviennent probablement

d'un biais de sélection. Les patients recevant une radiochimiothérapie initiale ont des maladies locales initialement plus avancées que ceux recevant une radiothérapie seule. Pour comparer sans biais l'impact des deux modalités de traitement initial sur les résultats de la chirurgie de rattrapage, il faut analyser les données des études randomisées. Les patients inclus dans l'étude RTOG 91-11 avaient des cancers laryngés (glottiques et sus-glottiques) majoritairement T3 à l'inclusion. Des 129 patients nécessitant une LTR dans la surveillance, 31% avaient reçu de la RTE, 28% de la CT-RT et 16% de RCC (11). Le contrôle locorégional à 5ans de la LTR était de 74% pour le groupe RCC et CT-RT contre 90% pour le groupe radiothérapie seule. A deux ans il n'y avait pas de différence significative entre les différents traitements initiaux et la survie globale après la LTR : 69% CT-RT, 71% RCCT et 76% RTE (p>0,73).

- Autres facteurs :

Dans le travail de Birkeland et al. une analyse multivariée a permis d'identifier les variables pronostiques influentes sur la survie globale : présence de comorbidités sévères en préopératoire (HR 3,76) déterminée par l'indice de comorbidité adulte (ACE-27) et un envahissement ganglionnaire à la récidive (HR 2,91). Des travaux plus récents ont analysé une série importante de 147 patients opérés d'une LTR après RTE seule ou RCC , et ont mis en évidence trois facteurs influant négativement sur la survie globale : le stade tumoral initial localement avancé , et deux critères histologiques : les carcinomes à cellules fusiformes et la présence d'emboles vasculaires (194). L'envahissement ganglionnaire et la présence de comorbidités n'ont pas eu d'impact significatif sur les résultats contrairement aux travaux précédents. Dans sa série de 22 LT de rattrapage Ganly a retrouvé un effet de l'âge à la récurrence sur la survie spécifique de la maladie pour des tumeurs laryngées glottiques T1 à T2 après échec de la RTE. La survie spécifique à 5ans était de 94% pour les patients de 60 ans et moins et de 52% pour ceux de plus de 60 ans (p = 0,01). L'impact du tabagisme et de la consommation d'alcool sont des facteurs pronostiques indépendants qui ont été bien décrits dans les cancers ORL(53,196,197). Une de ces études a montré que le maintien du tabagisme pendant la radiothérapie réduisait les taux de réponse et de survie avec un risque relatif documenté de 2,5 en la faveur des

patients qui s'abstiennent de fumer (196). Une interruption de la radiothérapie ou son arrêt prématuré sont des facteurs péjoratifs de survie. Une étude a rapporté chez des patients atteints de tumeurs du larynx ayant subi une interruption de la radiothérapie qu'il y avait un risque accru de décès de 68% (intervalle de confiance à 95%, de 41 à 200%) par rapport aux patients ne présentant aucune interruption (198). En général, il apparaît qu'un diagnostic précoce de la récidive, une gestion appropriée d'une possible extension ganglionnaire cervicale ainsi qu'une gestion des comorbidités des patients sont indispensables pour entreprendre une laryngectomie totale de rattrapage efficace.

1.4.1.2.4 Séquelles et résultats fonctionnels après LTR

1.4.1.2.4.1 Complications post-opératoires

Le taux global de complications post opératoires dans la littérature varie de 5 à 67% (199,200).

- Fistules pharyngo-cutanées ou pharyngostome :

C'est une complication grave, ayant pour conséquences des thérapeutiques médicamenteuses et chirurgicales lourdes, allongeant la durée d'hospitalisation, retardant la reprise alimentaire et majorant le coût de la chirurgie de rattrapage (201).Une revue systématique et une méta-analyse comprenant 50 études et portant sur 3292 patients ont rapporté un taux global de complications de 67,5% après LTR (199). La complication la plus fréquente était la fistule pharyngo-cutanées (28,9%). Les autres complications les plus courantes étaient: l'infection de la cicatrice (14,1% en moyenne, de 1,4 à 33,3%), la sténose du pharynx (14,3% en moyenne, de 2,3 à 43,9%), les saignements avec hématome et hémorragie (5,9% en moyenne, de 1,2 à 36,4%) et la dysphagie (18,6% en moyenne de 2,9 à 30,2%). Il ne ressortait pas de différence significative en terme de taux de complications post-opératoires en fonction du traitement initial (RTE seule ou ajout de chimiothérapie). Ces observations étaient confirmées par les travaux de Sayles (202). Une autre revue de la littérature a permis à partir de 2598 patients opérés d'une LT (primaire ou de rattrapage) de mettre en évidence les facteurs de risque de pharyngostome (200). En analyse multivariée le site tumoral et le stade avancé ($p < 0,01$), la présence d'une cardiopathie ($P = 0,01$), une hémoglobine postopératoire <12,5 g / L ($p < 0,01$) et des marges chirurgicales envahies ($P < 0,01$) ont été identifiés comme les facteurs de risque de

pharyngostome. La radiothérapie préalable était un facteur de risque indépendant de formation de pharyngostome, RR=0,62 (95% IC 0,46-0,84 p<0,01). Dans l'analyse multivariée de Rosko à propos de 182 LTR (203), les patients ayant développé une hypothyroïdie au cours de la période post-opératoire présentaient un risque de fistule 3,6 fois plus élevé (IC à 95%: 1,8 à 7,1, p = 0,0002). Les patients hypothyroïdiens présentaient un risque de nouvelle chirurgie 11 fois plus élevé (24,4% contre 5,4%) par rapport aux patients euthyroïdiens (IC à 95%: 2,6 à 49,9, p = 0,001). D'autres comorbidités générales ont été rapportées comme ayant une influence sur la survenue de pharyngostome : une hypoalbuminémie préopératoire, une insuffisance respiratoire ou hépatique chronique (204). Le délai de reprise alimentaire après la LTR ne semblait pas être un facteur influant sur le taux de pharyngostome post-opératoire, aucune association n'a été observée entre le moment de la reprise alimentaire orale et la survenue de pharyngostome (HR = 0,995; IC 0,98–1,01; p = 0,364) (205).Plusieurs solutions ont été proposées pour minimiser ces complications de cicatrisations et de pharyngostome après LTR: des techniques spécifiques de fermeture de la muqueuse pharyngée (206), utilisation d'un tube salivaire (207) ou d'une antibioprophylaxie (22,208) voire même d'une angiographie per-opératoire (209). Mais c'est surtout l'utilisation d'un lambeau de couverture lors de la réalisation d'une LTR qui a démontré son efficacité. Historiquement, le lambeau musculocutané de grand pectoral (LMGP) constituait une option de reconstruction fiable en raison de son volume, sa facilité de prélèvement et de sa polyvalence. Des études institutionnelles isolées indiquent des taux de réduction du risque absolu de pharyngostome de 18 à 22% lors de LTR associées à un LMGP (210,211). Une revue de la littérature datant de 2014 a confirmé ces résultats, à partir de 591 patients, le risque relatif de pharyngostome avec couverture par un lambeau était de 0,63 (IC à 95%: 0,47 à 0,85). Ce qui indique que les patients ayant subi une reconstruction par lambeaux ont réduit leur risque de pharyngostome d'un tiers (212). D'autre part, il est intéressant de noter que les patients ayant bénéficié d'un lambeau d'agrandissement pharyngé lors de la LTR présentent, de façon indirecte, un taux de pharyngostome réduit. Dans une cohorte de 37 patients avec LTR, 17 patients ont eu une reconstruction par lambeau libre, par rapport à 20 patients en fermeture primaire. Le taux de

pharyngostome dans le groupe lambeau libre était de 18% comparé à 50% avec la fermeture primaire (213). Plus récemment, une étude multi-institutionnelle de LTR a révélé une réduction significative du nombre de pharyngostome avec la reconstruction par lambeau libre (25% vs 34% avec la fermeture primaire) (201).

- Autres complications :

Parmis les autres complications après LTR, on peut citer un risque de décès avec un taux pouvant aller jusqu'à 7% dans certaines séries (214), des complications cardiovasculaires et respiratoires (215).

- Impact du délai entre la fin du traitement médical et la LTR :

L'impact du délai de récurrence sur la survenue de complications n'est pas bien défini. Plusieurs études ont rapporté une augmentation de l'incidence des complications avec un délai plus court entre la fin du traitement initial et la chirurgie de rattrapage (délai inférieur à 6mois ou 1an) (216,217), alors que d'autres n'ont pas observé d'association entre les délais et les taux de complications (218).

1.4.1.2.4.2 Réhabilitation vocale et déglutition après LTR

Un essai clinique prospectif de phase II incluant des patients atteints de cancers laryngés localement avancés a été mené par Fung et al. pour évaluer les différences en terme de voix et de déglutition entre les patients qui bénéficient d'une préservation d'organe réussie et ceux qui nécessitent une LTR (219). Des questionnaires standardisés et validés de mesure de la qualité de la vie liée à la voix (V-RQOL) et de l'échelle d'évaluation de l'état de la performance pour les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou (PSS-HN) étaient utilisés dans chaque groupe. Les patients avec un larynx intact avaient des scores VRQOL significativement plus élevés (p=0,02) que les patients laryngectomisés avec des scores moyens de 80,3 et 65,4, respectivement. La compréhension de la parole était meilleure chez les patients avec un larynx intact (p 0,001). La fonction de déglutition était elle aussi moins bonne chez les patients laryngectomisés, 88,9% des patients avec un larynx préservé avaient des apports oraux exclusifs contre 64,3% des laryngectomisés (p 0,09).

Dans ses travaux Von Putten et al. ont rapporté les résultats fonctionnels de leur série de 120 LTR (13). Dans l'année suivant la LTR, 87% des patients avaient une voix trachéo-oesophagienne, 9% utilisaient une voix œsophagienne, 1% un électrolarynx et 3% utilisaient un langage écrit. Dix-huit patients (16%) présentaient des troubles de la déglutition: 4% ne mangeait que liquide, 3% dépendaient de compléments nutritionnels oraux et 9% d'une alimentation entérale (sonde nasogastrique ou gastrostomie). Aucun gain ni perte de poids significatif ni modification de l'indice de masse corporelle (IMC) n'ont été observés 6 à 12 mois après l'opération (p = 0,057, IMC moyen + 1,5 après 6–12mois). Des résultats comparables étaient retrouvés dans la série de Sandulache et al. (179). Un total de 156 patients avait bénéficié de la pose d'un implant phonatoire (106 primaires lors de la LTR et 50 secondaires à distance). Après 5 ans de suivi, 120 patients utilisaient efficacement leur voix trachéo-oesophagienne (soit 77% des patients qui ont eu un implant), 1 une voix œsophagienne, 74 un électrolarynx et 19 un langage écrit ou signé. L'obtention d'une voix trachéo-oesophagienne au moyen d'un implant phonatoire après une LT primaire ou de rattrapage a un taux de réussite élevé (environ 80%). Cependant, les complications liées à la fistule trachéo-oesophagienne semblaient être plus fréquentes en situation de rattrapage d'après Starmer et al (220). L'incidence des fuites autour de la prothèse et la fréquence du changement de la prothèse étaient significativement plus élevées chez les patients opérés en rattrapage que ceux opérés en première intention.

Sandulache et ses collègues avec leur série 218 patients avec LTR, rapportaient un taux de dépendance à une gastrostomie de 20% à 5ans de la chirurgie(179). Cette dépendance était plus fréquente chez les patients ayant subi une reconstruction par lambeau libre au moment de la LTR (19 patients sur 42, 45%) par rapport à ceux avec une fermeture primaire ou un lambeau pédiculé régional (26 patients sur 176, 15%; p <0,05). Dans un travail multicentrique comportant 486 patients opérés d'une LTR, Chepeha et al. ont évalué les résultats vocaux et de déglutition à 12 mois de la chirurgie en fonction du mode de fermeture du pharynx (fermeture primaire, lambeau fascio-cutané ou musculo-cutané) (221). Concernant la fonction de déglutition, les scores les moins fonctionnels étaient 3,3 fois plus probables (IC à 95%: 1,8-6,3; P <0,01) avec une reconstruction musculo-cutanée que par fermeture

primaire et 2,2 fois plus probables (IC à 95%: 1,2-4,0; P = 0,03) avec reconstruction musculo-cutanée que fascio-cutanée. Concernant la voix, les faibles niveaux d'intelligibilité étaient 4,8 fois (IC 95% 2.1-10.6; P = .01) plus probables avec une reconstruction musculo-cutanée par rapport à une fermeture primaire et 2,2 fois plus probables (IC à 95%: 1,03-4,53; p = 0,01) avec une reconstruction musculo-cutanée que fascio-cutanée.

La revue de la littérature de Hasan et al. rapportait à partir de huit études un taux de sténose pharyngée de 14,3% après LTR (80 patients sur 560) variant de 2,3 à 43,9% dans les différentes études (199). Il s'agissait généralement d'une complication tardive comme la sténose du trachéostome. Cette dernière était rapportée chez 36 patients sur 206 (17,5%) à partir de trois études. Ce sont des complications qui exposent les patients au risque d'une nouvelle chirurgie (222).

1.4.2 Comment diagnostiquer l'échec de préservation ?

1.4.2.1 *Evaluation spécifique de la récurrence laryngée*

En différenciant les changements post-traitement des tumeurs récurrentes, le larynx et l'hypopharynx irradiés sont probablement les sites de tête et de cou les plus difficiles à évaluer. Une enquête rétrospective sur la pratique clinique concernant les procédures de diagnostic permettant de détecter un carcinome laryngé récurrent après une radiothérapie a été effectuée aux Pays-Bas (223). Les médecins de ces centres utilisaient préférentiellement la laryngoscopie directe sous anesthésie générale avec biopsies en cas de suspicion de récidive. A partir des résultats de 207 de ces procédures chez 131 patients suspectés d'avoir un carcinome laryngé récidivant après une radiothérapie, 70(53%) des 131 premières laryngoscopies directes étaient négatives. Cependant, 22 (31%) de ces biopsies se sont révélées faussement négatives au cours du suivi de 6 mois, confirmant la difficulté d'obtenir des biopsies représentatives. Chez onze autres patients (16%), la récidive a été prouvée plus de 6 mois après une première laryngoscopie négative, la majorité dans les douze mois. Au total 37 (28%) patients sont restés indemnes de maladie, mais pour parvenir à ce contrôle, ils ont subi 65 laryngoscopies « inutiles ». La laryngoscopie directe avait une sensibilité de 87% et une spécificité de 14% seulement.

Les signes et symptômes, tels que la dysphonie, la douleur, la dyspnée et la dysphagie, n'étaient ni très sensibles, ni spécifiques dans cette indication. Le rendement de la laryngoscopie directe dans la détection des carcinomes laryngés récurrents après traitement conservateur pourrait être amélioré par la sélection des patients sur la base de techniques d'imagerie modernes. On peut suivre alors le raisonnement suivant : si les résultats d'une technique d'imagerie fiable sont négatifs (c'est-à-dire que le risque de récidive de la tumeur est très faible = valeur prédictive négative élevée), une laryngoscopie directe sous anesthésie générale ne serait dans ce cas pas indiquée. Une telle stratégie suppose une sensibilité élevée du test diagnostic.

Les examens radiologiques morphologiques conventionnels (TDM et IRM) semblent être moins efficaces chez les patients traités par radiothérapie, en raison de changements tissulaires incluant des quantités variables de fibrose et d'œdème qui entraînent une faible spécificité (224,225). La distinction fiable entre le cancer et l'œdème, la fibrose d'irradiation ou la nécrose est difficile (226,227). Leur apport dans la surveillance est malgré tout indéniable et indispensable. Le scanner de suivi, après un traitement premier par radiothérapie, a permis de détecter environ 40% des échecs locaux plus tôt qu'avec l'examen clinique d'après Hermans et al (136) . Une revue systématique de la précision des tests d'imagerie dans le diagnostic du carcinome laryngé récurrent après radiothérapie a révélé l'absence de littérature sur ce sujet spécifique : aucune étude éligible sur la TDM et l'IRM et seulement huit articles pour la TEP-TDM. Les estimations combinées pour la sensibilité et la spécificité de la TEP-FDG étaient respectivement de 89% et 74% (229).

Une étude prospective sur la stratégie diagnostique devant une suspicion de maladie récurrente laryngée a été réalisée au Pays Bas (230). Dans une cohorte de 150 patients, après suspicion clinique, les patients étaient randomisés soit dans un bras « classique » de surveillance et bénéficiaient alors d'une laryngoscopie directe, le second groupe bénéficiait d'une TEP-FDG qui, si elle était jugée positive, était suivie d'une laryngoscopie directe. La récidive tumorale était similaire dans les deux groupes : 45 patients (30%) sur six mois. Chez 53 patients du bras classique (72%, IC à 95% : 60–81), des

laryngoscopies directes inutiles ont été pratiquées, par rapport à 22 patients dans le bras TEP-FDG première (29%, IC à 95%: 19–40) (p <0 0001). Les données de survie n'étaient pas différentes entre les groupes. Les auteurs ont conclu que pour ces patients présentant une suspicion de tumeur laryngée récurrente après la radiothérapie, la TEP-FDG en tant que premier examen diagnostic pouvait réduire de plus de 50% le recours à une laryngoscopie directe sans compromettre la qualité du traitement de rattrapage ultérieur. Certains auteurs rapportaient un intérêt pronostic des données de la TEP-FDG lors de l'évaluation d'une récurrence au niveau laryngé sur la survie globale et spécifique de ces patients (231). Les coûts moyens d'une stratégie diagnostique incluant une TEP-FDG devant la suspicion de récidive laryngée étaient inférieurs de 399 euros à une stratégie de laryngoscopie directe initiale selon Van Hooren (232). Nous sommes en attende des résultats d'une étude prospective multicentrique menée par l'Institut Gustave Roussy intitulée « Surveil'ORL » qui cherche à définir la place de la TEP-TDM dans la surveillance des cancers des VADS.

1.4.2.2 *Evaluation spécifique de la récurrence cervicale*

La décision de procéder à un curage ganglionnaire après une radiothérapie est clairement justifiée lorsque les patients présentent une maladie cervicale résiduelle ou récurrente avérée. Cependant, la distinction entre métastases résiduelles et séquelles de (chimio-)radiothérapie est complexe dans la plupart des cas, car l'induration et la fibrose post-traitement ne permettent pas une évaluation clinique précise. Des cellules tumorales viables ne sont retrouvées que dans 30 à 50% des échantillons des CG pratiqués de manière systématique après RCC (233). La difficulté d'évaluer les métastases cervicales persistantes ou récurrentes diminue l'efficacité d'une chirurgie de rattrapage (234).

Pour minimiser le nombre de CG évitables, des techniques de diagnostic plus fiables sont nécessaires. Pour la détection de métastases cervicales résiduelles ou récurrentes par TDM, des valeurs prédictives négatives de 94 à 97% ont été rapportées, avec une sensibilité satisfaisante (75 à 97%) mais avec une spécificité allant de 24% à 93% (25,235,236).

Certaines études rétrospectives sur l'utilisation de la TEP-FDG pour prédire la nécessité d'un curage ganglionnaire après radiothérapie ont été réalisées. Des valeurs prédictives négatives variant de 14% à 100% ont été retrouvées. La variable la plus importante semble être le délai entre la réalisation de la TEP-FDG et la fin du traitement. L'imagerie TEP obtenue trop tôt après la radiothérapie a été associée à des taux élevés de faux positifs liés à des effets sur les tissus mous après une irradiation et à des taux élevés de résultats faux négatifs en raison des cellules cancéreuses résiduelles qui manquaient de temps pour être détectées par la TEP-FDG. Un mois après l'irradiation, la valeur prédictive négative n'était que de 14% (237). Lorsque la TEP était réalisée 4 à 12 semaines après la radiothérapie, ce chiffre était de 73% (238). Augmenter l'intervalle entre la TEP et l'achèvement de la (chimio)radiothérapie à 8 à 12 semaines a conduit à une valeur prédictive négative de 92% (239). L'intervalle de temps entre la fin du traitement et l'analyse PET augmentait la valeur prédictive négative à 97–100% (44,240). Une grande sensibilité est également nécessaire pour éviter de traiter insuffisamment des patients nécessitant un CG. Dans ces études, des sensibilités comprises entre 45% et 100% étaient signalées, en fonction également du délai entre la fin du traitement et l'acquisition de la TEP-FDG. La spécificité rapportée allait de 65% à 94%. Dans une étude rétrospective réalisée dans notre centre en 2016 les valeurs de sensibilité et de spécificité pour la détection des récurrences cervicales après radiochimiothérapie pour des tumeurs ORL tous sites confondus étaient à 3 mois respectivement de 100% et 97,2% (40).

La littérature actuelle comporte peu d'études portant exclusivement sur la valeur diagnostique de la TEP-FDG dans l'évaluation cervicale en situation de récurrence laryngée après un échec de préservation (241,242). Dans le travail de Rosko et al. à partir de 46 patients ayant bénéficié d'une TEP-FDG avant une chirurgie de rattrapage laryngée, la sensibilité de la TEP-TDM était de 16,7% avec une spécificité de 97,1% , la valeur prédictive positive était-elle de 66,7% et la valeur prédictive négative de 76,7% (243). Pour les auteurs, d'après leurs résultats la TEP-TDM était trop peu sensible et avait une VPN insuffisante pour évaluer avec certitude le statut ganglionnaire dans cette situation de récurrence après échec de préservation.

1.4.2.3 *Intérêt d'un curage ganglionnaire associé à la LTR*

En présence d'éléments cliniques et/ou radiologiques en faveur d'un échec ganglionnaire associé à l'échec local, la réalisation d'un curage ganglionnaire thérapeutique ne se discute pas.

En revanche, dans le cas d'un cou N0, la réalisation systématique d'un CG reste controversée. Un modèle mathématique basé sur une méta-analyse incluant à la fois la morbidité, la mortalité, le risque de récidive ganglionnaire et la survie globale en se basant sur un taux de métastases occultes entre 0 et 8% a été proposé par Hilly et al. (34). Selon leur modèle, le taux de guérison des LTR était compris entre 50 et 65%, qu'il soit associé ou non à un CG. Les auteurs ne recommandaient pas de CG systématique lors de la réalisation d'une LTR dans la cas d'un cou N0. Dans ce sens certaines équipes face à la morbidité du geste ganglionnaire en situation de rattrapage et l'absence de bénéfice sur le contrôle régional ou la survie globale ne réalisent plus systématiquement le CG lors d'une LTR.

Plusieurs études incluaient les chirurgies de rattrapage chez des patients N0 de plusieurs sites ORL confondus dont des larynx (16,28,32,148). Leurs résultats sont synthétisés dans le **Tableau 11** . Le taux de métastases occultes dans ces études était compris entre 3 et 10%. Ces résultats sont comparables à la revue de la littérature de Sanabria et al qui retrouvaient un taux entre 3,4 et 12% tous sites confondus (30). Il n'y avait pas de différence de survie globale et sans récidive dans ces études entre les patients ayant bénéficié ou non d'un CG. Un délai entre la fin du traitement et la chirurgie de rattrapage inférieur à un an et le statut ganglionnaire positif à la prise en charge initiale était pour Lee et al. des facteurs indiquant la nécessité d'un CG car étaient influents sur la survie spécifique et le contrôle régional de la maladie (16).

Une revue non exhaustive de la littérature concernant l'intérêt du CG lors de la LTR chez des patients N0 au moment de la récurrence ou récidive est présentée dans les annexes dans le **Tableau 12** : Revue de la littérature non exhaustive des laryngectomies de rattrapage chez des patients N0. Concernant spécifiquement les récurrences et les récidives laryngées ce taux de métastases occultes variait de 0 à 28% (17,19,20,23–26,33,244–247). La plus grande série publiée dans la littérature à ce jour est celle

de Birkeland et al. qui ont analysé les taux de métastases occultes chez 203 patients N0 subissant une LTR avec CG systématique (244). Dans cette cohorte 35 patients (17%) présentaient une métastase ganglionnaire occulte. Les prédicteurs de métastases ganglionnaires occultes étaient le stade T avancé et la localisation susglottique de la tumeur. Dans cette série, 34% des tumeurs T4 avaient des métastases occultes, tandis que les taux pour les tumeurs T1-T3 étaient respectivement de 9%, 10% et 16%. En ce qui concerne le sous-site tumoral, 28% des tumeurs sus-glottiques présentaient une métastase occulte contre 10% des tumeurs glottiques. Une fois stratifiés par stade T et la localisation, le risque le plus élevé a été identifié dans les tumeurs susglottiques T4, pour lesquelles 50% des patients avaient des métastases occultes. En revanche, le taux de métastases occultes dans les tumeurs glottiques T1-T2 était inférieur à 5%. Des résultats similaires ont été présentés dans une cohorte de 42 patients N0 subissant une LTR avec CG (19). Dans cette dernière cohorte 19% des patients (8 patients sur 42) présentaient une métastase ganglionnaire occulte, les prédicteurs de la présnece de métastases occultes étaient identiques : le stade T avancé (22% pour les T3-T4 contre 14% en T1-T2) et la localisation sus-glottique (25% contre 15% pour la localisation glottique).

Contrairement à ces résultats, Bohannon et al. a rapporté pour 38 patients N0 subissant une LTR avec CG un taux de métastases occultes seulement de 8% (26). Ils ont également effectué une analyse de survie comparant les patients avec ou sans curage. Il n'y avait aucun bénéfice de survie chez les patients subissant un CG (52% vs 48% à 2ans). Cette constatation était la résultante du taux de métastases occultes faible (8%) par rapport aux autres publications de la littérature. Cela pouvait s'expliquer en partie par la forte proportion des localisations glottiques dans le groupe des patients bénéficiant du curage (90% de tumeurs glottiques contre 11% de tumeurs sus-glottiques). L'absence de bénéfice en terme de survie globale pour des patients N0 bénéficiant d'un CG lors d'une LTR a été retrouvée de manière comparable dans d'autres études (25,29,33).

Dans l'étude de Bohannon (26) , ils ont constaté que le groupe avec CG présentait des taux de complications significativement plus élevés que ceux sans curage, avec un taux de complications

presque deux fois supérieur (25(65%) pour le groupe curage contre 14(40%) pour le groupe observation p=0 ,04). D'autres études ont également montré des taux de complications plus élevés avec CG par rapport à l'observation dans cette situation (33,245). A l'inverse certaines études retrouvaient des taux de complications post-opératoires semblables entre les groupes CG et observation (23,29).

En résumé, le taux global de métastases occultes reste globalement inférieur à 20% et dépend majoritairement du stade tumoral à la récurrence ainsi qu'à la localisation sus-glottique. Bien que la littérature contienne une large fourchette d'incidences des métastases occultes, le taux de positivité dépend probablement de la proportion de tumeurs sus-glottiques incluses dans les séries : plus la proportion de tumeurs susglottiques est élevée, plus le taux de métastases occultes est élevé. Ces travaux sont majoritairement issus de cohortes Nord-Américaines, il n'existe pas à ce jour de travaux sur ce sujet menés sur une cohorte de patients traités en France.

DEUXIEME PARTIE : étude multicentrique rétrospective de l'intérêt du curage ganglionnaire cervical lors d'une laryngectomie totale de rattrapage chez les patients N0 lors de la récurrence.

2 Etude multicentrique rétrospective de l'intérêt du curage ganglionnaire cervical lors d'une laryngectomie totale de rattrapage chez les patients N0 lors de la récurrence.

Pour les patients présentant un cancer laryngé récurrent après un traitement initial médical, la laryngectomie totale de rattrapage est le traitement chirurgical de référence. Malgré des performances diagnostiques en progrès, les différents examens d'imageries disponibles à ce jour ne suffisent pas à statuer de la nécessité d'un CG dans cette situation si les patients sont N0 lors de la récurrence. L'intérêt d'un CG dans cette situation reste donc à définir et aucun concensus scientifique n'existe actuellement. C'est la raison amenant à la réalisation de cette étude qui avait pour objectifs :

- Principal :

- Evaluer la proportion de patients N0 avant LTR, le taux de métastases occultes dans cette population et le cas échéant la proportion de patients opérés sans curage.

- Secondaires :

- Evaluer les facteurs de risques de métastases occultes en analyse univariée ou multivariée.
- Evaluer l'incidence des complications (de cicatrisation, vasculaires et nerveuses) et les suites opératoires (durée d'hospitalisation et précédent la reprise alimentaire) en fonction de la réalisation d'un curage ganglionnaire ou non.
- Décrire les données de survie globale et de survie sans récidive de chaque groupe.
- Identifier le taux de patients qui pourraient éviter d'avoir un curage et ainsi définir les indications théoriques de la TORS-LT

2.1 Matériels et méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique incluant trois Centre Hospitaliers Universitaires (Bordeaux, Limoges, Poitiers) et deux Centre de Lutte Contre le Cancer (Institut Gustave Roussy, Villejuif et Institut Universitaire du Cancer de Toulouse). La période de recrutement de l'étude s'étendait du 1er Janvier 2008 au 31 décembre 2018. Les dossiers des patients ont été récupérés dans les bases de données numériques des centres d'inclusion à partir de la cotation de la classification commune des actes médicaux (CCAM) de l'assurance maladie comme acte seul « laryngectomie totale » qui correspond au codage GDFA005. Les actes « laryngectomie totale étendue à la base de langue » (GDFA008) et l'acte « pharyngolaryngectomie totale » (HDFAOO5) n'étaient pas inclus dans l'étude.

2.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient : i) patient traité pour un carcinome épidermoïde laryngé en 1ère intention par radiothérapie (radiothérapie seule ou radiothérapie potentialisée ou chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie), ii) opéré d'une laryngectomie totale de rattrapage avec ou sans curage ganglionnaire, iii) pour un carcinome épidermoïde laryngé histologiquement prouvé, iv) avec un cou considéré comme N0 au moment de la laryngectomie totale de rattrapage, v) quelque soit le délai entre la fin du traitement médical et la laryngectomie totale (inclusion des poursuites évolutives et des récidives). Pour des raisons de simplification, le terme « récurrence » a été utilisé pour regrouper à la fois les poursuites évolutives et les récidives locales.

Les critères d'exclusion étaient : i) radiothérapie du carcinome épidermoïde laryngé à dose incomplète, ii) antécédent d'autres cancers de la tête et du cou déjà traités par chirurgie cervicale et/ou radiothérapie.

Lorsque des données relatives au traitement initial étaient manquantes ou incomplètes, le patient était exclu de l'étude.

2.1.2 Données recueillies

Les caractéristiques démographiques recueillies comprenaient le sexe et l'âge au diagnostic initial. La date d'origine dans l'étude correspondait au diagnostic initial de la maladie, déterminé par la date de la première biopsie positive de la lésion laryngée. Les classifications cliniques initiales et récurrentes de la maladie pour le T et le N ont été réalisées conformément à la 8ème édition du Staging System de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (248). L'atteinte des différentes sous-localisations laryngées était rapportée (sus-glottique, glottique, sub-glottique) ainsi que l'extension uni ou bilatérale de la lésion laryngée et l'atteinte de la commissure antérieure pour les tumeurs glottiques. Les grades de différenciations histologiques du carcinome épidermoïde étaient classés en « bien différencié » et « moyennement à peu différencié ». Les examens complémentaires réalisés lors du bilan initial et lors de la récurrence ont été recueillis, incluant TDM cervicale, TEP-TDM au 18 FDG et IRM du larynx.

Les données relatives au traitement initial ont été recueillies : dosimétrie, date de début et de fin de la radiothérapie, le cas échéant molécule utilisée pour la potentialisation et nombre de cures administrées.

Le délai de récurrence était calculé entre la fin de la radiothérapie et la date du diagnostic histologique positif de la maladie récurrente laryngée.

Les données relatives à la laryngectomie de rattrapage ont été recueillies : réalisation d'un lambeau musculaire de couverture, réalisation d'un curage ganglionnaire unilatéral ou bilatéral et les aires ganglionnaires opérées.

Les données relatives au résultat histologique ont été recueillies : stade pT, taille tumorale maximale mesurée en millimètres sur pièce anatomique fixée, grade de différenciation histologique, présence d'envahissement cartilagineux, et les facteurs histopronostics tels que la présence d'engainements périnerveux ou d'emboles vasculaires. Pour les patients ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire, le

nombre de ganglions par hémi-cou, le nombre de ganglions envahis et la présence d'une rupture capsulaire permettant d'établir le stade pN selon la 8ème classification de l'AJCC (248).

Le cas échéant, la réalisation d'un traitement adjuvant par ré-irradiation a été relevé.

Un examen complet de toutes les observations médicales jusqu'à un an après la chirurgie de rattrapage a été effectué à la recherche de complications, classées en complications nerveuses (section nerveuse, syndrome épaule douloureuse, soins de kinésithérapie à plus d'un an après chirurgie) et vasculaires (rupture de la veine jugulaire ou de l'artère carotide). Les complications de cicatrisation post-opératoires étaient classées en trois groupes : « absence de complication », « complications ayant nécessité un traitement médical » (soins de pansement et/ou antibiotiques) et celles ayant « nécessité un traitement chirurgical ». Toute reprise chirurgicale a été consignée dans le recueil de données.

La durée de reprise alimentaire orale et la durée d'hospitalisation ont été calculées à partir de la date de la chirurgie. La date de reprise alimentaire correspondait au premier jour d'une prise alimentaire orale. Le transfert d'un patient dans une structure de convalescence ou en hospitalisation à domicile était considéré comme une sortie d'hospitalisation.

L'examen des observations médicales jusqu'au dernier suivi disponible a été effectué à la recherche d'informations concernant les maladies récurrentes et le statut de survie. La date de point était le 31 décembre 2018.

2.1.3 Analyse des données

L'ensemble de la cohorte a été d'emblée divisée en deux groupes, le premier pour les patients n'ayant pas reçu de curage ganglionnaire lors de la LTR (groupe « sans curage ») et le second pour ceux qui ont reçu un curage qu'il soit uni ou bilatéral (groupe « avec curage »).

Pour la description de l'atteinte tumorale lors du bilan initial et lors de la récurrence, les tumeurs limitées au plan glottique ont été classées « tumeurs glottiques », les tumeurs atteignant l'étage sus-glottique avec ou sans une atteinte glottique concomitante ont été classées « tumeurs sus-

glottiques », les tumeurs atteignant l'étage sous-glottique avec ou non une atteinte glottique concomitante ont été classées « tumeurs sous-glottiques », les tumeurs atteignant les 3 étages laryngés ont été classées « tumeurs 3 étages ».

Les délais de récurrence ont été regroupés en 3 groupes : « inférieur à 6 mois », « entre 6 mois et 2 ans », et « plus de 2 ans ».

Les patients présentant une métastase occulte étaient : i) pour les patients du goupe « sans curage », les patients présentant dans le suivi une récidive ganglionnaire cervicale isolée, ii) pour les patients du groupe « avec curage », les adénopathies retrouvées lors de l'analyse histologique.

2.1.4 Analyses statistiques

Les traitements des données et les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels RStudio (RStudio, Inc., version 1.1.423), XLSTAT 2019.3.1 (Addinsoft. XLSTAT statistical and data analysis solution. Paris, France) ainsi que le site medistica.pvalue.io (Graphic User Interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications. 2019, disponible sur le site : https://www.pvalue.io). La description des variables quantitatives comprenait la moyenne, la médiane et les écarts-types. La description des variables qualitatives comprenait les effectifs et les pourcentages de chaque groupe. Les variables qualitatives correspondant aux facteurs associés à la survenue de métastases occultes ont été déterminés en analyse univariée à l'aide d'un test t de Student ou un test exact de Fisher. Les survies globales et sans progression ont été évaluées à l'aide de courbes de Kaplan Meier et le test Logrank a été utilisé pour comparer les survies globales et sans progression en fonction des facteurs pronostiques déterminés initialement : réalisation d'un curage, stade T initial et lors de la récurrence, le stade N initial, la localisation initiale et lors de la récurrence et le délai entre la fin du traitement et la LTR, le type de traitement initial, les données histologiques (envahissement cartilagineux, critères histopronostics, présence de métastases occultes et auquel cas de rupture capsulaire). L'ensemble des données de survie ont été calculées à partir de la date de la LTR. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

2.2 Résultats

2.2.1 Sélection des patients

Un total 831 dossiers de patients ayant bénéficié d'une laryngectomie totale a été étudié à partir des bases de données informatiques des cinq centres. L'analyse de ces dossiers a permis de sélectionner 120 patients présentant les critères d'inclusion dans l'étude. Les taux d'inclusion dans les différents centres sont représentés dans le **Tableau 3** et variaient de 5,5% à 19,9% pour un taux d'inclusion moyen dans l'étude de 14,5%.

Tableau 3 : Taux inclusion des patients en fonction des centres de recrutement.

Centre de recrutement	Laryngectomie totale	LTR inclus	Pourcentage inclusion
Bordeaux	156	18	11,5%
Toulouse	136	27	19,9%
IGR	366	60	16,5%
Limoges	81	10	12,3%
Poitiers	92	5	5,5%
Total	831	120	14,5%

2.2.2 Caractéristiques des patients inclus

2.2.2.1 *Lors de la prise en charge initiale par radiothérapie*

Dans cette cohorte l'âge moyen est de 63ans au diagnostic initial (de 40 à 86ans), avec 88% d'hommes. Soixante-dix-huit patients (65%) ont bénéficié d'un curage ganglionnaire dont 54 (69.2%) un curage bilatéral et 24 (30.8%) un curage unilatéral lors de la LTR. Quarante-deux (35%) ont reçu une LTR sans curage. L'ensemble des caractéristiques initiales de la population sont présentées dans le **Tableau 4**, il n'y a pas de différence significative en analyse bivariée concernant les données initiales descriptives entre les deux groupes.

Tableau 4 : Caractéristiques initiales des patients.

		Sans curage N=42	Avec curage N =78	p value
Age moyen		61,81 DS : 11,2	64,22 DS :10,4	0,2431
Sexe (%) :	**Femmes**	5 (11,9)	9 (11,5)	1
	Hommes	37 (88,1)	69 (88,5)	
Atteinte (%) :	**Sus-glottique**	15 (35,7)	34 (43,6)	0,32
	Glottique	14 (33,3)	31 (39,7)	
	Sub-glottique	10 (23,8)	9 (11,5)	
	Trois étages	3 (7,1)	4 (5,1)	
Atteinte CA (%) :	**Oui**	15 (35,7)	36 (46,2)	0,334
	Non	27 (64,3)	42 (53,8)	
Degré différenciation (%) :	**Bien**	23 (54,8)	43 (55,1)	1
	Peu et moyen	19 (45,2)	35 (44,9)	
Stade T (%):	**T1a**	1 (2,4)	15 (19,2)	0,065
	T1b	2 (4,8)	4 (5,1)	
	T2	22 (52,4)	29 (37,2)	
	T3	16 (38,1)	28 (35,9)	
	T4	1 (2,4)	2 (2,6)	
Stade N (%) :	**N0**	35 (83,3)	67 (85,9)	0,57
	N1	4 (9,5)	4 (5,1)	
	N2b	2 (4,8)	2 (2,6)	
	N2c	1 (2,4)	5 (6,4)	
Imagerie (%) :	**TDM**	42 (100,0)	78 (100,0)	
	TEP-TDM	8 (19,0)	15 (19,2)	1
	IRM	2 (4,8)	3 (3,8)	
Traitement (%) :	**RTE**	16 (38,1)	42 (53,8)	0.088
	RCC	10 (23,8)	18 (23,1)	
	CT-RT	7 (16,7)	3 (3,8)	
	CT-RCC	9 (21,4)	15 (19,2)	
CT induction (%) :	**Carboplatine-5FU**	2 (12,5)	0 (0)	0,17
	Cisplatine-5FU	5 (31,3)	3 (16,7)	
	TPF	9 (56,2)	15(83,3)	
CT concomitante (%) :	**Carboplatine**	2 (10,5)	6 (18,2)	0,065
	Cisplatine	8 (42,2)	8 (24,2)	
	Cetuximab	9 (47,3)	19 (57,6)	
Radiothérapie :	**Gy T**	68,9 DS 2,2	68,5 DS 3,1	0.41
	Gy N+	67,6 DS 2,6	57,8 DS 18.6	0.22
	Gy N0	51 DS 2,7	50,8 DS 7.1	0.8

2.2.2.2 *Lors de la récurrence*

Le délai moyen de récurrence est de 24,6 mois (DS: 38,7 mois) dans le groupe sans curage et de 18 mois (DS : 21,2 mois) dans le groupe curage sans différence significative (p=0,23). L'ensemble des caractéristiques des patients à la récurrence sont résumées dans le **Tableau 5**. Lors du diagnostic de la récurrence, l'utilisation de la TDM est de 98,3% pour l'ensemble de la population, alors que 50% des patients du groupe curage ont une TEP-TDM contre 31% dans le groupe sans curage (p=0,07). Pour les 78 patients du groupe « avec curage », les aires ganglionnaires opérées étaient systématiquement les aires IIA, IIB, III et IV (78 patients : 100%), l'aire V pour 4 patients (5,1%) et l'aire VI pour 37 patients (47,4%).

Tableau 5 : Caractéristiques des patients lors de la récurrence.

		Sans curage N=42	Avec curage N =78	p value
Délai récurrence en mois : (Moyenne / DS)		24,6 / 38,7	18,03 / 21,2	0,23
Groupes de délai (%):	**< 6mois**	10 (23,8)	29 (37,2)	0,24
	6mois-2ans	19 (45,2)	33 (42,3)	
	>2ans	13 (31,0)	16 (20,5)	
Localisation (%) :	**Sus-glottique**	15 (35,7)	37 (47,4)	0,19
	Glottique	8 (19,0)	20 (25,6)	
	Sub-glottique	14 (33,3)	13 (16,7)	
	Trois étages	5 (11,9)	8 (10,3)	
Atteinte CA (%) :	**Oui**	18 (42,9)	43 (55,1)	0,25
	Non	24 (57,1)	35 (44,9)	
Degré différenciation (%) :	**Bien**	21 (50,0)	45 (57,7)	0,44
	Peu et moyen	21 (50,0)	33 (42,3)	
Stade T (%):	**T1a**	1 (2,4)	2 (2,6)	0.5
	T1b	0 (0)	1 (1,3)	
	T2	18 (42,8)	30 (38,4)	
	T3	21 (50,0)	36 (46,2)	
	T4	2 (4,8)	9 (11,5)	
Stade N (%) :	**N0**	42 (100)	78 (100)	
Imagerie (%) :	**TDM**	42 (100)	76 (97,4)	0,54
	TEP-TDM	13 (31,0)	39 (50,0)	0,07
	IRM	3 (7,1)	5 (6,4)	1
Curage (%) :	**Unilatéral**	0	24 (30,8)	
	Bilatéral	0	54 (69,2)	
Traitement adjuvant (%) :	**Surveillance**	41 (97,6)	74 (94,9)	1
	RTE ou RCC	1 (2,4)	4 (5,1)	

2.2.2.3 *Résultats histologiques*

L'ensemble des résultats histologiques sont regroupés dans le **Tableau 6**. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes hormis la présence d'embols vasculaires plus fréquents dans le groupe « avec curage » (23,1% vs. 16,7% ; p=0,03). Le nombre moyen de ganglions par hémicou était de 21,5 ganglions pour un nombre moyen de ganglions enlevés par patient de 36,5 ganglions (borne minimal 3 ganglions, borne maximale 104). Les nombres moyens de ganglions par aires cervicales étaient: pour l'aire IIA : 6,5 ganglions, pour l'aire IIB : 2,8 ganglions, pour l'aire III : 5,9 ganglions, pour l'aire IV : 5 ganglions, pour l'aire V : 2,7 ganglions et enfin pour l'aire VI : 4,3 ganglions.

Tableau 6 : Résultats histologiques des LTR.

		Sans curage N=42	Avec curage N =78	p value
Atteinte (%) :	**Sus-glottique** **Glottique** **Sub-glottique** **Trois étages**	13 (31,0) 4 (9,5) 14 (33,3) 11 (26,2)	24 (30,8) 13 (16,7) 11 (14,1) 30 (38,5)	0,08
Latéralisation (%) :	**Unilatérale** **Bilatérale**	24(57,1) 18 (42,9)	49 (62,8) 29 (37,2)	0,83
Degré différenciation (%) :	**Bien** **Peu et moyen**	28 (66,7) 14 (33,3)	49 (62,8) 29 (37,2)	0,82
Stade pT (%):	**T1** **T2** **T3** **T4**	2 (4,8) 10 (23,8) 12 (28,6) 18 (42,9)	4 (5,1) 24 (30,8) 22 (28,2) 28 (35,9)	0,86
Stade pN (%) :	**Nx** **N0** **N1** **N2b** **N2c** **N3b**	42 (100)	0 69 (88,5) 1 (1,3) 1 (1,3) 2 (2,6) 5 (6,4)	
Rupture capsulaire (%) :			5 (6,4)	
Marges (%) :	**R0** **R1**	40 (95,2) 2 (4,8)	74 (93,6) 4 (6,4)	1
Taille tumorale en mm (DS):		27,9 (11.1)	25,3 (10.2)	0,18
Envahissement cartilagineux (%):		20 (47,6)	27 (34,6)	0,23
Engainements périnerveux (%) :		16 (38,1)	34 (43,6)	0,72
Emboles lymphatique (%):		7 (16,7)	18 (23,1)	**0,03**

2.2.3 Cas particulier des métastases occultes

Parmi les 78 patients du groupe « avec curage », 9 patients (12,5%) présentaient une ou des adénopathie(s) à l'analyse histologique. Parmi les 42 patients du groupe « sans curage », 2 (4,8%) ont présenté une récidive ganglionnaire isolée lors du suivi. Sur la cohorte globale, cela représentait donc 11 patients soit un taux global de métastases occultes de 9,1%. Le **Tableau 13** décrit les caractéristiques de ces 11 patients et leurs résultats histologiques.

Tous les patients avaient bénéficié d'une évaluation par TDM, et 6 patients sur 11 avaient bénéficié d'une TEP-TDM. Chez ces patients avec métastases occultes, il existait une atteinte à la récurrence sus-glottique pour 8 (72%) d'entre eux et des stades à la récurrence T3 ou T4 pour 10 patients (90%). Le statut ganglionnaire cervical initial était positif pour 5 patients (45%). Le délai entre la fin du traitement et la chirurgie était pour 8 patients (72%) inférieur à 6 mois et pour tous les patients atteints de métastases occultes inférieur à 2 ans. Les aires cervicales atteintes de métastases occultes étaient par ordre de fréquence, l'aire IIA pour 7 patients (77%), l'aire III pour 3 patients (33%) et l'aire IV pour 2 patients (22%). Il n'y avait aucune atteinte de l'aire IIB par des métastases occultes chez ces patients. L'atteinte ganglionnaire était bilatérale pour 3 patients (33%), pour un seul patient l'atteinte ganglionnaire était controlatérale dans l'aire IIA sans atteinte cervicale ipsilatérale à la lésion laryngée. Une rupture capsulaire histologique était présente chez cinq (55%) de ces patients présentant des métastases occultes, classant directement l'extension cervicale selon la 8ème classification de l'AJCC en N3b indépendamment de l'atteinte cervicale uni ou bilatérale. Trois patients ayant des métastases occultes lors de la LTR étaient vivants sans maladie à la date de point de l'étude (survie de 8 à 43 mois).

L'ensemble des résultats des analyses univariées concernant le risque de métastases occultes est rassemblé dans les **Tableau 7** et **Tableau 8**. Pour les données cliniques initiales, le taux de métastases occultes était significativement plus élevé pour les lésions T3-T4 que T1-T2 (73% contre 27% p=0,02). Le taux de métastases occultes était significativement plus élevé pour les patients avec un statut ganglionnaire initial positif (5 patients sur 18 soit 28%) que ceux N0 initialement (6 patients sur 102

soit 5,9%) (p=0,01). Il n'y avait pas de différence significative quant aux différentes atteintes initiales des tumeurs laryngées. Le traitement initial par RCC comparativement à la RTE seule était significativement associé à un taux de métastases occultes plus élevé (36% contre 18% p=0,03). Lors de la récurrence, le taux de métastases occultes était significativement plus élevé pour des lésions : T3-T4 (90,9% contre 9,1% p=0,023), d'atteintes sus-glottiques (82% contre 18% p=0,04), apparaissent dans un délai inférieur ou égal à six mois après la fin du traitement initial (73% contre 27% p<0,01). La réalisation ou non d'une TEP-TDM lors de la récurrence n'était pas associée à un taux de métastases occultes plus élevé dans notre analyse.

Tableau 7 : Facteurs prédictifs de métastases occultes en analyses univariées.

		N0 : n = 109	N+ : n = 11	n	p	Test
Stade T initial (%) :	**T1-T2**	70 (64%)	3 (27%)	73	**0,023**	Fisher
	T3-T4	39 (36%)	8 (73%)	47	-	-
Atteinte initiale (%) :	**Susglottique**	40 (37%)	9 (82%)	49	0,056	Fisher
	Glottique	43 (39%)	2 (18%)	45	-	-
	Sousglottique	19 (17%)	0 (0%)	19	-	-
	Trois étages	7 (6.4%)	0 (0%)	7	-	-
Stade N initial (%) :	**N0**	96 (88%)	6 (55%)	102	**0,011**	Fisher
	N+	13 (12%)	5 (45%)	18	-	-
Traitement initial (%) :	**RTE**	56 (51%)	2 (18%)	58	**0,029**	Fisher
	RCC	24 (22%)	4 (36%)	28	-	-
	CT-RT	7 (6,4%)	3 (27%)	10	-	-
	CT-RCC	22 (20%)	2 (18%)	24	-	-
Délai (%) :	**<6 mois**	31 (28%)	8 (73%)	39	**<0,01**	Fisher
	6 mois à 2ans	49 (45%)	3 (27%)	52	-	-
	>2 ans	29 (27%)	0 (0%)	29	-	-
Stade T récurrence (%) :	**T1-T2**	51 (47%)	1 (9,1%)	52	**0,023**	Fisher
	T3-T4	58 (53%)	10 (90,9%)	68	-	-
Atteinte récurrence (%) :	**Susglottique**	43 (39%)	9 (82%)	52	**0,04**	Fisher
	Glottique	28 (26%)	0 (0%)	28	-	-
	Sousglottique	26 (24%)	0 (0%)	26	-	-
	Trois étages	11 (11%)	2 (18%)	13	-	-
TEP-TDM à la récurrence (%) :	**Oui**	47 (43%)	5 (45%)	52	1	Fisher
	Non	62 (57%)	6 (55%)	68	-	-

Concernant les résultats histologiques associés à des métastases occultes en analyse univariée, ils sont rapportés dans le **Tableau 8**. On rapporte des analyses statistiquement significatives pour les stades pT3-T4 (100% contre 0% p=0,015), les tumeurs avec envahissement cartilagineux (73% contre 27% p=0,023) et les tumeurs présentant des engainements périnerveux (90,9% contre 9,1% p<0,001).

Tableau 8 : Facteurs histologiques associés à la présence métastases occultes en analyses univariées.

		N0 : n= 109	N+ : n = 11	n	p	Test
Stade pT (%) :	**T1-T2**	40 (37%)	0 (0%)	40	**0,015**	Fisher
	T3-T4	69 (63%)	11 (100%)	80	-	-
Atteinte Histologique (%) :	**Susglottique**	30 (28%)	7 (64%)	37	0,1	Fisher
	Glottique	17 (16%)	0 (0%)	17	-	-
	Sousglottique	24 (22%)	1 (9.1%)	25	-	-
	Trois étages	38 (35%)	3 (27%)	41	-	-
Taille tumoral en mm (DS) :		25.9 (10.8)	30.1 (7.9)	120	0,092	Mann-Whitney
Envahissement Cartilagineux (%) :	**Oui**	39 (36%)	8 (73%)	47	**0,023**	Fisher
	Non	70 (64%)	3 (27%)	73	-	-
Engainements Périnerveux (%) :	**Oui**	40 (37%)	10 (90,9%)	50	**<0,001**	Fisher
	Non	48 (44%)	0 (0%)	48	-	-
	NA	21 (19%)	1 (9,1%)	22	-	-
Emboles Vasculaires (%) :	**Oui**	20 (18%)	5 (45%)	25	0,12	Fisher
	Non	68 (62%)	5 (45%)	73	-	-
	NA	21 (19%)	1 (9.1%)	22	-	-

2.2.4 Complications et suites post-opératoires

L'ensemble des résultats concernant les complications et les suites opératoires est rapporté dans le **Tableau 9**. Il y avait significativement un plus grand taux de fermetures directes dans le groupe « sans curage » 17 (40,5%) que dans le groupe « avec curage » où un lambeau était mis en place dans 82,1% des cas (p=0,007).

Le taux global de complications de cicatrisation était de 44,2%. Pour 32 patients (26,7%) le traitement était médical et pour 21 patients (17,5%) chirurgicall. Il y avait significativement plus de complications de cicatrisations nécessitant une reprise chirurgicale dans le groupe curage que dans le groupe sans curage, respectivement 23,1% contre 7,1%, p=0,048. Un total de 22 patients a dû subir une reprise chirurgicale, 4 (9,5%) dans le groupe sans curage et 18 (23,1%) dans le groupe curage, p=0,048. En analyse univariée, le délai entre la fin du traitement et la LTR n'est significativement pas associé à un taux plus élevé de complications de cicatrisation nécessitant un traitement chirurgical, dans les groupes de délais moins de 6 mois, 6 mois à 2 ans et supérieur à 2 ans respectivement 9 (43%), 8 (38%) et 4 (19%) patients ont nécessité un traitement chirurgical secondaire (p=0,27). Au total 80% des patients ayant nécessité une reprise chirurgicale pour trouble de la cicatrisation bénéficiaient de la LTR dans les deux ans après la fin de leur radiothérapie. Au sein de notre cohorte : l'âge, la sous-localisation de récurrence, le stade T de récurrence, l'atteinte ganglionnaire occulte positive et le stade T pathologique n'étaient prédictifs d'aucune des complications de cicatrisation en analyse univariée.

Un total de six patients (5%) présentait une complication vasculaire dont 4 ruptures carotidiennes et 2 ruptures de veine jugulaire, sans différence entre les deux groupes. Concernant les lésions nerveuses, 10 patients (12,8%) tous dans le groupe curage en présentaient, avec une différence significative comparativement à l'absence de complications nerveuses dans le groupe sans curage p=0,015. Sur ces dix patients, 6 patients présentaient un syndrome de l'épaule douloureuse, 2 ont reçu des soins de kinésithérapie un an après la chirurgie et deux ont eu une section nerveuse lors de la chirurgie. Deux

décès post-opératoires immédiats ont été recensés, un infarctus du myocarde et un choc septique à point de départ pulmonaire, ces deux décès étaient dans le groupe curage.

Il n'y avait pas de différence significative en comparant les durées moyennes de reprise alimentaire entre les deux groupes, malgré une tendance à une reprise alimentaire plus précoce dans le groupe sans curage 23,8 jours (+/- 17 jours) contre 27jours (+/- 33 jours) pour le groupe curage, p=0,56. De la même manière, la durée moyenne d'hospitalisation semblait plus courte dans le groupe sans curage 23,6 jours (+/-18 jours) contre 24,5 jours (+/- 18 jours) dans le groupe curage, sans différence significative (p=0,79).

Tableau 9 : Suites opératoires et complications après LTR.

		Sans curage n=42	**Avec curage n =78**	**p value**
Fermeture (%) :	**Directe** **Lambeau**	17 (40,5) 25 (59,5)	14 (17,9) 64 (82,1)	**0,007**
Troubles cicatrisation (%) :	**Absence** **Médical** **Chirurgical**	24 (57,1) 15 (35,7) 3 (7,1)	43 (55,1) 17 (21,8) 18 (23,1)	**0,048**
Reprise chirurgicale (%) :		4 (9,5)	18 (23,1)	**0,048**
Lésion vasculaire (%) :		1 (2,4)	5 (6,4)	0,66
Lésion nerveuse (%):		0	10 (12,8)	**0,015**
Décès périopératoire (%) :		0	2 (2,6)	0,54
Reprise alimentaire (%) :		42 (100)	76 (97,4)	0,54
Durée reprise alimentaire en jours: (Moyenne +/- DS)		23,8+/-17,4	27+/-33,5	0,56
Durée hospitalisation en jours : (Moyenne +/- DS)		23,6+/-17,9	24,5+/-18,7	0,79

2.2.5 Récidive et survie sans récidive

La durée médiane du suivi pour l'ensemble de la cohorte était de 2 ans, la moyenne était de 3,4 ans et l'intervalle s'étend de 1 semaine à 16 ans. Trente-deux patients (26,7%) ont présenté une seconde récidive sans différence entre les deux groupes, 13 (31%) dans le groupe « sans curage » contre 19 (24,4%) dans le groupe « avec curage » (p=0,52). La durée moyenne avant une seconde récidive était de 11,6 mois (médiane 7 mois, intervalle allant de 1 à 55 mois). Les récidives étaient locorégionales pour 8 patients (6,7%), locales seules pour 7 patients (5,8%), métastatiques seules pour 7 patients (5,8%) et locales associées à une métastase pour 2 patients (1,7%). Il n'y avait pas de différence significative dans la survenue de récidives régionales isolées entre les deux groupes, dans le groupe curage on a observé 5 récidives régionales (6,4%) contre 2 (4,8%) dans le groupe sans curage (patients considérés comme ayant des métastases occultes). Des deux patients du groupe « sans curage » ayant présenté une récidive régionale isolée, un seul a pu bénéficié d'un curage de rattrapage. Ces deux patients étaient décédés à la date de point (survie globale de 7 mois pour celui avec un curage de rattrapage et de 3 mois pour le second patient). Un total de 15 patients (12,5%) sur l'ensemble de la cohorte présentait une seconde maladie cancéreuse, soit une seconde localisation ORL (l'oropharynx pour 4 patients et pour 2 patients la cavité buccale), un carcinome bronchique pour 3 patients ou de localisations diverses (colon, prostate, sein, foie, cerveau).

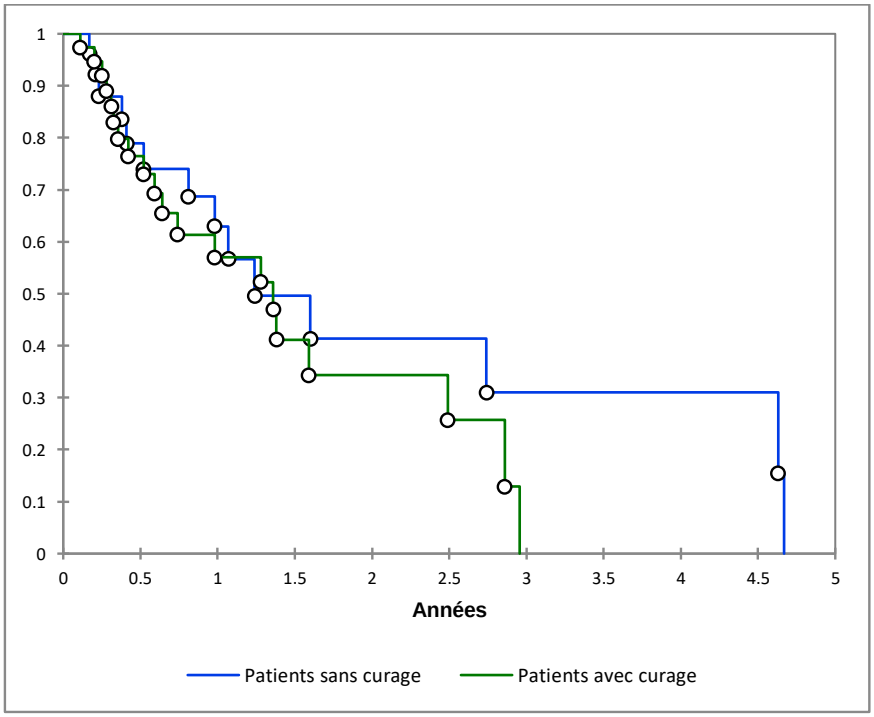
L'ensemble des résultats des analyses de survie est rassemblé ci-dessous dans le **Tableau 10**

Tableau 10 : Synthèse des données de suivi carcinologique.

		Sans curage N=42	Avec curage N =78	p value
Décès (%) :		18 (42,9)	18 (23,1)	**0,041**
Suivi en années	**Moyen**	3,8	3,3	
	Médian	1,9	2,2	
	Minimum	0,3	0,1	
	Maximum	12	16,2	
	Ecart type	3,6	3,4	
Survie globale:	**2 ans**	72%	85%	0,16
	5 ans	62%	71%	
Survie sans récidive :	**1 an**	62%	58%	0,54
	2 ans	41%	35%	
Récidive globale (%) :		13 (31,0)	19 (24,4)	0,52
Localisation récidive (%) :	**Locale**	5 (38,5)	2 (10,5)	0,31
	Régionale	2 (15,5)	5 (26,3)	
	Locale + régionale	3 (23)	5 (26,3)	
	Locale + métastatique	0 (0)	2 (10,5)	
	Métastatique	3 (23)	5 (26,3)	
Deuxième localisation (%) :	**Cavité buccale**	2 (4,8)	0 (0)	0,44
	Oropharynx	3 (7,1)	1 (1,3)	
	Pulmonaire	1 (2,4)	2 (2,6)	
	Cérébrale	0 (0)	1 (1,3)	
	Hépatique	0 (0)	1 (1,3)	
	Colique	1 (2,4)	0 (0)	
	Sein	0 (0)	1 (1,3)	
	Prostate	0 (0)	2 (2.6)	
	Pas de Deuxième loc	35 (83,3)	70 (89,7)	

La survie sans récidive a été définie comme la survie sans signe de récidive après la LTR. Pour l'ensemble de la cohorte, la survie sans récidive à 1an était de 60% et à 2 ans de 38%. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes « curage » et « sans curage » concernant la survie sans récidive (p=0,54) comme le montre la **Figure 4**. La survie sans récidive était diminuée de façon significative en cas de métastases occultes (p=0,006) et en cas de rupture capsulaire (p=0,001) comme le montre les **Figure 5** et **Figure 6**. Les autres données cliniques comme le stade T initial ou lors de la récurrence, la localisation de l'atteinte laryngée, le délai avant la LTR n'avaient pas de lien statistiquement significatif sur la survie sans récidive.

Figure 4 : Survie sans récidive en fonction de la réalisation d'un CG



Temps de survie sans récidive moyen patients sans curage :

Temps de survie moyen	Ecart-type	Borne inférieure (95%)	Borne supérieure (95%)
2,197	0,460	1,295	3,098

Temps de survie sans récidive moyen patients avec curage :

Temps de survie moyen	Ecart-type	Borne inférieure (95%)	Borne supérieure (95%)
1,489	0,214	1,069	1,908

Figure 5 : Survie sans récidive en fonction présence métastases occultes

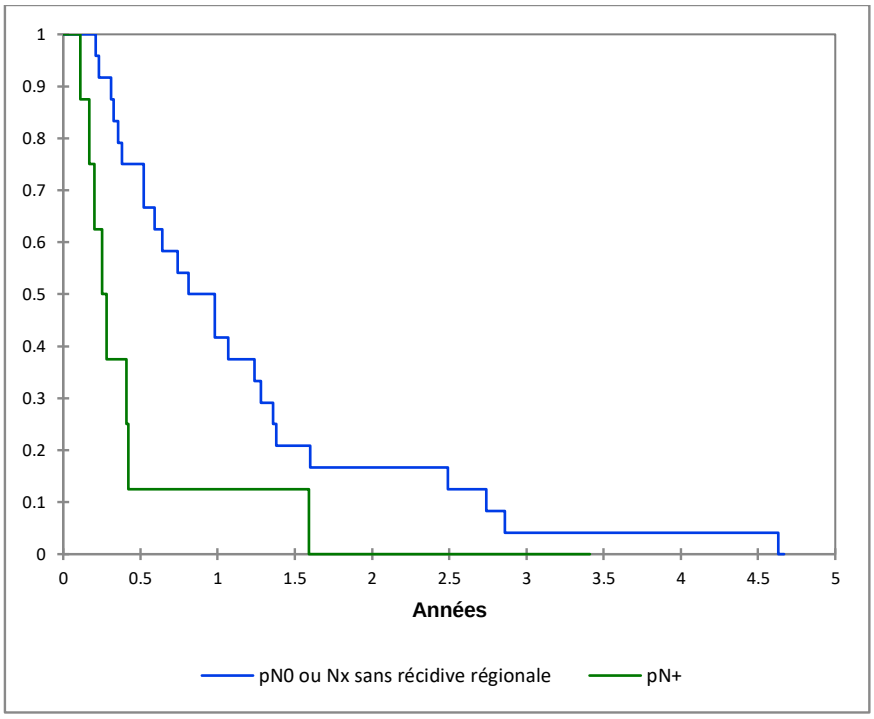
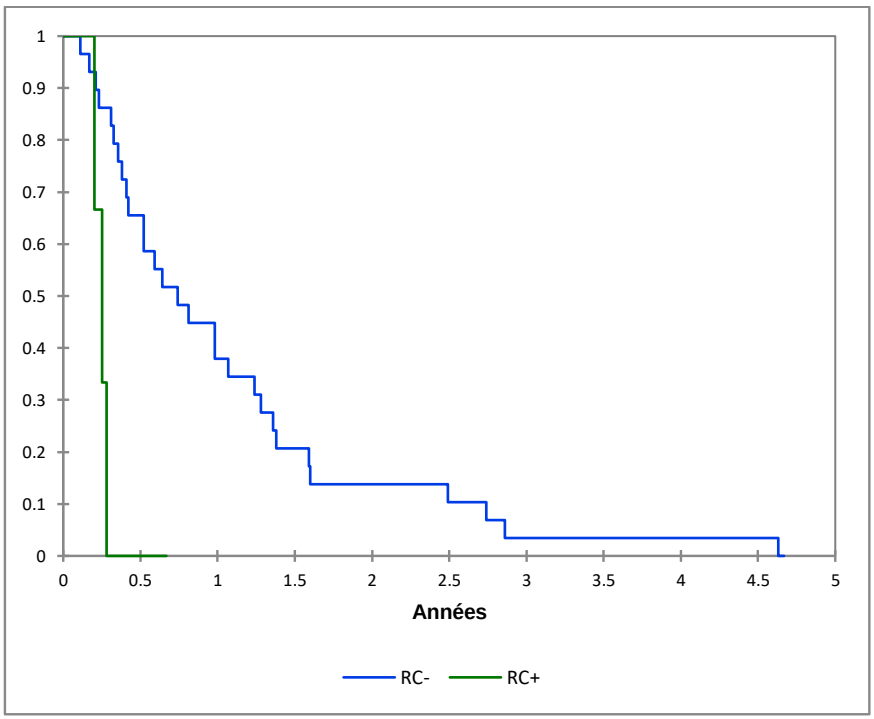


Figure 6 : Survie sans récidive en fonction présence rupture capsulaire



2.2.6 Survie globale

La survie globale a été déterminée en utilisant la mortalité toutes causes confondues à partir de la LTR. Le seul facteur clinique associé de manière significative à une diminution de la survie globale était le stade tumoral évolué (T3-T4 contre T1-T2) lors de la récurrence (6,3 ans contre 9,9 ans p=0,048) comme le montre la **Figure 7** sans modification significative apportée par la réalisation d'un curage ganglionnaire (p=0,117) comme le montre la **Figure 8**. L'atteinte laryngée initiale et à la récurrence, le délai avant la chirurgie de rattrapage et le type de traitement initial n'ont pas d'influence statistiquement significative sur la survie globale.

Figure 7 : Survie globale en fonction du stade à la récurrence

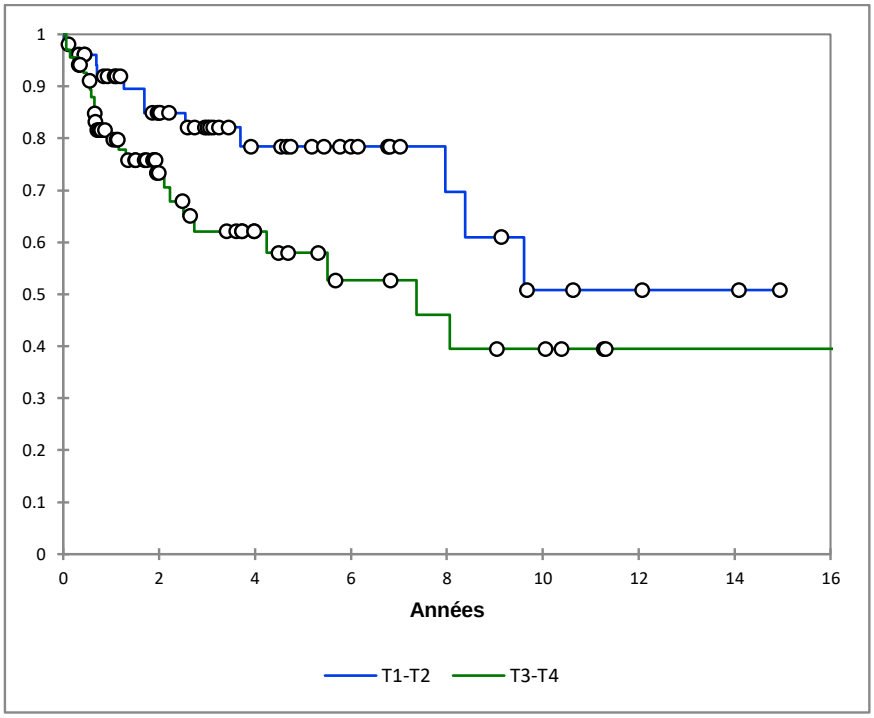
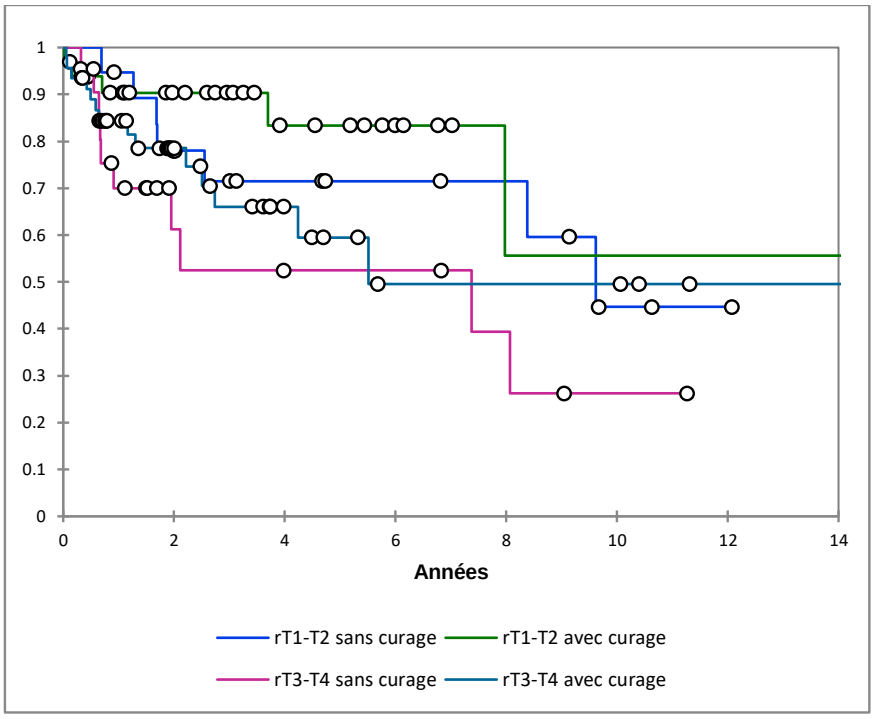


Figure 8 : Survie globale en fonction du stade à la recurrence et réalisation CG



Temps de survie globale moyen T1-T2 sans curage :

Temps de survie moyen	Ecart-type	Borne inférieure (95%)	Borne supérieure (95%)
7,646	1,024	5,639	9,654

Temps de survie globale moyen T1-T2 avec curage:

Temps de survie moyen	Ecart-type	Borne inférieure (95%)	Borne supérieure (95%)
6,935	0,539	5,879	7,991

Temps de survie globale moyen T3-T4 sans curage :

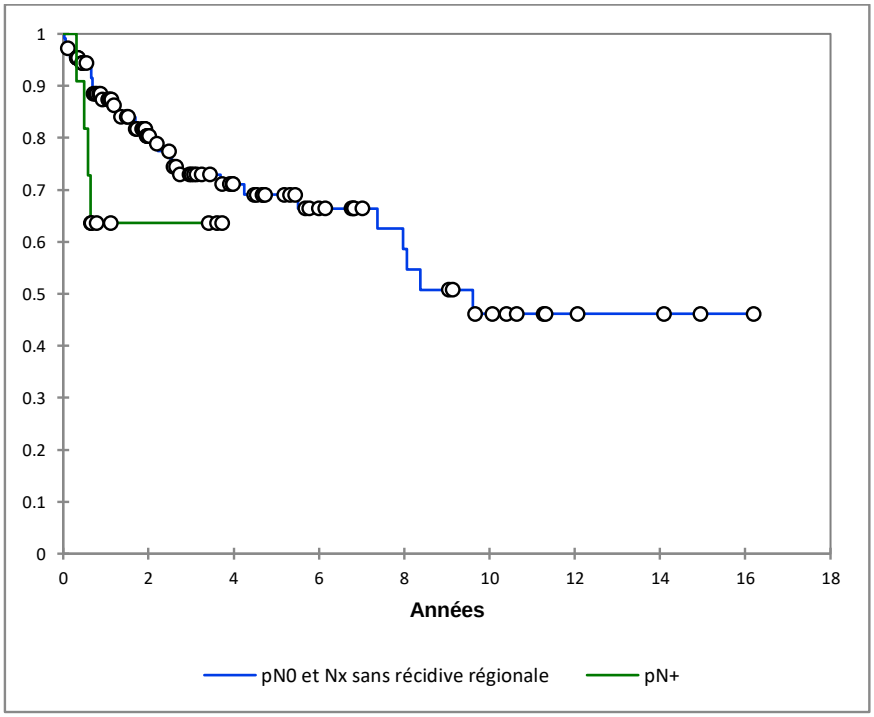
Temps de survie moyen	Ecart-type	Borne inférieure (95%)	Borne supérieure (95%)
4,688	0,916	2,893	6,484

Temps de survie globale moyen T3-T4 avec curage :

Temps de survie moyen	Ecart-type	Borne inférieure (95%)	Borne supérieure (95%)
6,867	0,991	4,925	8,809

La présence de métastases occultes était associée à une diminution de la survie globale non significative (2,4 ans contre 8,8 ans p=0,106) comme le montre la **Figure 9**. Par contre la présence d'une rupture capsulaire histologique était un facteur péjoratif influant la survie globale de manière statistiquement significative, la médiane de survie avec rupture capsulaire était de 6,5 mois contre 2,4 ans sans rupture capsulaire (p=0,045).

Figure 9 : Survie globale en fonction de présence de métastases occultes



La survie globale pour l'ensemble de la cohorte était de 79% à deux ans et de 67% à cinq ans avec une médiane de survie de 9 ans (écart type : 9,5 mois) représentées sur la **Figure 10**. Pour les patients ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire lors de la LTR la survie globale à 2ans était de 85% et à 5 ans de 71%. La survie globale du groupe de patients « sans curage » lors de la LTR était de 72% à 2 ans et de 62% à 5 ans. Il n'y avait pas de différence significative en terme de survie globale entre ces deux groupes (p=0,16). Ces données de survie globale sont présentées sur la **Figure 11** . La réalisation d'un curage ganglionnaire uni ou bilatéral n'avait pas d'influence sur la survie globale de manière statistiquement significative (p=0,171).

Figure 10 : Survie globale de l'ensemble de la population

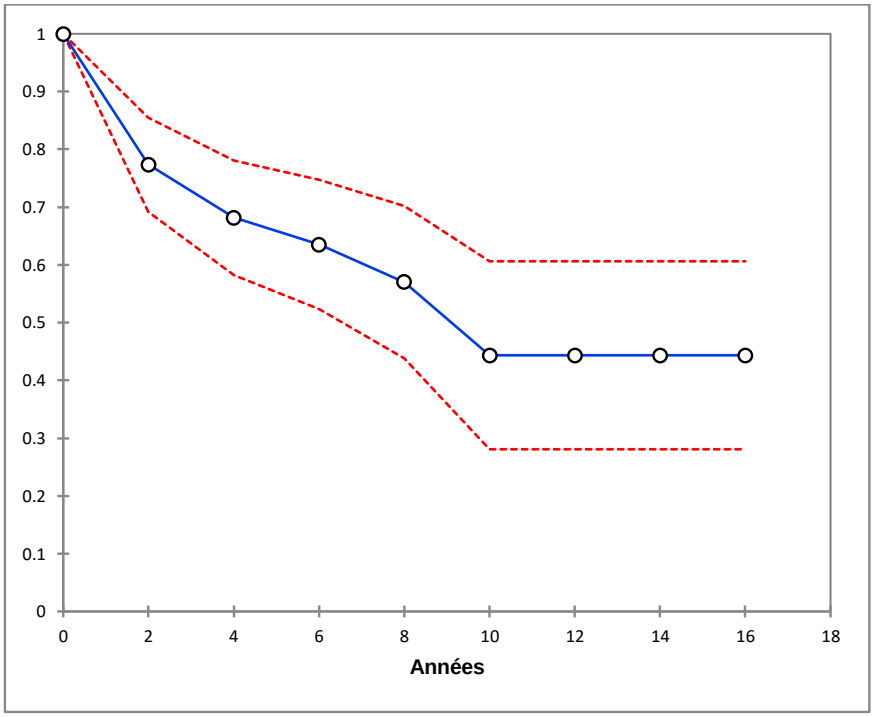
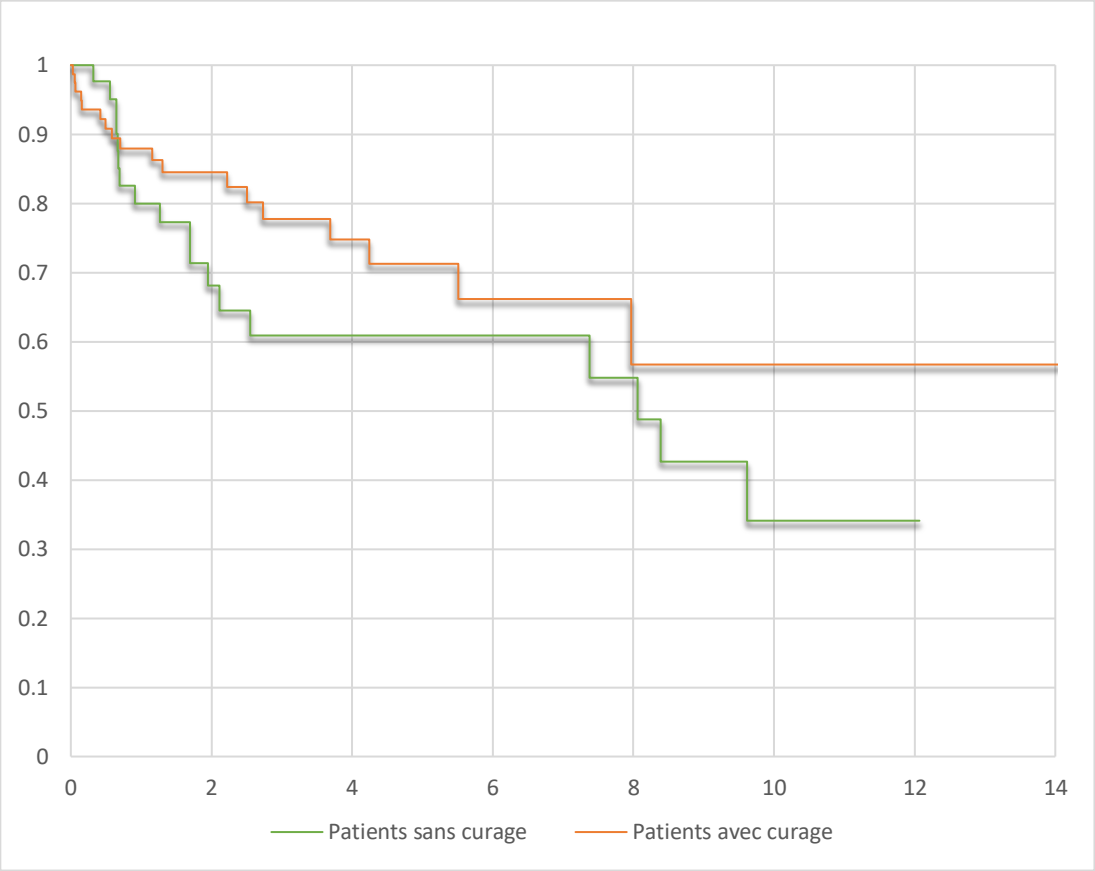


Figure 11 : Survie globale en fonction réalisation d'un CG



Temps de survie moyen patients sans curage :

Temps de survie moyen	Ecart-type	Borne inférieure (95%)	Borne supérieure (95%)
6.392	0.761	4.900	7.884

Temps de survie globale moyen patients avec curage :

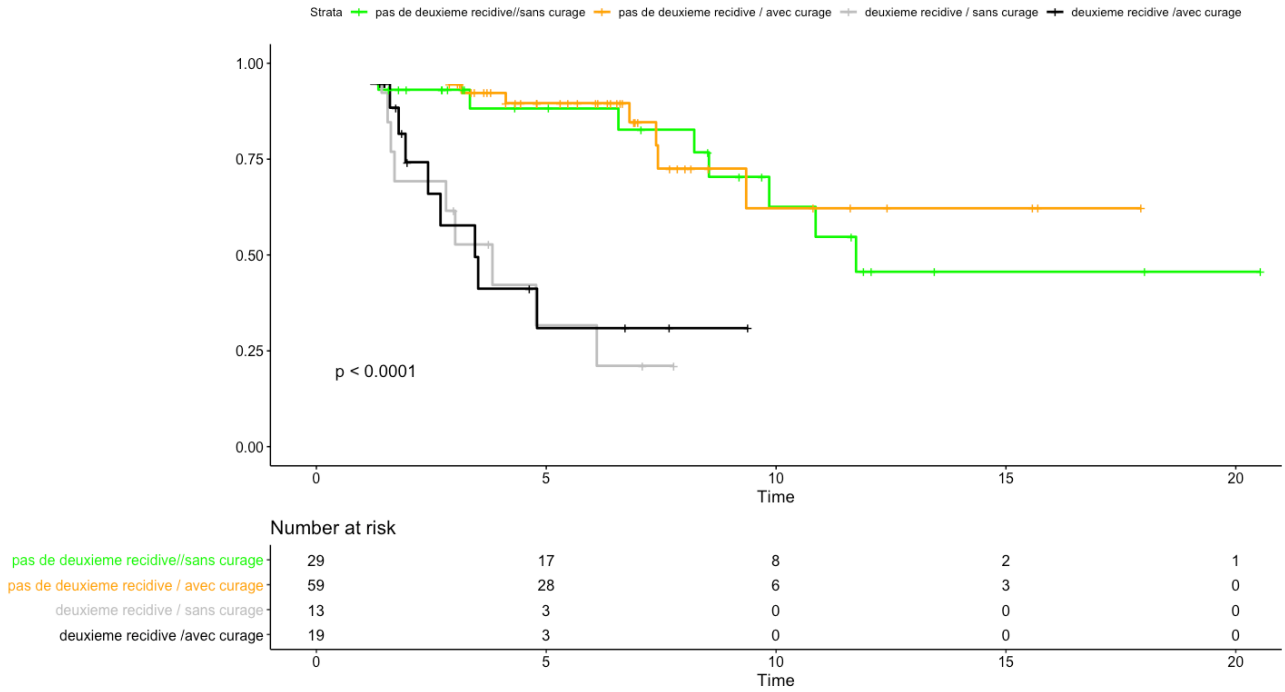
Temps de survie moyen	Ecart-type	Borne inférieure (95%)	Borne supérieure (95%)
9.531	0.984	7.602	11.459

Test d'égalité des fonctions de survie cumulées:

Statistique	Valeur observée	Valeur critique	p-value	alpha
Log-rank	1.993	3.841	**0.158**	0.050

La survie globale en absence d'une récidive était pour l'ensemble de la cohorte de 87% à 5 ans contre 30% à 5ans en cas de récidive (p<0,0001). La réalisation du curage ganglionnaire n'avait pas d'influence sur la survie globale sans récidive comme démontré sur la **Figure 12**.

Figure 12 : Survie globale en fonction de la deuxième récidive et du curage à la rechute



2.3 Discussion

La situation pour laquelle une indication de LTR est retenue chez des patients présentant une récurrence laryngée avec un statut N0 après échec d'un traitement médical initial par radiothérapie est peu fréquente en pratique clinique. Dans notre travail multicentrique, basé sur les données de quatre centres majeurs dans l'activité carcinologique ORL du quart Sud-Ouest de la France ainsi que du Centre de Lutte Contre le Cancer de Villejuif ayant l'activité la plus soutenue en carcinologie ORL de France, sur une période de dix ans, cela ne représente que 14,5% des patients opérés de laryngectomies totales. Malgré une faible occurrence, cette situation mérite toute notre attention face à la confirmation d'une hausse de la morbidité liée à la réalisation d'un CG bien rapporté dans notre étude ainsi que dans la littérature (26,27,245). L'indication du CG dans ce cas précis est particulièrement d'actualité à l'ère de la chirurgie robot assistée qui permettrait de réduire la morbidité de la LTR mais nécessite de se passer d'un CG (98–100).

Le taux de patients opérés d'un CG présentant une métastase occulte dans notre étude était de 12,5%, dans la moyenne basse des taux rapportés dans la littérature (19,23–25,29,244,246,247). Une récente revue de la littérature effectueé à partir de 17 articles a rapporté un taux de métastases occultes moyen de 13,7% (249). En incluant les deux patients (4,8%) du groupe « sans curage » ayant présenté une récidive régionale isolée dans le suivi, le taux de métastases occultes global diminuait alors à 9,1%. Ce mode de calcul est discutable, il est d'ailleurs peu rapporté dans la littérature. Il permet cependant d'être théoriquement plus exhaustif en incluant les patients opérés sans CG potentiellement à moindre risque de métastases occultes. Un suivi prolongé supérieur au suivi médian de près de 24 mois dans le groupe sans curage aurait été nécessaire pour être véritablement exhaustif.

Nos résultats ont confirmé l'importance des facteurs de risque de métastases occultes bien connus que sont l'atteinte susglottique et/ou un stade avancé lors de la récurrence (20,180,244,247). De nombreux auteurs excluaient les patients N+ au diagnostic initial et ne pouvaient alors pas étudier l'influence de ce paramètre sur le taux de métastases occultes (17,26,245). En incluant les patients à

la fois N+ et N0, nous avons pu démontrer que le statut N+ lors de la prise en charge initiale était significativement associé à un risque de métastases occultes supérieur comparativement aux patients N0 (p=0,01). Seuls deux auteurs avaient rapportés des résultats similaires (246,247). Enfin, ce travail a surtout permis de mettre en exergue pour la première fois que le délai entre la fin du traitement par radiothérapie et la LTR était un facteur essentiel du risque de métastases occultes, avec un taux de 73% avant 6 mois, 27% entre 6 mois et 2 ans et nul au-delà de 2 ans (p<0,01). Un délai inférieur à 6 mois correspond de ce fait à une poursuite évolutive, situation la plus péjorative.

Notre étude ne permet pas d'évaluer les performances des examens d'imageries dans cette situation. En effet, l'exclusion de notre étude des patients N+ lors de la récurrence nous empêche de définir les valeurs diagnostiques de ces examens. Avec 98% des patients inclus ayant bénéficié d'une TDM avant la LTR et considérés comme N0, nos résultats confirment les faibles performances de cette modalité d'évaluation ganglionnaire puisque 12,5 % des patients opérés avec un CG avaient des métastases occultes. La TEP-TDM est considérée comme l'examen ayant la plus haute VPN dans cette situation (40,241). De façon surprenante, cet examen a cependant été peu réalisé avant la LTR pour les patients inclus dans notre étude (43%), probablement dû au fait que la période d'inclusion débutait en 2008, époque à laquelle la pratique de la TEP-TDM était encore peu développée en routine. Dans la littérature les examens d'imagerie réalisés pour définir le statut ganglionnaire des patients avant la LTR étaient souvent non renseignés (23–26,246,247). Dans la série de Birkeland et al. seuls 21% des patients avaient bénéficié d'une TEP-TDM (244). La réalisation d'une TEP TDM avant une chirurgie mutilante dans une situation de rattrapage paraît cependant aujourd'hui indiquée.

Notre étude est la première à mettre en évidence l'importance de la morbidité nerveuse des CG lors d'une LTR. Cette morbidité est essentiellement liée aux lésions subies par le nerf spinal. La dissection du nerf spinal lors du curage de l'aire IIB dans un cou irradié est souvent plus difficile par le manque de laxité des tissus, situation aggravée par la dévascularisation liée à la radiothérapie. Actuellement, la dissection sélective du cou pour ces patients N0 comprend généralement les niveaux II-III et IV, ce

qui a bien été réalisé chez tous nos patients opérés avec un curage avec l'aire IIA envahie pour 7 patients (77%), l'aire III pour 3 patients (33%) et l'aire IV pour 2 patients (22%) (250,251)(244). Dans notre étude, on ne retrouvait pas d'atteinte de l'aire IIB spécifiquement. L'intérêt du curage de l'aire IIB reste à définir dans cette situation. Plusieurs auteurs ne recommandent pas sa réalisation de manière systématique (133,252). Un curage sélectif limité aux aires IIA et III a même été proposé par Ferlito et al. (134).

Actuellement, la LTR sans curage n'est pas proposée en routine dans les recommandations des sociétés savantes pour les patients cN0. Notre étude rétrospective montre pourtant que de nombreux centres ont inclu dès 2008 cette option thérapeutique dans leur pratique clinique avec 37% des patients opérés sans curage de la cohorte. Le faible taux de récidives ganglionnaires isolées dans ce sous-groupe justifie a posteriori cette attitude, mais les critères de sélection n'étaient pas rapportés. Une récente méta-analyse portant sur un total de 1141 patients corrobore cette hypothèse, avec l'absence de différence significative en terme de survie sans récidive à 5 ans entre les patients opérés avec ou sans curage (odds ratio [OR] = 0,76, IC = 0,49-1,17, p =0,21) (249).

Bien que multicentrique et avec un nombre élevé de patients inclus en comparaison avec les séries déjà rapportées, l'effectif de cette étude reste potentiellement insuffisant pour une analyse en sous-goupe par sous-localisation. Le suivi des patients, en particulier opérés sans curage, était probablemet insuffisant avec la moitié des patients ayant un suivi inférieur à 24 mois. Une étude prospective permettrait certainement d'éviter de nombreux biais et d'inclure des patients avec un bilan d'imagerie exhaustif et correspondant aux recommandations actuelles, mais la faible incidence des patients opérés d'une LTR avec un statut cN0 constitue un obstacle majeur.

2.4 Conclusion

La réalisation d'un curage ganglionnaire lors de la réalisation d'une LTR après échec de lz préservation laryngée chez des patients N0 lors de la récurrence ne semble pas être indiquée de façon systématique en raison d'un taux de métastases occultes inférieur à 10%. Devant des maladies avancées, avec

suspicion de lyse cartilagineuse et/ou de localisation susglottique et/ou dans des délais courts après la fin du traitement initial, un curage ganglionnaire semble être nécessaire. En revanche, pour les stades récurrents débutants, dans un délai supérieur à 2 ans et/ou de localisation glottique pure lors de la récidive, le curage ganglionnaire ne semble pas s'imposer. Ces patients pourraient bénéficier d'une laryngectomie totale robot-assistée sans curage ganglionnaire. Pour tous les autres patients, la discussion reste ouverte.

ANNEXES

Tableau 11 *: Revue de la littérature non exhaustive des chirurgies de rattrapage (tous sites ORL confondus) chez des patients N0.*

Etudes	Traitement initial	Sites	rN0	Curages / Observation	Métastases occultes	Contrôle local	Contrôle régional	Survie spécifique	Survie globale	Taux complications	Intérêt curage	Métastases occultes
Lee Rétrospectif	RT	Oropharynx, hypopharynx, cavité buccale, larynx	149	80 74	6(8%)		94% (5ans) 83% (5ans)	71% (5ans) 69% (5ans)			N+ initial * Délai <1an *	
Dagan Rétrospectif	RT	Larynx, hypopharynx, oropharynx	57	40 17	4 (10%)	71% (5ans) 82% (5ans)	94% (5ans) 87% (5ans)	92% (5ans) 60% (5ans)	56% (5ans) 45% (5ans)	19 (47%) 5 (30%)	Marges positives*	
Temam Rétrospectif	RT	Oropharynx, hypopharynx, cavité buccale, larynx	30	30	1 (3%)				32% (5ans)	12 (40%)		
Yirmibesoglu Rétrospectif	RT/RCC	Larynx, hypopharynx, oropharynx	44	30 14	3(10%)	71% (3ans) 73%(3ans)			55% (3ans) 64% (3ans)	16 (53%)* 3 (21%)		

*RT: radiothérapie; RCC: radiochimiothérapie, *: p<0,05; **: p<0,01*

Tableau 12 *: Revue de la littérature non exhaustive des laryngectomies de rattrapage chez des patients N0.*

Etudes	Traitement initial	Sites	rN0	Curages / Observations	Métastases occultes	Contrôle local	Contrôle régional	Survie spécifique	Survie globale	Taux complications	Intérêt curage	Métastases occultes
Birkeland. 2016 Rétrospectif	RT/R-CT	Larynx	203	203	35 (17%)							rT4** susglottique**
Deganello.2014 Rétrospectif	RT	Larynx	104	7 97	0 (0%)				57% (5ans) 64% (5ans)	4 (57%)** 13 (13%)	T2* Age <60ans*	
Yao.2005 Rétrospectif	RT	Larynx	63	41 22	5 (12%)				32% (5ans) 50% (5ans)	5 (12%) 7 (32%)		rT3-rT4 *
Wax.1999 Prospectif	RT	Larynx	34	34	6 (17%)							rT3-rT4 glottique* susglottique*
Basheeth. 2013 Rétrospectif	RT / RCC	Larynx, hypopharynx	45	38 7	3 (8%)	60% (5ans) 70% (5ans)	70% (5ans) 80% (5ans)	40% (5ans) 70% (5ans)		18 (47%) * 2 (29%)		
Amit.2012 Rétrospectif	RT/ RCC	Larynx	42	42	8 (19%)							N+ initial *
Hilly. 2014 Rétrospectif	RT/ RCC	Larynx	87	48 39	6 (12%)						rT3-rT4*	
Farrag.2O06 Rétrospectif	RT	Larynx	51	34 17	4 (13%)		100% (3ans) 100% (3ans)				rT3-rT4*	
Bohannon.2009 Rétrospectif	RT	Larynx	71	38 33	3 (8%)				52% (2ans) 48% (2ans)	25 (65%)* 14 (40%)		
Asimakopoulos.2018 Rétrospectif	RT/ RCC	Larynx	43	43	5 (12%)					9 (20%)		N+ initial* Susglottique*
Pezier.2014 Rétrospectif	RT/ RCC	Larynx	32	30	2 (7%)	71% (5ans)		47% (5ans)	37% (5ans)	17 (53%)		
Freiser.2016 Rétrospectif	RT/RCC	Larynx	125	98 27	10 (10%)			56% (2ans) 59% (2ans)	53% (5ans) 53% (5ans)	41 (42%) 13 (48%)		
Koss.2014 Rétrospectif	RT/RCC	Larynx	68	53 15	15 (28%)	73%(3ans)			64% (3ans)			Transglottique* Susglottique *

*RT: radiothérapie; RCC: radiochimiothérapie, indicateur de significativité : *: p<0,05; **: p<0,01*

Tableau 13 *: Caractéristiques des patients présentant des métastases occultes.*

	T i	N i	Atteinte i	TTT	Délai (m)	T r	Localisation r	Imagerie r	Curage	IIA	IIB	III	IV	RC	pTN	Statut DDN	OS (m)
1	T3	N0	Susglottique	RCC	3	T3	Susglottique	TDM	Bilatéral	1+/4	0/2	0/9	1+/4	oui	T3 N3b	Vivant SM	43
										0/2	0/6	0/3	0/5	non			
2	T2	N0	Susglottique	RT	3	T3	Susglottique	TDM	Bilatéral	0/1	0/1	1+/12	0/17	oui	T4a N3b	Décédé	5
										0/2	0/2	1+/8	0/12	oui			
3	T3	N1	Susglottique	CT-RCC	17	T3	Susglottique	TDM/TEP	Bilatéral	0/9	0/4	0/2	0/1	non	T4a N2c	Vivant AM (M)	44
										1+/8	0/4	0/4	0/8	non			
4	T3	N2c	Susglottique	RCC	3	T3	Susglottique	TDM/TEP	Bilatéral	1+/25	0/3	0/21	0/4	non	T3 N2c	Vivant SM	40
										1+/23	0/5	0/3	0/3	non			
5	T3	N0	Glottique	RCC	4	T3	Sousglottique	TDM/TEP	Bilatéral	1+/5	0/5	0/3	1+/4	oui	T4a N3b	Vivant AM (L+R+M)	9
										0/4	0/2	0/2	2+/5	oui			
6	T4a	N2c	Susglottique	CT-RCC	4	T3	Susglottique	TDM/TEP	Bilatéral	1+/4	0/1	1+/5	0/8	non	T4a N2b	Vivant AM (L+M)	7
										0/9	0/4	0/4	0/3	non			
7	T3	N2c	Susglottique	CT-RT	3	T2	Susglottique	TDM/TEP	Bilatéral	1+/5	0/5	0/3	0/5	non	T3 N1	Vivant AM (M)	13
										0/5	0/8	0/4	0/3	non			
8	T3	N0	Susglottique	CT-RT	3	T3	Susglottique	TDM	Bilatéral	1+/3	0/2	2+/4	0/5	oui	T4a N3b	Vivant SM	8
										0/3	0/2	0/10	0/6	non			
9	T3	N0	Susglottique	RT	15	T3	Trois étages	TDM/TEP	Bilatéral	0/2	0/2	2+/9	0/4	oui	T4a N3b	Vivant AM (L+R)	4
										0/3	0/2	0/4	0/0	non			
10	T3	N1	Susglottique	CT-RT	5	T4a	Susglottique	TDM	Aucun						T4a Nx	Décédé	7
11	T2	N0	Susglottique	RCC	7	T3	Trois étages	TDM	Aucun						T4a Nx	Décédé	3

i : initial ; r : récurrence ; RT : radiothérapie ; RCC : radiochimiothérapie ; CT-RT : chimiothérapie induction suivie radiothérapie ; CT-RCC : chimiothérapie induction suivie radiochimiothérapie ; DDN : date dernières nouvelles ; AM : avec maladie ; SM : sans maladie ; L : locale ; R : régionale ; M : métastatique ; m : mois ; OS : survie globale

BIBLIOGRAPHIE

1. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer study group Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer.pdf. N Engl J Med. 1991;(324):1685–1690.

2. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, Nathan CA, Adelstein DJ, Eisbruch A, et al. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 10 avr 2018;36(11):1143-69.

3. Lefebvre J-L, Ang KK, on behalf of the Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: Key issues and recommendations-A consensus panel summary. Head Neck. avr 2009;31(4):429-41.

4. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, et al. Résultats à long terme de l'essai de phase III Gortec 2000-01 sur la chimiothérapie d'induction par cisplatine, 5-fluorouracile avec ou sans docétaxel pour la préservation laryngée. Cancer/Radiothérapie. oct 2016;20(6-7):755.

5. Pointreau Y, Lefebvre JL, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. 8508 Preliminary results of the randomized phase II TREMPLIN study: TPF Induction chemotherapy followed by radiotherapy plus cisplatin or cetuximab. Eur J Cancer Suppl. sept 2009;7(2):472-3.

6. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. 2006;368:12.

7. Mendenhall WM, Riggs CE, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB. Altered Fractionation and/or Adjuvant Chemotherapy in Definitive Irradiation of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Laryngoscope. mars 2003;113(3):546-51.

8. Chao KSC, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol. févr 2003;55(2):312-21.

9. Popovtzer A, Burnstein H, Stemmer S, Limon D, Hili O, Bachar G, et al. Phase II organ-preservation trial: Concurrent cisplatin and radiotherapy for advanced laryngeal cancer after response to docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil-based induction chemotherapy: Induction docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced laryngeal cancer. Head Neck. févr 2017;39(2):227-33.

10. Takácsi-Nagy Z, Hitre E, Remenár É, Oberna F, Polgár C, Major T, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemoradiotherapy alone in stage III–IV unresectable head and neck cancer: Results of a randomized phase II study. Strahlenther Onkol. août 2015;191(8):635-41.

11. Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, Cooper J, Maor M, Goepfert H, et al. Outcome of Salvage Total Laryngectomy Following Organ Preservation Therapy: The Radiation Therapy Oncology Group Trial 91-11. Arch Otolaryngol Neck Surg. 1 janv 2003;129(1):44.

12. Teymoortash A, Bohne F, Kissing L, Daniel H, Kurt B, Wilhelm T, et al. Oncological and surgical outcome of total laryngectomy in combination with neck dissection in the elderly. Eur Arch Otorhinolaryngol. juill 2016;273(7):1825-33.

13. van der Putten L, de Bree R, Kuik DJ, Rietveld DHF, Buter J, Eerenstein SEJ, et al. Salvage laryngectomy: Oncological and functional outcome. Oral Oncol. avr 2011;47(4):296-301.

14. Ganly I, Patel SG, Matsuo J, Singh B, Kraus DH, Boyle JO, et al. Results of Surgical Salvage After Failure of Definitive Radiation Therapy for Early-Stage Squamous Cell Carcinoma of the Glottic Larynx. ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG. 2006;132:8.

15. Teymoortash A, Bohne F, Kissing L, Daniel H, Kurt B, Wilhelm T, et al. Oncological and surgical outcome of total laryngectomy in combination with neck dissection in the elderly. Eur Arch Otorhinolaryngol. juill 2016;273(7):1825-33.

16. Lee DJ, Kwon KH, Chung EJ, Park IS, Kim JH, Rho YS. The role of elective neck dissection during salvage surgery in head and neck squamous cell carcinoma. Acta Otolaryngol (Stockh). août 2013;133(8):886-92.

17. Pezier TF, Nixon IJ, Scotton W, Joshi A, Guerrero-Urbano T, Oakley R, et al. Should elective neck dissection be routinely performed in patients undergoing salvage total laryngectomy? J Laryngol Otol. mars 2014;128(03):279-83.

18. Solares CA, Fritz MA, Esclamado RM. Oncologic effectiveness of selective neck dissection in the N0 irradiated neck. Head Neck. mai 2005;27(5):415-20.

19. Hilly O, Gil Z, Goldhaber D, Amit M, Biadsee A, Popovtzer A, et al. Elective neck dissection during salvage total laryngectomy - a beneficial prognostic effect in locally advanced recurrent tumours. Clin Otolaryngol. févr 2015;40(1):9-15.

20. Koss SL, Russell MD, Leem TH, Schiff BA, Smith RV. Occult nodal disease in patients with failed laryngeal preservation undergoing surgical salvage: Occult Nodal Disease in Larynx Cancer. The Laryngoscope. févr 2014;124(2):421-8.

21. Furuta Y, Homma A, Oridate N, Suzuki F, Hatakeyama H, Suzuki K, et al. Surgical complications of salvage total laryngectomy following concurrent chemoradiotherapy. Int J Clin Oncol. déc 2008;13(6):521-7.

22. Scotton W, Cobb R, Pang L, Nixon I, Joshi A, Jeannon J-P, et al. Post-operative wound infection in salvage laryngectomy: does antibiotic prophylaxis have an impact? Eur Arch Otorhinolaryngol. nov 2012;269(11):2415-22.

23. Yao M, Roebuck JC, Holsinger FC, Myers JN. Elective neck dissection during salvage laryngectomy. Am J Otolaryngol. nov 2005;26(6):388-92.

24. Wax MK, Touma BJ. Management of the N0 Neck During Salvage Laryngectomy. The Laryngoscope. janv 1999;109(1):4-7.

25. Farrag TY, Lin FR, Cummings CW, Koch WM, Flint PW, Califano JA, et al. Neck Management in Patients Undergoing Postradiotherapy Salvage Laryngeal Surgery for Recurrent/Persistent Laryngeal Cancer: The Laryngoscope. oct 2006;116(10):1864-6.

26. Bohannon IA, Desmond RA, Clemons L, Magnuson JS, Carroll WR, Rosenthal EL. Management of the N0 neck in recurrent laryngeal squamous cell carcinoma. The Laryngoscope. 2009;NA-NA.

27. Basheeth N, O'Leary G, Sheahan P. Elective Neck Dissection for N0 Neck During Salvage Total Laryngectomy: Findings, Complications, and Oncological Outcome. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 1 août 2013;139(8):790.

28. Yirmibesoglu E, Fried D, Shores C, Rosenman J, Weissler M, Hackman T, et al. Incidence of Subclinical Nodal Disease at the Time of Salvage Surgery for Locally Recurrent Head and Neck Cancer Initially Treated With Definitive Radiation Therapy: Am J Clin Oncol. oct 2013;36(5):475-80.

29. Freiser ME, Ojo RB, Lo K, Saint-Victor S, Bollig C, Nayak CS, et al. Complications and oncologic outcomes following elective neck dissection with salvage laryngectomy for the N0 neck. Am J Otolaryngol. mai 2016;37(3):186-94.

30. Sanabria A, Silver CE, Olsen KD, Medina JE, Hamoir M, Paleri V, et al. Is elective neck dissection indicated during salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma? Eur Arch Otorhinolaryngol. déc 2014;271(12):3111-9.

31. Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR, Brandão LG. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: Systematic review of risk factors: Pharyngocutaneous Fistula after Total Laryngectomy. Eisele DW, éditeur. Head Neck. nov 2015;37(11):1691-7.

32. Dagan R, Morris CG, Kirwan JM, Werning JW, Vaysberg M, Amdur RJ, et al. Elective neck dissection during salvage surgery for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiotherapy with elective nodal irradiation. The Laryngoscope. 2010;NA-NA.

33. Basheeth N, O'Leary G, Sheahan P. Elective Neck Dissection for N0 Neck During Salvage Total Laryngectomy: Findings, Complications, and Oncological Outcome. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 1 août 2013;139(8):790.

34. Hilly O, Stern S, Horowitz E, Leshno M, Feinmesser R. Is there a role for elective neck dissection with salvage laryngectomy? A decision-analysis model: Neck Dissection With Salvage Laryngectomy. The Laryngoscope. nov 2013;123(11):2706-11.

35. Ali S, Tiwari RM, Snow GB. False-positive and false-negative neck nodes. Head Neck Surg. nov 1985;8(2):78-82.

36. de Jong RJB, Rongen RJ, Lameris JS, Harthoorn M, Verwoerd CDA, Knegt P. Metastatic Neck Disease: Palpation vs Ultrasound Examination. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg. 1 juin 1989;115(6):689-90.

37. Atula TS, Varpula MJ, Kurki TJI, Klemi P-J, Grénman R. Assessment of cervical lymph node status in head and neck cancer patients: palpation, computed tomography and low field magnetic resonance imaging compared with ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. Eur J Radiol. sept 1997;25(2):152-61.

38. Blitz AM, Aygun N. Radiologic Evaluation of Larynx Cancer. Otolaryngol Clin North Am. août 2008;41(4):697-713.

39. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. Clin Otolaryngol. juin 2008;33(3):210-22.

40. Sagardoy T, Fernandez P, Ghafouri A, Digue L, Haaser T, de Clermont-Galleran H, et al. Accuracy of ^{18} FDG PET-CT for treatment evaluation 3 months after completion of chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: 2-year minimum follow-up: ^{18} FDG PET-CT for Treatment Evaluation of HNSCCs. Head Neck. avr 2016;38(S1):E1271-6.

41. Richard C, Prevot N, Timoshenko AP, Dumollard J-M, Dubois F, Martin C, et al. Preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography imaging in head and neck cancer: does it really improve initial N staging? Acta Otolaryngol (Stockh). déc 2010;130(12):1421-4.

42. Cheung PKF, Chin RY, Eslick GD. Detecting Residual/Recurrent Head Neck Squamous Cell Carcinomas Using PET or PET/CT: Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol-Head Neck Surg. mars 2016;154(3):421-32.

43. Conessa C, Foehrenbach H, Herve S, Poncet J-L. FDQ-PET SCAN IN LOCAL FOLLOW-UP OF IRRADIATED HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMAS. :8.

44. Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ, Ware R, Weih L, Rischin D, et al. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo)radiotherapy in head and neck cancer. Head Neck. mars 2005;27(3):175-81.

45. Tan A, Adelstein DJ, Rybicki LA, Saxton JP, Esclamado RM, Wood BG, et al. Ability of Positron Emission Tomography to Detect Residual Neck Node Disease in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma After Definitive Chemoradiotherapy. Arch Otolaryngol Neck Surg. 1 mai 2007;133(5):435.

46. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. avr 2014;62(2):95-108.

47. Binder-Foucard florence, Belot A. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. 2013.

48. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. avr 2013;49(6):1374-403.

49. Hill C. Trends in Tobacco Smoking and Consequences on Health in France. Prev Med. juill 1998;27(4):514-9.

50. King G, Guignard R, Reeder E, Beck F, Conserve DF, Arwidson P, et al. Fumes-tu encore? Quitting among French and American smokers: 2000–2010. Ann Epidemiol [Internet]. mars 2019 [cité 30 mai 2019]; Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1047279718303600

51. Guérin S, Hill C. L'épidémiologie des cancers en France en 2010: comparaison avec les États-Unis. Bull Cancer (Paris). janv 2010;97(1):47-54.

52. European Cancer Information System From https://ecis.jrc.ec.europa.eu, accessed on 10/03/2019 © European Union, 2019.

53. Zuo J-J, Tao Z-Z, Chen C, Hu Z-W, Xu Y-X, Zheng A-Y, et al. Characteristics of cigarette smoking without alcohol consumption and laryngeal cancer: overall and time-risk relation. A meta-analysis of observational studies. Eur Arch Otorhinolaryngol. mars 2017;274(3):1617-31.

54. Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, Levi F, Bertuzzi M, Negri E, et al. Cancer of the larynx in non-smoking alcohol drinkers and in non-drinking tobacco smokers. Br J Cancer. août 2002;87(5):516-8.

55. Maier H, Sennewald E, Heller GFW-D, Weidauer H. Chronic Alcohol Consumption-The Key Risk Factor for Pharyngeal Cancer. Otolaryngol Neck Surg. févr 1994;110(2):168-73.

56. Tuyns A-J, Esteve J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: Iarc international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). Int J Cancer. 15 avr 1988;41(4):483-91.

57. Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: A case-control study in the doubs region of France. Eur J Cancer B Oral Oncol. janv 1995;31(5):301-9.

58. Choi SY, Kahyo H. Effect of Cigarette Smoking and Alcohol Consumption in the Aetiology of Cancer of the Oral Cavity, Pharynx and Larynx. Int J Epidemiol. 1991;20(4):878-85.

59. Zang EA, Wynder EL. Reevaluation of the Confounding Effect of Cigarette Smoking on the Relationship between Alcohol Use and Lung Cancer Risk, with Larynx Cancer Used as a Positive Control. Prev Med. avr 2001;32(4):359-70.

60. Talamini R, Bosetti C, Vecchia CL, Maso LD, Levi F, Bidoli E, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case–control study. :8.

61. Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: A population-based case-control study in southern Sweden. Acta Otolaryngol (Stockh). janv 2005;125(12):1337-44.

62. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2005;10.

63. Wittekindt C, Wuerdemann N, Gattenlöhner S, Brobeil A, Wierzbicka M, Wagner S, et al. The role of high-risk human papillomavirus infections in laryngeal squamous cell carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. nov 2017;274(11):3837-42.

64. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. nov 2014;15(12):1319-31.

65. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halec G, Quirós B, Tous S, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. J Natl Cancer Inst. juin 2016;108(6):djv403.

66. Laccourreye O, Garcia D, Maldent J-B, Werner A. Histoire des laryngectomies illustrée par l'analyse de deux cohortes à un siècle de distance : un reflet du progrès, des difficultés et des conflits rencontrés en médecine. Bull Académie Natl Médecine. mars 2011;Volume 195(3):741-53.

67. Hartl DM, Ferlito A, Brasnu DF, Langendijk JA, Rinaldo A, Silver CE, et al. Evidence-based review of treatment options for patients with glottic cancer. Eisele DW, éditeur. Head Neck. nov 2011;33(11):1638-48.

68. Batıoğlu-Karaaltın A, Binbay Z, Yiğit Ö, Dönmez Z. Evaluation of life quality, self-confidence and sexual functions in patients with total and partial laryngectomy. Auris Nasus Larynx. avr 2017;44(2):188-94.

69. Sharpe G, Camoes Costa V, Doubé W, Sita J, McCarthy C, Carding P. Communication changes with laryngectomy and impact on quality of life: a review. Qual Life Res [Internet]. 11 nov 2018 [cité 2 mars 2019]; Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/s11136-018-2033-y

70. Scott AJ, McGuire JK, Manning K, Leach L, Fagan JJ. Quality of life after total laryngectomy: evaluating the effect of socioeconomic status. J Laryngol Otol. 18 févr 2019;1-6.

71. Vergez S, Jegoux F, Dolivet G, Morinière S. Quality assurance in head and neck surgical oncology. Bull Cancer (Paris). mai 2014;(5):496–504.

72. Nakayama M, Laccourreye O, Holsinger FC, Okamoto M, Hayakawa K. Functional Organ Preservation for Laryngeal Cancer: Past, Present and Future. Jpn J Clin Oncol. 1 mars 2012;42(3):155-60.

73. Holsinger FC, Weinstein GS, Laccourreye O. Supracricoid Partial Laryngectomy: An Organ-Preservation Surgery for Laryngeal Malignancy. Curr Probl Cancer. juill 2005;29(4):190-200.

74. Chevalier D, Piquet J-J. Subtotal laryngectomy with cricohyoidopexy for supraglottic carcinoma: Review of 61 cases. Am J Surg. nov 1994;168(5):472-3.

75. Piquet JJ, Chevalier D. Subtotal laryngectomy with crico-hyoidoepiglotto-pexy for the treatment of extended glottic carcinomas. Am J Surg. oct 1991;162(4):357-61.

76. Laccourreye O, Mérite-Drancy A, Brasnu D, Chabardes E, Cauchois E, Ménard M, et al. Supracricoid hémilaryngopharyngectomy in selected Pyriform Sinus Carcinoma staged as T2. Laryngoscope. 103e éd. déc 1993;

77. Laccourreye O, Brasnu D, Biacabe B, Hans S, Seckin S, Weinstein G. Neo-adjuvant chemotherapy and supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy for advanced endolaryngeal carcinoma classified as T3–T4: 5-year oncologic results. Head Neck. oct 1998;20(7):595-9.

78. Peretti G, Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Del Bon F, Redaelli De Zinis LO, et al. Transoral CO2 laser treatment for Tis-T3 glottic cancer: The University of Brescia experience on 595 patients. Head Neck. 9 nov 2009;32(8):977-83.

79. Puxeddu R, Piazza C, Mensi MC, Ledda GP, Argiolas F, Peretti G. Carbon Dioxide Laser Salvage Surgery after Radiotherapy Failure in T1 and T2 Glottic Carcinoma. Otolaryngol Neck Surg. janv 2004;130(1):84-8.

80. Piazza C, Peretti G, Cattaneo A, Garrubba F. Salvage Surgery After Radiotherapy for Laryngeal Cancer. ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG. 2007;133(10):7.

81. Iro H, Waldfahrer F, Altendorf-Hofmann A, Weidenbecher M, Sauer R, Steiner W. Transoral Laser Surgery of Supraglottic Cancer: Follow-up of 141 Patients. Arch Otolaryngol Neck Surg. 1 nov 1998;124(11):1245.

82. Peretti G, Piazza C, Penco S, Santori G, Del Bon F, Garofolo S, et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for selected T3 glottic and supraglottic cancers: Transoral laser microsurgery for T3 laryngeal cancer. Head Neck. juill 2016;38(7):1107-12.

83. Canis M, Martin A, Ihler F, Wolff HA, Kron M, Matthias C, et al. Transoral laser microsurgery in treatment of pT2 and pT3 glottic laryngeal squamous cell carcinoma - results of 391 patients: Transoral Laser Microsurgery for pT2/pT3 Glottic Laryngeal SCC. Head Neck. juin 2014;36(6):859-66.

84. Peretti G, Piazza C, Mora F, Garofolo S, Guastini L. Reasonable limits for transoral laser microsurgery in laryngeal cancer: Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. avr 2016;24(2):135-9.

85. Gorphe P. A Contemporary Review of Evidence for Transoral Robotic Surgery in Laryngeal Cancer. Front Oncol [Internet]. 18 avr 2018 [cité 29 déc 2018];8. Disponible sur: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2018.00121/full

86. Lallemant B, Chambon G, Garrel R, Kacha S, Rupp D, Galy-Bernadoy C, et al. Transoral robotic surgery for the treatment of T1-T2 carcinoma of the larynx: Preliminary study: Laryngeal Cancer Robotic Surgery. The Laryngoscope. janv 2013;n/a-n/a.

87. Alon EE, Kasperbauer JL, Olsen KD, Moore EJ. Feasibility of transoral robotic-assisted supraglottic laryngectomy. Head Neck. févr 2012;34(2):225-9.

88. Razafindranaly V, Lallemant B, Aubry K, Moriniere S, Vergez S, Mones ED, et al. Clinical outcomes with transoral robotic surgery for supraglottic squamous cell carcinoma: Experience of a French evaluation cooperative subgroup of GETTEC: Clinical outcomes with transoral robotic surgery for supraglottic SCC. Head Neck. avr 2016;38(S1):E1097-101.

89. Olsen SM, Moore EJ, Koch CA, Price DL, Kasperbauer JL, Olsen KD. Transoral robotic surgery for supraglottic squamous cell carcinoma. Am J Otolaryngol. juill 2012;33(4):379-84.

90. Ozer E, Alvarez B, Kakarala K, Durmus K, Teknos TN, Carrau RL. Clinical outcomes of transoral robotic supraglottic laryngectomy. Head Neck. août 2013;35(8):1158-61.

91. Park YM, Kim WS, Byeon HK, Lee SY, Kim S-H. Surgical techniques and treatment outcomes of transoral robotic supraglottic partial laryngectomy. The Laryngoscope. mars 2013;123(3):670-7.

92. Mendelsohn AH, Remacle M, Van Der Vorst S, Bachy V, Lawson G. Outcomes following transoral robotic surgery: Supraglottic laryngectomy: TORS Supraglottic Laryngectomy. The Laryngoscope. janv 2013;123(1):208-14.

93. Stubbs VC, Rajasekaran K, Gigliotti AR, Mahmoud AF, Brody RM, Newman JG, et al. Management of the Airway for Transoral Robotic Supraglottic Partial Laryngectomy. Front Oncol [Internet]. 14 août 2018 [cité 29 déc 2018];8. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2018.00312/full

94. Dziegielewski PT, Kang SY, Ozer E. Transoral robotic surgery (TORS) for laryngeal and hypopharyngeal cancers: TORS for Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer. J Surg Oncol. déc 2015;112(7):702-6.

95. Kayhan FT, Kaya KH, Sayin I. Transoral Robotic Cordectomy for Early Glottic Carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol. août 2012;121(8):497-502.

96. Wang C-C, Liu S-A, Wu S-H, Lin W-J, Jiang R-S, Wang L. Transoral robotic surgery for early glottic carcinoma involving anterior commissure: Preliminary reports: TORS for early glottic carcinoma involving anterior commissure. Head Neck. juin 2016;38(6):913-8.

97. Kayhan FT, Koc AK, Erdim I. Oncological outcomes of early glottic carcinoma treated with transoral robotic surgery. Auris Nasus Larynx [Internet]. sept 2018 [cité 29 déc 2018]; Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0385814618306199

98. Smith RV, Schiff BA, Sarta C, Hans S, Brasnu D. Transoral robotic total laryngectomy. The Laryngoscope. mars 2013;123(3):678-82.

99. Krishnan G, Krishnan S. Transoral Robotic Surgery Total Laryngectomy: Evaluation of Functional and Survival Outcomes in a Retrospective Case Series at a Single Institution. ORL. 2017;79(4):191-201.

100. Dowthwaite S, Nichols AC, Yoo J, Smith RV, Dhaliwal S, Basmaji J, et al. Transoral robotic total laryngectomy: Report of 3 cases: Transoral Robotic Total Laryngectomy. Head Neck. nov 2013;35(11):E338-42.

101. Saunders MI, Rojas AM, Parmar MKB, Dische S. Mature Results of a Randomized Trial of Accelerated Hyperfractionated Versus Conventional Radiotherapy in Head-and-Neck Cancer. Int J Radiat Oncol. mai 2010;77(1):3-8.

102. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol. août 2000;48(1):7-16.

103. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. Lancet Oncol. sept 2017;18(9):1221-37.

104. Lefebvre J-L, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx Preservation in Pyriform Sinus Cancer: Preliminary Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial. JNCI J Natl Cancer Inst. 3 juill 1996;88(13):890-9.

105. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. Oral Oncol. mai 1998;34(3):224-8.

106. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. THE LANCET. 2000;355:7.

107. Pignon J-P, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. juill 2009;92(1):4-14.

108. Pignon J-P, le Maître A, Bourhis J. Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): An Update. Int J Radiat Oncol. oct 2007;69(2):S112-4.

109. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. N Engl J Med. 27 nov 2003;349(22):2091-8.

110. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer. J Clin Oncol. mars 2013;31(7):845-52.

111. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, Zorat PL, Cavaniglia G, Sileni VC, et al. Phase III Trial of Initial Chemotherapy in Stage III or IV Head and Neck Cancers: a Study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. JNCI J Natl Cancer Inst. 16 févr 1994;86(4):265-72.

112. Merlano M, Vitale V, Rosso R. Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. New England Journal of Medicine. 15 oct 1992;327(16):1115---1121.

113. Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar M, Bardet E, Leemans CR, Geoffrois L, et al. Phase 3 Randomized Trial on Larynx Preservation Comparing Sequential vs Alternating Chemotherapy and Radiotherapy. JNCI J Natl Cancer Inst. 4 févr 2009;101(3):142-52.

114. Henriques De Figueiredo B, Fortpied C, Menis J, Lefebvre JL, Barzan L, de Raucourt D, et al. Long-term update of the 24954 EORTC phase III trial on larynx preservation. Eur J Cancer. sept 2016;65:109-12.

115. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. N Engl J Med. 25 oct 2007;357(17):1695-704.

116. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. N Engl J Med. 25 oct 2007;357(17):1705-15.

117. Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, Lamb CC, Fried MP, Goguen LA, et al. Phase I/II Trial of Outpatient Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluorouracil, Leucovorin (opTPFL) as Induction for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN): Am J Clin Oncol. avr 2002;25(2):153-9.

118. Colevas AD, Amrein PC, Gomolin H, Barton JJ, Read RR, Adak S, et al. A phase II study of combined oral uracil and ftorafur with leucovorin for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer. 15 juill 2001;92(2):326-31.

119. Haddad R, Colevas AD, Tishler R, Busse P, Goguen L, Sullivan C, et al. Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil-based induction chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: The Dana Farber Cancer Institute experience. Cancer. 15 janv 2003;97(2):412-8.

120. Schrijvers D. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer: a phase I-II feasibility study. Ann Oncol. 1 avr 2004;15(4):638-45.

121. Pignon J-P, Syz N, Posner M, Olivares R, Le Lann L, Yver A, et al. Adjusting for patient selection suggests the addition of docetaxel to 5-fluorouracil–cisplatin induction therapy may offer survival benefit in squamous cell cancer of the head and neck: Anticancer Drugs. avr 2004;15(4):331-40.

122. Pointreau Y, Debelleix C, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, et al. 135 oral LONG TERM RESULTS OF THE GORTEC 2000-01 LARYNX PRESERVATION RANDOMIZED TRIAL USING A COMPOSITE FUNCTIONAL ENDPOINT. Radiother Oncol. mai 2011;99:S50.

123. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol. janv 2010;11(1):21-8.

124. Bonner JA, Azarnia N, Jones CU, Jassem J, Baselga J, Rowinsky EK. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2006;12.

125. Bonner J, Giralt J, Harari P, Spencer S, Schulten J, Hossain A, et al. Cetuximab and Radiotherapy in Laryngeal Preservation for Cancers of the Larynx and Hypopharynx: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 1 sept 2016;142(9):842.

126. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. Induction Chemotherapy Followed by Either Chemoradiotherapy or Bioradiotherapy for Larynx Preservation: The TREMPLIN Randomized Phase II Study. J Clin Oncol. mars 2013;31(7):853-9.

127. Pointreau Y, Malard O, Calais G, Rolland F. Etude SALTORL. Le journal du GORTEC et de l'intergroupe ORL. numéro 17. oct 2018;14-5.

128. Marks JE, Breaux S, Smith PG, Thawley SE, Spector GG, Sessions DG. The need for elective irradiation of occult lymphatic metastases from cancers of the larynx and pyriform sinus. Head Neck Surg. sept 1985;8(1):3-8.

129. Richard H, Jesse M. The evaluation and treatment of patients with extensive squamous cancer of the vocal cords.pdf. Laryngoscope. 1974;15:1424-9.

130. Thaler ER, Montone K, Tucker J, Weinstein GS. Delphian Lymph Node in Laryngeal Carcinoma: A Whole Organ Study. The Laryngoscope. mars 1997;107(3):332-4.

131. Shaha AR, Shah JP. Carcinoma of the subglottic larynx. Am J Surg. oct 1982;144(4):456-8.

132. Alpert TE, Morbidini-Gaffney S, Chung CT, Bogart JA, Hahn SS, Hsu J, et al. Radiotherapy for the Clinically Negative Neck in Supraglottic Laryngeal Cancer: Cancer J. nov 2004;10(6):335-8.

133. Paleri V, Kumar Subramaniam S, Oozeer N, Rees G, Krishnan S. Dissection of the submuscular recess (sublevel IIb) in squamous cell cancer of the upper aerodigestive tract: Prospective study and systematic review of the literature. Head Neck. févr 2008;30(2):194-200.

134. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Selective Neck Dissection (IIA, III): A Rational Replacement for Complete Functional Neck Dissection in Patients With N0 Supraglottic and Glottic Squamous Carcinoma. The Laryngoscope. avr 2008;118(4):676-9.

135. Djordjevic V, Bukurov B, Arsovic N, Dimitrijevic M, Jesic S, Nesic V, et al. Prospective case-control study of efficacy of bilateral selective neck dissection in primary surgical treatment of supraglottic laryngeal cancers with clinically negative cervical findings (N0). Clin Otolaryngol. déc 2016;41(6):634-9.

136. Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Silver CE. Neck dissection: past, present and future? J Laryngol Otol. févr 2006;120(2):87-92.

137. Rinaldo A, Ferlito A, Silver CE. Early history of neck dissection. Eur Arch Otorhinolaryngol. déc 2008;265(12):1535-8.

138. Puri SK, Fan C-Y, Hanna E. Significance of extracapsular lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. avr 2003;11(2):119-23.

139. Gourin CG, Boyce BJ, Williams HT, Herdman AV, Bilodeau PA, Coleman TA. Revisiting the role of positron-emission tomography/computed tomography in determining the need for planned neck dissection following chemoradiation for advanced head and neck cancer. The Laryngoscope. nov 2009;119(11):2150-5.

140. Crile G. Excision of cancer of the head and neck with special reference to the plan of dissection based on 132 operations. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 1906;47:1780-5.

141. Bocca E, Pignataro O. Functional neck dissection: an evaluation and review of 843 cases. Laryngoscope. 94(1984):942–945.

142. Gavilán J, Herranz J, Martín L. Functional neck dissection: The Latin approach. Oper Tech Otolaryngol-Head Neck Surg. sept 2004;15(3):168-75.

143. Ferlito A, Rinaldo A, Osvaldo S. Often-Forgotten Father of Functional Neck Dissection (in the Non-Spanish-Speaking Literature). Laryngoscope. 2004;114:1177–1178.

144. Byers R. Modified neck dissection: a study of 967 cases from 1970 to 1980. Am J Surg. 1985;(150):414–421.

145. Davidson J, Khan Y, Gilbert R, Birt B. Is selective neck dissection sufficient treatment for the N0/Np+ neck? JAMA Otolaryngol Neck Surg. 1997;(26):229–231.

146. Robbins KT, Doweck I, Samant S, Vieira F. Effectiveness of Superselective and Selective Neck Dissection for Advanced Nodal Metastases After Chemoradiation. Arch Otolaryngol Neck Surg. 1 nov 2005;131(11):965.

147. Mat Lazim N, Abdullah K, Karakullukcu B, Tan IB. Feasibility of Salvage Selective Neck Dissection after Primary Irradiation of Pharyngeal and Laryngeal Carcinoma. ORL. 2018;80(1):10-8.

148. Temam S, Koka V, Mamelle G, Julieron M, Carmantrant R, Marandas P, et al. Treatment of the N0 neck during salvage surgery after radiotherapy of head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. août 2005;27(8):653-8.

149. Cannon RB, Houlton JJ, Mendez E, Futran ND. Methods to reduce postoperative surgical site infections after head and neck oncology surgery. Lancet Oncol. juill 2017;18(7):e405-13.

150. Calearo C, Teatini G. Functional neck dissection. Anatomical grounds, surgical technique, clinical observations. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1983;92:215-22.

151. Prim MP, de Diego, Fernandez-Zubillaga A, Garcia-Raya P, Madero R. Patency and Flow of the Internal Jugular Vein After Functional Neek Dissection. 2000;5.

152. Docherty JG, Carter R, Sheldon CD, Falconer JS, Bainbridge LC, Robertson AG, et al. Relative effect of surgery and radiotherapy on the internal jugular vein following functional neck dissection. Head Neck. nov 1993;15(6):553-6.

153. Piazza C, Del Bon F, Nicolai P. In: Critical Issues in Head and Neck Oncology Section III Complications of Head and Neck Surgery. Springer Berlin Heidelberg; p. 271-82.

154. Cabra J, Herranz J, Moñux A, Gavilán J. Postoperative complications of functional neck dissection. Oper Tech Otolaryngol-Head Neck Surg. déc 1993;4(4):318-21.

155. Spiro J, Spiro R, Strong E. The management of chyle fistula. Laryngoscope. 100(7):771-4.

156. Scorza LB, Goldstein BJ, Mahraj RP. Modern Management of Chylous Leak Following Head and Neck Surgery: A Discussion of Percutaneous Lymphangiography-Guided Cannulation and Embolization of the Thoracic Duct. Otolaryngol Clin North Am. déc 2008;41(6):1231-40.

157. Nason RW, Binahmed A, Torchia MG, Thliversis J. Clinical observations of the anatomy and function of the marginal mandibular nerve. Int J Oral Maxillofac Surg. août 2007;36(8):712-5.

158. Nahum A, Mullally W, Marmor L. A syndrome resulting from radical neck dissection. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg. 1961;74:424-8.

159. Bradley PJ, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Woolgar JA, Strojan P, et al. Neck treatment and shoulder morbidity: Still a challenge. Eisele DW, éditeur. Head Neck. juill 2011;33(7):1060-7.

160. Prim MP, Diego JI, Verdaguer JM, Sastre N, Rabanal I. Neurological complications following functional neck dissection. Eur Arch Otorhinolaryngol. mai 2006;263(5):473-6.

161. Gacek RR. Neck Dissection Injury of a Brachial Plexus Anatomical Variant. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg. 1 mars 1990;116(3):356-8.

162. de Jong AA, Manni JJ. Phrenic nerve paralysis following neck dissection. Eur Arch Otorhinolaryngol. févr 1991;248(3):132-4.

163. McDonald MW, Moore MG, Johnstone PAS. Risk of Carotid Blowout After Reirradiation of the Head and Neck: A Systematic Review. Int J Radiat Oncol. mars 2012;82(3):1083-9.

164. Haraf DJ, Weichselbaum RR, Vokes EE. Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: A potentially curable disease. Ann Oncol. 1 nov 1996;7(9):913-8.

165. Stevens KR, Britsch A, Moss WT. High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. Int J Radiat Oncol. juill 1994;29(4):687-98.

166. De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. J Clin Oncol. nov 1998;16(11):3556-62.

167. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, Ferron C, Dolivet G, Bensadoun R-J, et al. Randomized Trial of Postoperative Reirradiation Combined With Chemotherapy After Salvage Surgery Compared With Salvage Surgery Alone in Head and Neck Carcinoma. J Clin Oncol. déc 2008;26(34):5518-23.

168. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, Zhu W, Boulware D, DeConti R, et al. Prognostic Factors for Survival After Salvage Reirradiation of Head and Neck Cancer. J Clin Oncol. 20 avr 2009;27(12):1983-91.

169. Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, Dunlap NE, Isrow D, Zakem SJ, et al. Multi-Institution Analysis of Intensity Modulated Radiation Therapy–Based Reirradiation for Head and Neck Cancer: Prognostic Factors and Recursive Partitioning Analysis for Overall Survival. Int J Radiat Oncol. oct 2016;96(2):S115.

170. Schwaab G, Mamelle G, Lartigau E, Parise O, Wibault P, Luboinski B. Surgical salvage treatment of T1/T2 glottic carcinoma after failure of radiotherapy. Am J Surg. nov 1994;168(5):474-5.

171. Greisen O, Carl J, Pedersen M. A Consecutive Series of Patients with Laryngeal Carcinoma Treated by Primary Irradiation. Acta Oncol. janv 1997;36(3):279-82.

172. Barthel SW, Esclamado RM. Primary Radiation Therapy for Early Glottic Cancer. Otolaryngol Neck Surg. janv 2001;124(1):35-9.

173. Frata P, Cellai E, Magrini SM, Bonetti B, Vitali E, Tonoli S, et al. Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. II. The case of T2N0 disease. Int J Radiat Oncol. déc 2005;63(5):1387-94.

174. Cellai E, Frata P, Magrini SM, Paiar F, Barca R, Fondelli S, et al. Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease. Int J Radiat Oncol. déc 2005;63(5):1378-86.

175. Rao AR, Jones DA, Mendenhall CM, Rizvi SN, Kirwan J, Morris CG, et al. Radiotherapy Alone or With Chemotherapy in the Management of Carcinoma of the Supraglottic Larynx: A 25-Year Community Hospital Experience. Am J Clin Oncol. sept 2018;41(9):894-7.

176. Stoeckli SJ, Pawlik AB, Lipp M, Huber A, Schmid S. Salvage Surgery After Failure of Nonsurgical Therapy for Carcinoma of the Larynx and Hypopharynx. Arch Otolaryngol Neck Surg. 1 déc 2000;126(12):1473.

177. Gañán L, López M, García J, Esteller E, Quer M, León X. Management of recurrent head and neck cancer: variables related to salvage surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol. déc 2016;273(12):4417-24.

178. Haapaniemi A, Väisänen J, Atula T, Alho O-P, Mäkitie A, Koivunen P. Predictive factors and treatment outcome of laryngeal carcinoma recurrence: Factors predicting laryngeal cancer recurrence. Head Neck. mars 2017;39(3):555-63.

179. Sandulache VC, Vandelaar LJ, Skinner HD, Cata J, Hutcheson katherine, Fuller CD, et al. Salvage total laryngectomy after external-beam radiotherapy: A 20-year experience: Salvage laryngectomy: A 20-year experience. Head Neck. avr 2016;38(S1):E1962-8.

180. Birkeland AC, Beesley L, Bellile E, Rosko AJ, Hoesli R, Chinn SB, et al. Predictors of survival after total laryngectomy for recurrent/persistent laryngeal squamous cell carcinoma. Head Neck. déc 2017;39(12):2512-8.

181. Goodwin WJ. Salvage Surgery for Patients With Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract: When Do the Ends Justify the Means?: Salvage Surgery for Patients With Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract: When Do the Ends Justify the Means? The Laryngoscope. mars 2000;110(S93):1-18.

182. Matoscevic K, Graf N, Pezier TF, Huber GF. Success of Salvage Treatment: A Critical Appraisal of Salvage Rates for Different Subsites of HNSCC. Otolaryngol Neck Surg. sept 2014;151(3):454-61.

183. de Vincentiis M, De Virgilio A, Bussu F, Gallus R, Gallo A, Bastanza G, et al. Oncologic results of the surgical salvage of recurrent laryngeal squamous cell carcinoma in a multicentric retrospective series: Emerging role of supracricoid partial laryngectomy: Treatment modalities in recurrent laryngeal SCC. Head Neck. janv 2015;37(1):84-91.

184. Spriano G, Pellini R, Romano G, Muscatello L, Roselli R. Supracricoid partial laryngectomy as salvage surgery after radiation failure. Head Neck. août 2002;24(8):759-65.

185. Sperry SM, Rassekh CH, Laccourreye O, Weinstein GS. Supracricoid Partial Laryngectomy for Primary and Recurrent Laryngeal Cancer. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 1 nov 2013;139(11):1226.

186. De Virgilio A, Pellini R, Mercante G, Cristalli G, Manciocco V, Giannarelli D, et al. Supracricoid partial laryngectomy for radiorecurrent laryngeal cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. juill 2018;275(7):1671-80.

187. Leone CA, Capasso P, Topazio D, Russo G. Supracricoid laryngectomy for recurrent laryngeal cancer after chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. :11.

188. Holsinger FC, Funk E, Roberts DB, Diaz EM. Conservation laryngeal surgery versus total laryngectomy for radiation failure in laryngeal cancer. Head Neck. sept 2006;28(9):779-84.

189. Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, Pearson BW, Hayden RE, Perry WC. Transoral laser microsurgery for recurrent laryngeal and pharyngeal cancer. Otolaryngol Neck Surg. mai 2008;138(5):606-13.

190. Meulemans J, Vanclooster C, Vauterin T, D'heygere E, Nuyts S, Clement PM, et al. Up-front and Salvage Transoral Robotic Surgery for Head and Neck Cancer: A Belgian Multicenter Retrospective Case Series. Front Oncol [Internet]. 9 févr 2017 [cité 29 déc 2018];7. Disponible sur: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2017.00015/full

191. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. N Engl J Med. 27 nov 2003;349(22):2091-8.

192. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin and 5-Fluorouracil With or Without Docetaxel for Larynx Preservation. JNCI J Natl Cancer Inst. 1 avr 2009;101(7):498-506.

193. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, et al. Long-Term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation. JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]. avr 2016 [cité 27 févr 2019];108(4). Disponible sur: https://academic.oup.com/jnci/article/2412557/Long-Term

194. Scharpf J, Ward M, Adelstein D, Koyfman S, Li M. Elucidation of salvage laryngectomy pathologic and clinical variables to guide further treatment intensification investigation: Treatment Intensification After Salvage Laryngectomy. The Laryngoscope. avr 2018;128(4):823-30.

195. Van der Putten L, De Bree R, Doornaert P, Buter J, Leemans CR. Salvage surgery in post-chemoradiation laryngeal and hypopharyngeal carcinoma outcome and review. Acta Oto-Laryngologica. 2015;162-72.

196. Browman G, Wong G, Levine M. Influence of Cigarette Smoking on the Efficacy of Radiation Therapy in Head and Neck Cancer. New England Journal of Medicine. 328e éd. janv 1993;159-63.

197. van Imhoff LCR, Kranenburg GGJ, Macco S, Nijman NL, van Overbeeke EJ, Wegner I, et al. Prognostic value of continued smoking on survival and recurrence rates in patients with head and neck cancer: A systematic review: Continued smoking in head and neck cancer. Eisele DW, éditeur. Head Neck. avr 2016;38(S1):E2214-20.

198. Fesinmeyer MD, Mehta V, Blough D, Tock L, Ramsey SD. Effect of Radiotherapy Interruptions on Survival in Medicare Enrollees With Local and Regional Head-and-Neck Cancer. Int J Radiat Oncol. nov 2010;78(3):675-81.

199. Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, Riffat F. Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy. Eur J Surg Oncol EJSO. 2017;43:42-51.

200. Liang J-W, Li Z-D, Li S-C, Fang F-Q, Zhao Y-J, Li Y-G. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: A systematic review and meta-analysis of risk factors. Auris Nasus Larynx. oct 2015;42(5):353-9.

201. Patel UA, Moore BA, Wax M, Rosenthal E, Sweeny L, Militsakh ON, et al. Impact of Pharyngeal Closure Technique on Fistula After Salvage Laryngectomy. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 1 nov 2013;139(11):1156.

202. Sayles M, Koonce SL, Harrison L, Beasley N, McRae AR, Grant DG. Pharyngo-cutaneous fistula complicating laryngectomy in the chemo-radiotherapy organ-preservation epoch. Eur Arch Otorhinolaryngol. juin 2014;271(6):1765-9.

203. Rosko AJ, Birkeland AC, Bellile E, Kovatch KJ, Miller AL, Jaffe CC, et al. Hypothyroidism and Wound Healing After Salvage Laryngectomy. Ann Surg Oncol. mai 2018;25(5):1288-95.

204. Boscolo-Rizzo P, De Cillis G, Marchiori C, Carpenè S, Da Mosto MC. Multivariate analysis of risk factors for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. Eur Arch Otorhinolaryngol. août 2008;265(8):929-36.

205. Timmermans AJ, Lansaat L, Kroon GVJ, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJM, van den Brekel MWM. Early oral intake after total laryngectomy does not increase pharyngocutaneous fistulization. Eur Arch Otorhinolaryngol. févr 2014;271(2):353-8.

206. Walton B, Vellucci J, Patel PB, Jennings K, McCammon S, Underbrink MP. Post-Laryngectomy stricture and pharyngocutaneous fistula: Review of techniques in primary pharyngeal reconstruction in laryngectomy. Clin Otolaryngol. févr 2018;43(1):109-16.

207. Hone RWA, Rahman E, Wong G, Annan Y, Alexander V, Al-Lami A, et al. Do salivary bypass tubes lower the incidence of pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy? A retrospective analysis of predictive factors using multivariate analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. avr 2017;274(4):1983-91.

208. Johnson JT, Yu VL. Role of aerobic gram-negative rods, anaerobes, and fungi in wound infection after head and neck surgery: Implications for antibiotic prophylaxis. Head Neck. janv 1989;11(1):27-9.

209. Hoesli R, Brennan JR, Rosko AJ, Birkeland AC, Malloy KM, Moyer JS, et al. Intraoperative Fluorescent Angiography Predicts Pharyngocutaneous Fistula After Salvage Laryngectomy. Ann Surg Oncol. mai 2019;26(5):1320-5.

210. Gilbert MR, Sturm JJ, Gooding WE, Johnson JT, Kim S. Pectoralis major myofascial onlay and myocutaneous flaps and pharyngocutaneous fistula in salvage laryngectomy: Pectoralis Major Flap in Salvage Laryngectomy. The Laryngoscope. déc 2014;124(12):2680-6.

211. Guimarães AV, Aires FT, Dedivitis RA, Kulcsar MAV, Ramos DM, Cernea CR, et al. Efficacy of pectoralis major muscle flap for pharyngocutaneous fistula prevention in salvage total laryngectomy: A systematic review: Pectoralis major muscle flap after salvage total laryngectomy. Eisele DW, éditeur. Head Neck. avr 2016;38(S1):E2317-21.

212. Paleri V, Drinnan M, van den Brekel MWM, Hinni ML, Bradley PJ, Wolf GT, et al. Vascularized tissue to reduce fistula following salvage total laryngectomy: A systematic review: Vascularized Tissue After Salvage Total Laryngectomy. The Laryngoscope. août 2014;124(8):1848-53.

213. Withrow KP, Rosenthal EL, Gourin CG, Peters GE, Magnuson JS, Terris DJ, et al. Free Tissue Transfer to Manage Salvage Laryngectomy Defects After Organ Preservation Failure: The Laryngoscope. mai 2007;117(5):781-4.

214. Yuen A, Wei W, Ho C. Results of surgical salvage for radiation failures of laryngeal carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. mars 1995;112(3):405-9.

215. Arriaga MA, Johnson JT, Kanel KT, Myers EN. Medical Complications in Total Laryngectomy: Incidence and Risk Factors. Ann Otol Rhinol Laryngol. août 1990;99(8):611-5.

216. Formeister EJ, Sean Alemi A, El-Sayed I, George JR, Ha P, Daniel Knott P, et al. Shorter interval between radiation therapy and salvage laryngopharyngeal surgery increases complication rates following microvascular free tissue transfer. Am J Otolaryngol. sept 2018;39(5):548-52.

217. Hanasono MM, Lin D, Wax MK, Rosenthal EL. Closure of laryngectomy defects in the age of chemoradiation therapy. Eisele DW, éditeur. Head Neck. avr 2012;34(4):580-8.

218. Lavertu P, Bonafede JP, Adelstein DJ, Saxton JP, Strome M, Wanamaker JR, et al. Comparison of Surgical Complications After Organ-Preservation Therapy in Patients With Stage III or IV Squamous Cell Head and Neck Cancer. Arch Otolaryngol Neck Surg. 1 avr 1998;124(4):401.

219. Fung K, Lyden TH, Lee J, Urba SG, Worden F, Eisbruch A, et al. Voice and swallowing outcomes of an organ-preservation trial for advanced laryngeal cancer. Int J Radiat Oncol. déc 2005;63(5):1395-9.

220. Starmer HM, Ishman SL, Flint PW, Bhatti NI, Richmon J, Koch W, et al. Complications That Affect Postlaryngectomy Voice Restoration: Primary Surgery vs Salvage Surgery. Arch Otolaryngol Neck Surg. 1 nov 2009;135(11):1165.

221. Microvascular Committee of the American Academy of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. Salvage laryngectomy and laryngopharyngectomy: Multicenter review of outcomes associated with a reconstructive approach. Head Neck. janv 2019;41(1):16-29.

222. Wulff NB, Andersen E, Kristensen CA, Sørensen CH, Charabi B, Homøe P. Prognostic factors for survival after salvage total laryngectomy following radiotherapy or chemoradiation failure: a 10-year retrospective longitudinal study in eastern Denmark. Clin Otolaryngol. avr 2017;42(2):336-46.

223. Brouwer J, Bodar EvelienJ, Bree R, Langendijk JohannesA, Castelijns JonasA, Hoekstra OttoS, et al. Detecting recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: room for improvement. Eur Arch Otorhinolaryngol [Internet]. sept 2004 [cité 30 juill 2019];261(8). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/s00405-003-0708-6

224. Bahadur S, Amatya RC, Kacker SK. The enigma of post-radiation oedema and residual or recurrent carcinoma of the larynx and pyriform fossa. J Laryngol Otol. août 1985;99(8):763-5.

225. O'Brien PC. Tumour recurrence or treatment sequelae following radiotherapy for larynx cancer. J Surg Oncol. oct 1996;63(2):130-5.

226. Castelijns JA, Hermans R, van den Brekel MWM, Mukherji SK. Imaging of laryngeal cancer. Semin Ultrasound CT MRI. déc 1998;19(6):492-504.

227. Mukherji SK, Mancuso AA, Kotzur I. Radiologic appearance of the irradiated larynx. Part II. Expected changes. Radiology. 1994;1994(193):149–54.

228. Hermans R, Pameijer FA, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM. Laryngeal or Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Can Follow-up CT after Definitive Radiation Therapy Be Used to Detect Local Failure Earlier than Clinical Examination Alone? Radiology. mars 2000;214(3):683-7.

229. Brouwer J, Hooft L, Hoekstra OS, Riphagen II, Castelijns JA, de Bree R, et al. Systematic review: Accuracy of imaging tests in the diagnosis of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. Head Neck. juill 2008;30(7):889-97.

230. de Bree R, van der Putten L, van Tinteren H, Wedman J, Oyen WJG, Janssen LM, et al. Effectiveness of an 18F-FDG-PET based strategy to optimize the diagnostic trajectory of suspected recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: The RELAPS multicenter randomized trial. Radiother Oncol. févr 2016;118(2):251-6.

231. Lee JR, Almuhaimid TM, Roh J-L, Oh JS, Kim S-J, Kim JS, et al. Prognostic value of ^{18}F-FDG PET/CT parameters in patients who undergo salvage treatments for recurrent squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx: LEE ET AL. J Surg Oncol. sept 2018;118(4):644-50.

232. van Hooren ACG, Brouwer J, de Bree R, Hoekstra OS, Leemans CR, Uyl-de Groot CA. The cost-effectiveness of 18FDG-PET in selecting patients with suspicion of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy for direct laryngoscopy. Eur Arch Otorhinolaryngol. sept 2009;266(9):1441-8.

233. Robbins KT, Wong FSH, Kumar P, Hartsell WF, Vieira F, Mullins B, et al. Efficacy of Targeted Chemoradiation and Planned Selective Neck Dissection to Control Bulky Nodal Disease in Advanced Head and Neck Cancer. Arch Otolaryngol Neck Surg. 1 juin 1999;125(6):670.

234. McHam SA, Adelstein DJ, Rybicki LA, Lavertu P, Esclamado RM, Wood BG, et al. Who merits a neck dissection after definitive chemoradiotherapy for N2-N3 squamous cell head and neck cancer? Head Neck. oct 2003;25(10):791-8.

235. Liauw SL, Mancuso AA, Amdur RJ, Morris CG, Villaret DB, Werning JW, et al. Postradiotherapy Neck Dissection for Lymph Node–Positive Head and Neck Cancer: The Use of Computed Tomography to Manage the Neck. J Clin Oncol. 20 mars 2006;24(9):1421-7.

236. Ojiri H, Mendenhall WM, Stringer SP, Johnson PL, Mancuso AA. Post-RT CT results as a predictive model for the necessity of planned post-RT neck dissection in patients with cervical metastatic disease from squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol. févr 2002;52(2):420-8.

237. Rogers JW. CAN POST–RT NECK DISSECTION BE OMITTED FOR PATIENTS WITH HEAD-AND-NECK CANCER WHO HAVE A NEGATIVE PET SCAN AFTER DEFINITIVE RADIATION THERAPY? :4.

238. McCollum AD, Burrell SC, Haddad RI, Norris CM, Tishler RB, Case MA, et al. Positron emission tomography with18F-fluorodeoxyglucose to predict pathologic response after induction chemotherapy and definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. Head Neck. oct 2004;26(10):890-6.

239. Brkovich VS, Miller FR, Karnad AB, Hussey DH, McGuff HS, Otto RA. The Role of Positron Emission Tomography Scans in the Management of the N-Positive Neck in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma After Chemoradiotherapy: The Laryngoscope. juin 2006;855-8.

240. Yao M, Smith RB, Graham MM, Hoffman HT, Tan H, Funk GF, et al. The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment. Int J Radiat Oncol. nov 2005;63(4):991-9.

241. Rosko A, Birkeland A, Shuman A, Prince M, Bradford C, Wolf G, et al. Positron emission tomography-CT prediction of occult nodal metastasis in recurrent laryngeal cancer: PET-CT prediction of nodal metastasis. Head Neck. mai 2017;39(5):980-7.

242. Gilbert MR, Branstetter BF, Kim S. Utility of positron-emission tomography/computed tomography imaging in the management of the neck in recurrent laryngeal cancer. The Laryngoscope. avr 2012;122(4):821-5.

243. Rosko A, Birkeland A, Shuman A, Prince M, Bradford C, Wolf G, et al. Positron emission tomography-CT prediction of occult nodal metastasis in recurrent laryngeal cancer: PET-CT prediction of nodal metastasis. Head Neck. mai 2017;39(5):980-7.

244. Birkeland AC, Rosko AJ, Issa MR, Shuman AG, Prince ME, Wolf GT, et al. Occult Nodal Disease Prevalence and Distribution in Recurrent Laryngeal Cancer Requiring Salvage Laryngectomy. Otolaryngol Neck Surg. mars 2016;154(3):473-9.

245. Deganello A, Meccariello G, Bini B, Paiar F, Santoro R, Mannelli G, et al. Is elective neck dissection necessary in cases of laryngeal recurrence after previous radiotherapy for early glottic cancer? J Laryngol Otol. déc 2014;128(12):1089-94.

246. Amit M, Hilly O, Leider-Trejo L, Popovtzer A, Gutfeld O, Shvero J, et al. The role of elective neck dissection in patients undergoing salvage laryngectomy. Head Neck. 2012;n/a-n/a.

247. Asimakopoulos P, Thompson CSG, Hogg GE, Evans AS, Adamson RM, Vernham GA, et al. Surgical and pathological outcomes of elective neck dissection during salvage total laryngectomy. Clin Otolaryngol [Internet]. 26 déc 2018 [cité 2 mars 2019]; Disponible sur: http://doi.wiley.com/10.1111/coa.13266

248. AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition.

249. Lin DJ, Lam A, Warner L, Paleri V. Elective neck dissection in patients with radio-recurrent and radio-residual squamous cell carcinoma of the larynx undergoing salvage total laryngectomy: Systematic review and meta-analysis. Head Neck [Internet]. 10 août 2019 [cité 7 sept 2019]; Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.25907

250. Gallo O, Deganello A, Scala J, Campora ED. Evolution of elective neck dissection in N0 laryngeal cancer. LARYNGEAL CANCER. :10.

251. Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP. Patterns of Cervical Node Metastases From Squamous Carcinoma of the Larynx. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg. 1 avr 1990;116(4):432-5.

252. Sezen OS, Kubilay U, Haytoglu S, Unver S. Frequency of metastases at the area of the supraretrospinal (level IIB) lymph node in laryngeal cancer. Head Neck. déc 2007;29(12):1111-4.

Le serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.
Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.
J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.
Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.