

# La préservation laryngée : est-elle une alternative à la laryngectomie totale ?



S. BENYAHIA, S. AHNIA,  
Y. IKHLEF, F. CHETTIBI,  
D. DJENNAOUI,  
Service ORL et CCF,  
CHU Mustapha Bacha, Alger

## Résumé

Avec la publication au début des années 1990 des résultats de l'essai des Vétérans, le traitement standard des cancers localement avancés du pharyngo-larynx a été modifié au profit d'une stratégie de préservation laryngée avec chimiothérapie d'induction. Cette dernière permet en cas de bonne réponse à la chimiothérapie, d'éviter une chirurgie radicale pharyngo-laryngée et de proposer un traitement conservateur par radiothérapie exclusive. **Matériel et Méthode** : Il s'agit d'une étude prospective longitudinale multicentrique qui a inclus tous les patients, de 2011 à 2015, porteurs d'un cancer localement avancé du pharyngo-larynx et traités selon une stratégie de préservation laryngée par une chimiothérapie d'induction associant Taxane, sel de platine, et 5FU. Au total, 37 patients ont été inclus et pour l'ensemble de cette population d'étude, les données de toxicité des différents traitements ont été recueillies, de même que les données de survie globale et de survie avec larynx fonctionnel. **Résultat** : Sur les 37 patients inclus, 92 % des patients ont été considérés « bon répondeurs » à la chimiothérapie d'induction et ont donc été éligibles pour un traitement conservateur par radiothérapie. Trois mois après la fin de l'irradiation, 70 % des patients étaient en rémission complète avec larynx en place. Avec un suivi médian de 27 mois, le taux de survie globale à 3 ans est de 86 %, 8,1 % des patients ont présenté des complications liées au traitement de chimio-radiothérapie, 21,6 % des patients sont considérés mauvais répondeurs, la chirurgie de rattrapage après traitement conservateur a permis un contrôle locorégional de 50 % des cas. **Conclusion** : Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature, ce qui valide la pertinence de nos critères de réponse à la chimiothérapie d'induction pour rendre les patients éligibles pour un traitement conservateur par radiothérapie complémentaire. Le taux de survie avec larynx fonctionnel est de 53,6 % et peut être amélioré par une meilleure sélection des patients, et une prise en charge multidisciplinaire.

### >>> Mots-clés :

Cancer pharyngolaryngé, préservation laryngée, chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie.

## Abstract

With the publication in early 1990 of the results of the testing of veterans, the standard treatment for locally advanced cancers of the pharyngolarynx was changed in favor of laryngeal preservation strategy with induction chemotherapy. This latter allows in case of good response to chemotherapy, to avoid radical surgery pharyngolaryngeal and propose a conservative treatment with radiotherapy. **Material and Method** : This is a multicenter prospective longitudinal study that included all patients from 2011 to 2015, holders of pharyngooesophageal locally advanced cancer eligible for a total pharyngolaryngectomy and treated according to a laryngeal strategy by an induction chemotherapy using Taxane, platinum salt and 5FU. At the end, 37 patients were included, and for all of this study population, the toxicities data of different treatment were collected, as well as overall data survival and survival with functional larynx. **Results** : from 37 patients included, 92 % of patient of patient were considered " good responders " to the induction chemotherapy and were therefore eligible for a conservative radiotherapy. Three months after the end of irradiation, 70 % of patients were in complete remission with larynx in place. With a median follow up of 27 months, the overall survival rate at 3 years was 86 % ; 8,1 % of patient had complications related to chemotherapy and radiotherapy treatment ; 21,6 % of patients were considered poor responders, salvage surgery after conservative treatment has locoregional control of 50 % of cases. **Conclusion** : Our results are comparable to those in the literature which validates the relevance of our response criteria to induction chemotherapy to make patients eligible for conservative treatment by complementary radiotherapy. The survival rate with functional larynx is 53.6 % and can be improved through better patient selection and a multidisciplinary management.

### >>> Key-words :

Cancer pharyngolaryngé, préservation laryngée, chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie.

## Introduction :

La première laryngectomie a été réalisée en 1873 par Billroth. Le but de la plupart des recherches chirurgicales a été d'éviter l'ablation totale du larynx. À la fin des années 50, la plupart des techniques de laryngectomies partielles étaient validées, mais essentiellement pour des tumeurs limitées, T1 et T2. Cependant, certaines tumeurs T2 nécessitaient toujours une chirurgie radicale et la laryngectomie totale pouvait également apparaître excessive pour certaines tumeurs classées T3 ou même T4. Cette situation a conduit à une nouvelle vague de recherches en oncologie médicale<sup>(1)</sup>. Ainsi, des avancées notables ont permis d'intégrer la préservation d'organes à l'arsenal thérapeutique des cancers pharyngo-laryngés évolués.<sup>(2)</sup>

## Éthio-pathogénie des cancers pharyngo-laryngés :

La survie globale à 5 ans pour une tumeur localement avancée de l'hypopharynx est d'environ 30 à 35%. Pour les cancers du larynx, le pronostic est un peu meilleur, avec une survie globale à 5 ans de 50 à 60%.

### Facteurs de risques :

- Tabac,
- Alcool.

### Autres :

- Facteurs viraux ;
- État dentaire ;
- Facteurs professionnels et nutritionnels.

### Biologie :

Contrairement à d'autres localisations cancéreuses, on ne dispose pas actuellement pour les cancers pharyngo-laryngés de marqueurs biologiques ou thérapeutiques utilisables en pratique courante<sup>(3)</sup>.

- Les cancers pharyngo-laryngés sont des néoplasies dont le contrôle locorégional est primordial, compte tenu de leur possibilité de rechute,
- La prise en charge des patients atteints d'un cancer localement avancé est encore un grand défi,
- De par leur situation anatomique, ces cancers atteignent des fonctions essentielles à la vie ainsi que l'aspect morphologique du patient,
- Après 20 ans de chirurgie radicale mutilante, il était logique et naturel de passer à la préservation laryngée.

## Méthodologie :

Il s'agit d'une étude prospective longitudinale à partir de dossiers de patients suivis au service ORL et CCF du CHU Mustapha : unité Larynx.

Ces dossiers concernent des patients traités pour un carcinome épidermoïde laryngé ou hypopharyngé relevant d'une laryngectomie totale ou d'une pharyngo-laryngectomie totale et pour lesquels une autre option thérapeutique leur a été proposée.

La décision du traitement curatif par chimio-radio-thérapie dans l'objectif d'une préservation laryngée a été retenue à la consultation en total accord avec le patient.

Notre travail est basé sur un échantillon de 37 patients (qui ont été suivis durant la période allant de Mars 2011 à Mars 2014).

### • Chimiothérapie d'induction :

Docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administré à J1 de chaque cure, toutes les 3 semaines, par perfusion intraveineuse (IV) d'une heure, suivie du cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>, administré à J1 par perfusion d'une heure, suivie elle-même du 5-FU, 750 mg/m<sup>2</sup>/j administré en perfusion continue de J1 à J5<sup>(4)</sup>.

Les cycles seront répétés toutes les 3 semaines jusqu'à un total de 3 cycles.

Le traitement sera interrompu en cas de progression tumorale, de toxicité inacceptable, ou en cas de refus du patient. Pour les patients en progression, le traitement chirurgical sera proposé.

### • Radiothérapie et traitement associé :

Tous les patients en réponse majeure recevront une irradiation externe après chimiothérapie.

La radiothérapie sera débutée après un intervalle libre minimum de 3 semaines et au maximum de 08 semaines après le début de la dernière cure de chimiothérapie<sup>(5)</sup>.

### Technique de radiothérapie :

L'irradiation sera pratiquée en mode fractionné conventionnel, à la dose totale de 70 Gy en 35 fractions à raison de 2 Gy par séance et 5 séances par semaine.

Traitement associé à la radiothérapie potentialisée.

#### a. Modalités d'évaluation :

L'évaluation se fera en fin de cures avec examen clinique, endoscopie sous anesthésie générale et examen tomométrique.

En cas de discordance avec les données du scanner, c'est la réponse clinique et endoscopique qui a été prise en compte en consultation.

Le protocole était de proposer une radiothérapie exclusive en cas de réponse à la chimiothérapie, et une chirurgie dans les autres cas.

La réponse tumorale définie en fin de chimiothérapie est la suivante :

- Pas de réponse ;
- Réponse < 50% ;
- Réponse > 50% sans remobilisation laryngée ;
- Réponse > 50% avec remobilisation laryngée partielle ou complète ;
- Réponse > 80% ;
- Réponse complète.

La réponse ganglionnaire était définie sur le même plan :

- Pas de réponse ;
- Réponse < 50% ;
- Réponse > 50% ;
- Réponse > 80% ;
- Réponse complète.

La réponse majeure (> 80 %) était définie ainsi : remobilisation des structures laryngées, avec diminution très importante du volume tumoral, même si le larynx ne redevenait pas strictement normal.

Trois mois après la fin de cette chimio-radiothérapie, le patient sera évalué (endoscopie et scanner) et opéré en cas de tumeur résiduelle (locale ou ganglionnaire ou loco-ganglionnaire).

#### b. Variables d'efficacité :

##### - Critère Principal :

La préservation laryngée est définie 3 mois après la fin de la radiothérapie comme l'absence de résidu tumoral, évaluée endoscopiquement et scanographiquement et une fonction laryngée normale (c'est-à-dire sans trachéotomie ni sonde naso-gastrique ou de gastrostomie).

#### c. Objectifs de l'étude :

##### - Principal :

Évaluer le taux de préservation de la fonction laryngée à 3 mois après la fin du traitement obtenu par la trithérapie (TPF) suivie d'une radiothérapie externe associée soit au cisplatine soit au cetuximab.

##### - Secondaires :

- Durée de réponse, préservation laryngée à 18 mois après la fin du traitement ;

#### d. Population d'étude :

##### - Critères d'inclusion :

- Carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx, histologiquement prouvé, localement avancé T2 non accessible à une laryngectomie partielle supra cricoïdienne ;
- T3 sans infiltration massive de l'endolarynx ou T4 sans lyse cartilagineuse massive, N 0 à N 3 relevant d'une pharyngo-laryngectomie totale à la condition que cette dernière soit réalisable d'emblée ;

- Âge compris entre 18 et 75 ans ;
- Performance Statu 0 ou 1 selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé ;
- Bilan biologique, hématologique, cardiaque, rénal normal.

- **Critères d'exclusion :** T3 trans-glottique avec infiltration massive de l'hémi larynx ou T4 avec lyse cartilagineuse massive.

## Analyse et discussion :

### Classification tumorale :

Stade III : 62.2% Stade IV : 37.8%

Les tumeurs T3 : par fixité cordale et atteinte de l'espace para-glottique.

Les tumeurs T4 présentait une lyse minimale du cartilage thyroïde ou cricoïde (actuellement T3).

T/N	N <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2a</sub>	N <sub>2b</sub>
<b>T1</b>				
<b>T2</b>		4		2
<b>T3</b>	4	19		7
<b>T4</b>		1		
<b>Total</b>	4	24		9

Tableau 1 : Répartition des tumeurs selon la classification TNM

	Effectifs	Pourcentage
<b>Stade III</b>	23	62.2
<b>Stade IV</b>	14	37.8
<b>Total</b>	37	100

Tableau 2 : Répartition des tumeurs selon la classification AJCC

### Table de survie en fonction du stade tumoral :

Statistiquement, le groupe des patients classés dans le stade III, a une meilleure médiane de survie par rapport aux patients classés au stade IV (27 mois VS 23 mois), P non significatif 0,2.

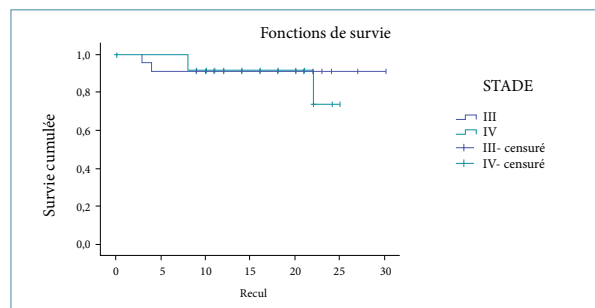


Figure 1 : Table de survie

**Table de survie globale :**

La survie globale à 1 an est de 91,4 %, à 2 ans est 84,4 %.  
La survie moyenne est de 27,3 mois (IC : 27,8 - 29,8).

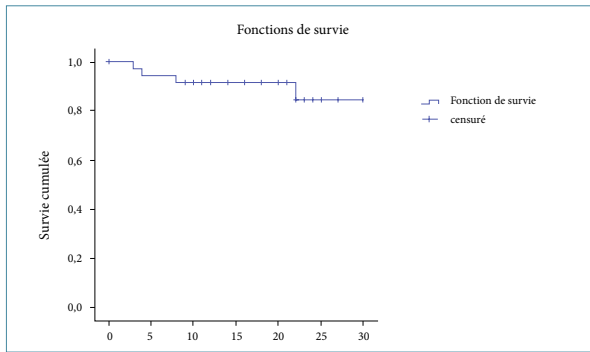


Figure 2 : Table de survie globale

**Table de survie selon le protocole de radiothérapie :**

La médiane de survie pour le protocole de RTE + CDDP est de 25 mois contre 21 mois pour le protocole RTE + cétuximab.

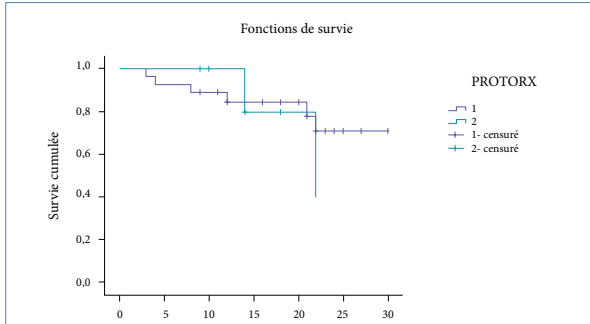


Figure 3 : Courbe de survie superposée des 2 protocoles

**Résultats de la préservation laryngée :**

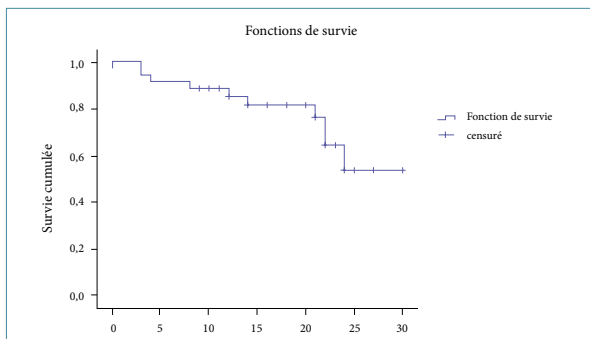


Figure 4 : Préservation laryngée

Moyenne			
Intervalle de confiance à 95 %			
Estimation	Erreur std.	Limite inférieure	Limite supérieure
23.755	1.644	20.533	26.977

Tableau 3 : Moyennes et médianes du délai de survie

Le taux de préservation laryngée est de 53,6%

**Étude des échecs :**

**a. Analyse de la chirurgie de rattrapage :**

*Patients opérés :*

- Le patient n°1 a été opéré après récurrence tumorale post chimio-radiothérapie, il a bénéficié d'une PLT de rattrapage + RTE complémentaire, récurrence locale 6 mois après. Patient décédé par phénomène d'échappement ;
- Le patient n°2 a été opéré du fait de l'augmentation du volume tumoral au cours de la chimiothérapie (2<sup>ème</sup> cure), il a bénéficié d'une trachéotomie en urgence puis une PLT et RTE complémentaire. Patient décédé par rupture vasculaire.
- 2 patients ont été opérés avec succès après échec post CI et post RTE.

**b. Complications de la chirurgie de rattrapage après PLT post-chimiothérapie :**

- Hématome : 1 ;
- Infection du site opératoire : 2 ;
- Fistule et pharyngostome : 2 ;
- Nécrose cutanée : 1 ;
- Durée moyenne d'hospitalisation : 60 jours ;
- La majoration du risque d'infections du site opéré est de 68 % (Panel 2008).

Sur 04 patients 02 ont pu bénéficier de PLT (50 %), ce taux est rarement précisé dans la littérature (inférieur à 50 %), J. Davidson 1997.

L'interposition de LMC en cas de PLT de rattrapage permet de diminuer la survenue de fistule et de pharyngostome de 50 %, Terron 2001.

*Analyse des données de préservation laryngée :*

92 % de nos patients ont été considérés « bons répondeurs » à la chimiothérapie d'induction et ont donc été éligibles pour un traitement conservateur par radiothérapie.

Trois mois après la fin de l'irradiation, 65, 8% des patients étaient en rémission complète avec un larynx conservé.

La radiothérapie à la dose de 70 Gy entraîne un œdème pharyngo-laryngé, qui reste en général modéré (78% grade 1 à 2) et régressif sous corticothérapie orale en cures courtes.

Néanmoins, 29,7 % des patients ont été invalidés par des dysfonctions pharyngo-laryngées (dyspnée et/ou troubles de déglutition), conduisant à la réalisation de trachéotomie et/ou de gastrostomie définitive.

Suivant les dernières recommandations sur les objectifs des essais testant des stratégies de préservation laryngée (Lefebvre J.L. 2009), nous avons déterminé le taux de préservation laryngée avec larynx fonctionnel pour les patients inclus dans notre série. Ainsi, sur l'ensemble de la population, le taux de LEPBE estimé à 2 ans est de 53,6 %.

#### En résumé :

- L'âge du patient au moment de la prise en charge n'a pas d'impact sur la survie globale.
- Notre population d'étude comprend notamment 10 patients (27 %) âgés de 70 à 80 ans, et pour cette sous-population la survie globale n'est pas significativement différente de celle des patients plus jeunes, mais la préservation est meilleure chez les plus jeunes.
- Le fait de présenter un amaigrissement au diagnostic n'influence pas de manière significative la survie globale (même s'il est supérieur à 10 % du poids de forme), pour peu qu'une prise en charge nutritionnelle efficace soit mise en place et que le retentissement sur l'état général reste modéré, toutefois la préservation d'organe est meilleure chez les patients sans amaigrissement important. Nos résultats ont montré que la catégorie de patients qui ont le plus de chance d'avoir une préservation laryngée optimale P significatif était :
- Patient présentant une tumeur de l'endo-larynx (plutôt que celle de l'hypo-pharynx ou le pharyngo-larynx) ;
- Une tumeur macroscopiquement bourgeonnante (plutôt qu'infiltrante ou ulcéro bourgeonnante) ;
- Un stade III plutôt que le stade IV ;
- Une mobilité aryénoïdiennes conservée ;
- Une durée de sevrage tabagique plus longue.
- Kerry (2010) <sup>(6)</sup> souligne l'importance de bien encadrer ces protocoles mais aussi les indications de préservation laryngée afin de ne pas faire perdre de chance aux patients en repoussant une indication de laryngectomie totale.

#### Perspectives :

Les PPL ont une efficacité démontrée sur la survie dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes à un stade avancé, du larynx et de l'hypopharynx (Veterans 1991, Lefebvre J.L. 1996) <sup>(7)</sup>.

Les premiers essais comparant une CI + RTE à la chirurgie ont montré que la LT ou la PLT peuvent être évitées sans compromettre la survie (Veterans 1991, Lefebvre J.L. 2009, Pignon J.P. 2000, Richard J.M. 1998).

La supériorité de l'association TPF pour la chimiothérapie d'induction a été établie dans plusieurs études (Richard J.M. 1998, Pointreau Y. 2009). L'approche thérapeutique optimale reste à établir.

On a de bons résultats à court terme avec des survies à 2 ou 3 ans oscillant entre 43 % et 69 % mais ces résultats se dégradent au cours du temps avec une survie à 5 ans entre 18 % et 59 %. Les résultats à 10 ans de l'EORTC 24891 confirment cela avec un taux de survie de 13 %, et seulement 8,7 % de survie avec un larynx fonctionnel (Lefebvre J-L. 2012) <sup>(8)</sup>.

La toxicité du traitement post-induction a déjà été réduite avec l'apparition de la radiothérapie conformationnelle 3D et la généralisation de nouvelles techniques telles que la modulation d'intensité (RCMI) permettant d'envisager une radiothérapie encore moins toxique car plus précise, épargnant les tissus sains (Mendenhall W.M. 2006, Nutting C.M. 2011) <sup>(9)</sup>.

De nombreux facteurs pronostics ont déjà été rapportés tel que l'indice de performance, la toxicité aiguë de haut grade, ou le stade tumoral <sup>(10)</sup>, le site anatomique, la mobilité aryénoïdienne, l'aspect macroscopique de la tumeur atteinte du mur pharyngo-laryngé.

- En 2008, le taux standardisé du cancer de larynx était de 4 chez l'homme (11<sup>ème</sup> rang des incidences),
- En 2009, l'incidence standardisée pour le cancer du sinus piriforme était de 0,1 ; l'hypo-pharynx 0,3 (0,2 chez la femme) ; l'incidence standardisée du larynx est de 4,13 (0,7 chez la femme) ;
- En 2010, l'incidence standardisée était de 5,02 ; le cancer du sinus piriforme était de 0,1 ; l'hypo-pharynx de 0,1 ; celui du larynx était de 5 (0,3 chez la femme) ;
- En 2011, l'incidence standardisée était de 6 chez l'homme et 0,4 chez la femme pour le cancer du larynx.

#### Conclusion :

L'avènement de la préservation laryngée dans le cas des tumeurs localement avancées a permis une évolution dans la prise en charge de ces cancers ORL.

Ces protocoles ne sont destinés à l'heure actuelle qu'aux patients présentant une tumeur sans atteinte cartilagineuse.

Une bonne sélection des patients éligibles est indispensable car le traitement est source d'une toxicité non

négligeable avec parfois des échecs.

L'immobilité aryénoïdienne et l'atteinte du mur pharyngo-laryngé avec un larynx fixé est un des éléments pronostics défavorables.

L'optimisation de la préservation laryngée est liée à l'expertise laryngée qui requiert une expérience avérée, son avenir est lié également au traitement post-induction et en particulier les nouvelles techniques de radiothérapie associées aux biothérapies qui permettront de réduire la toxicité tout en améliorant l'efficacité.

Ainsi, dans les prochaines décennies, la place de la chirurgie pharyngolaryngée radicale sera moins prépondérante dans le traitement de ces cancers avancés.

### Date de soumission :

13 Février 2018

### Déclaration d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

### Iconographie :

Toutes les photos prises de la thèse du Pr Benyahia, « Traitement conservateur du cancer du larynx ». 2015

### Références :

1. Weinstein GS. Surgical approach to organ preservation in the treatment of cancer of the larynx. *Oncology (Williston Park)* 2001;

15(6):785-96; discussion 798-803.

2. Lefebvre JL, Coche-Dequeant B, Degardin M, Kara A, Mallet Y, Ton Van J. Treatment of laryngeal cancer: the permanent challenge. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4(5):913-20.

3. Sjögren EV. Epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma. In Taylor & Francis, ed. *Prognosis in head and neck cancer*. Baartenburg de Jong RJ. London; 2006, pp 37-70.

4. Decker D, Drelichman A, Jacobs J, al. e. Adjuvant chemotherapy with high dose bolus cis-diammino dichloro platinum II (CDD) and 120-hour infusion 5-fluorouracil (5-FU) in stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. ASCO annual meeting. 1982; Saint Louis: abstr C-757

5. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9388):933-40.

6. Kerry D, Olsen. Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer. *Head Neck*. 2010 janv;1-6.

7. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(13):890-9.

8. Lefebvre JL, Chevalier D. *Epidémiologie des cancers des voies aéro-digestives supérieures*. Encyclopédie Médico-chirurgicale, 2012.

9. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT) : a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 127-36.

10. Rades D, Schroeder U, Bajrovic A, et al. Radiochemotherapy versus surgery plus radio(chemo)therapy for stage T3/T4 larynx and hypopharynx cancer – Results of a matched-pair analysis. *European journal of cancer*, 2011 47(18):2729-34.

Prochain dossier : Juin 2018

Néphrologie