

# FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2016

N°

**Thèse**

**pour le**

**DOCTORAT EN MEDECINE**

**Diplôme d'Etat**

**Par**

**ROBERT Aurélien**

Né le 27/03/1986 à Chartres (28)

Présentée et soutenue publiquement le 30 Mai 2016

## TITRE

Tumeurs limitées des cordes vocales, T1-T2N0, traitées par radiothérapie externe exclusive :  
série de cas rétrospective multicentrique de 258 patients.

## Jury

**Président de Jury :** Monsieur le Professeur Gilles CALAIS  
**Membres du jury :** Monsieur le Professeur Claude LINASSIER  
Monsieur le Professeur Sylvain MORINIERE  
Monsieur le Docteur Yoann POINTREAU  
Madame le Docteur Mélanie FESNEAU  
Monsieur le Docteur Etienne BARDET

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

Professeur Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Professeur Henri MARRET

**ASSESEURS**

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*  
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*  
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET  
Professeur Catherine BARTHELEMY  
Professeur Jean-Claude BESNARD  
Professeur Philippe BOUGNOUX  
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Yvon LEBRANCHU  
Professeur Elisabeth LECA  
Professeur Etienne LEMARIE  
Professeur Gérard LORETTE  
Professeur Michel ROBERT  
Professeur Alain ROBIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – G. GINIES – B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – J. THOUVENOT – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM	ALISON Daniel .....	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian .....	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe .....	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique .....	Cardiologie
	BALLON Nicolas .....	Psychiatrie ; addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
MM	BARON Christophe .....	Immunologie
	BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles .....	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian .....	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
MM	BRILHAULT Jean .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent .....	Radiologie et imagerie médicale
	BRUYERE Franck .....	Urologie
	BUCHLER Matthias .....	Néphrologie
	CALAIS Gilles .....	Cancérologie, radiothérapie
	CAMUS Vincent .....	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques .....	Parasitologie, mycologie
	CHANTEPIE Alain .....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe .....	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry .....	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe .....	Neurologie
	COSNAY Pierre .....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles .....	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc .....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François .....	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
	DIOT Patrice .....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
	DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam .....	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan .....	Réanimation d'urgence
	FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
	FAVARD Luc .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick .....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe .....	Psychiatrie d'adultes
	GOGA Dominique .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
	GRUEL Yves .....	Hématologie, transfusion
	GUERIF Fabrice .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis .....	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
	GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
	GYAN Emmanuel .....	Hématologie, transfusion
	HAILLOT Olivier .....	Urologie
	HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique
	HANKARD Régis .....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
	HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline .....	Médecine interne, gériatrie
MM	HUTEN Noël .....	Chirurgie générale
	LABARTHE François .....	Pédiatrie
	LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
	LARDY Hubert .....	Chirurgie infantile
	LAURE Boris .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LECOMTE Thierry .....	Gastroentérologie, hépatologie

	LESCANNE Emmanuel .....	Oto-rhino-laryngologie
	LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
	MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
	MAILLOT François.....	Médecine interne, gériatrie
	MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
Mme	MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MM	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain .....	Oto-rhino-laryngologie
Mme	MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MM	MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
	ODENT Thierry .....	Chirurgie infantile
	PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique .....	Réanimation médical, médecine d'urgence
	PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
	SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
MM	SIRINELLI Dominique .....	Radiologie et imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick.....	Génétique
MM	VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
	VELUT Stéphane.....	Anatomie
	VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
	WATIER Hervé .....	Immunologie

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

---

M	LEBEAU Jean-Pierre
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

#### PROFESSEURS ASSOCIES

---

MM	MALLET Donatien.....	Soins palliatifs
	POTIER Alain.....	Médecine Générale
	ROBERT Jean.....	Médecine Générale

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

Mme	ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
M	BAKHOS David .....	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne .....	Cardiologie
M	BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène .....	Biochimie et biologie moléculaire
M	BOISSINOT Éric.....	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès .....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
M	DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
Mmes	DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ....	Anatomie et cytologie pathologiques
M	GATAULT Philippe .....	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
	GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie.....	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication

MM	HOARAU Cyrille .....	Immunologie
	HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MM	PIVER Eric .....	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
	PLANTIER Laurent.....	Physiologie
Mme	SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
MM	SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénérologie
	TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

## MAITRES DE CONFERENCES

---

Mmes	AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
	ESNARD Annick .....	Biologie cellulaire
M	LEMOINE Maël .....	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile.....	Sciences du langage - orthophonie
M	PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire
Mme	RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

---

M	IVANES Fabrice .....	Cardiologie
---	----------------------	-------------

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

---

M	BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM	CHARBONNEAU Michel.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie.....	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM	KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM	MAZURIER Frédéric .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M	SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

### *Pour l'Ecole d'Orthophonie*

Mme	DELORE Claire .....	Orthophoniste
MM	GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl .....	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle.....	Orthophoniste

### *Pour l'Ecole d'Orthoptie*

Mme	LALA Emmanuelle.....	Praticien Hospitalier
M	MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

# SERMEN D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de  
mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine  
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail  
Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne  
verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les  
secrets qui me seront confiés et mon état ne servira  
pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime  
Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants l'instruction  
que j'ai reçue de leurs pères  
Que les hommes m'accordent leur estime si  
je suis fidèle à mes promesses  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères si  
j'y manque

## REMERCIEMENTS

### *Aux membres du jury :*

Au Pr Gilles CALAIS, président de mon jury de thèse, merci de me faire l'honneur d'accepter la présidence de mon jury et de m'avoir confié ce travail de thèse. Merci de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir fait partager vos compétences. Je vous exprime tout mon respect.

Au Pr Claude LINASSIER, merci de m'avoir accueilli dans votre service, pour votre gentillesse et votre bienveillance. Merci d'avoir partagé votre savoir avec moi. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Pr Sylvain MORINIERE, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma considération.

Au Dr Yoann POINTREAU, merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, d'avoir pris le temps de relire et de corriger ce travail. Et surtout de m'avoir donné envie de faire notre métier de radiothérapeute.

Au Dr Mélanie FESNEAU, merci d'avoir partagé tes compétences avec moi, pour ta bienveillance et ta bonne humeur constante.

Au Dr Etienne BARDET, merci d'avoir partagé votre savoir, en particulier dans le domaine de l'ORL et pour toutes nos discussions informelles qui m'ont beaucoup aidé à l'élaboration de cette thèse. Je vous exprime toute ma reconnaissance.

### *Merci également,*

Au Pr Isabelle BARILLOT, merci d'avoir accepté de m'encadrer pour mon travail de mémoire de DES, votre disponibilité et pour le partage de vos connaissances au quotidien. Je vous exprime toute ma reconnaissance.

Aux Dr Amandine RUFFIER-LOUBIERE, Dr Sophie CHAPET, Dr Guillemette BERNADOU, Dr Julien BLANCHECOTTE, Dr Agnès REYNAUD-BOUGNOUX, merci pour votre gentillesse et pour m'avoir permis d'améliorer mes connaissances en radiothérapie.

Aux Dr Berengère NARCISO, Dr Helene VEGAS, Dr Marie-Agnès BY, Dr Catherine BARBE, Dr Dorothée CHOCTEAU, Dr François CHAUMIER et Dr Sophie OLIVEREAU, merci pour les supers moments passés ensemble à l'hôpital et en dehors et pour le partage de vos connaissances.

Aux Dr WACHTER, Dr Hélène TASTE, Dr Elise CHAMPEAUX-ORANGE, Dr Remy LELOUP, Dr Olivier MUNIER, merci de m'avoir chaleureusement accueillis dans votre

équipe, votre soutien dans les moments difficiles, les solides bases de radiothérapie que vous m'avez enseigné, les M&M's et les sissonnes.

Aux Dr Pierre-Etienne CAILLEUX, Dr Thomas BOISSERIE, Dr Marie-Laure Maillet, Dr Tevy SAN et au Dr Hélène TOURNAT, merci de m'avoir accueilli dans votre service, pour vos conseils au quotidien, pour la confiance et l'autonomie que vous m'avez laissé en stage.

Aux Pr Marc-André MAHE, Dr Magalie LEBLANC-ONFROY, Dr Augustin MERVOYER, Dr Maud AUMONT, Dr Stéphane SUPIOT, Dr François THILLAYS, Dr Nadia WIAZZANE, Dr Emanuel RIO et Dr Mélanie DORE pour votre accueil et votre gentillesse pendant les six mois passés avec vous à Nantes.

Au Pr Laurent LACOURREYE, merci pour votre aide dans la recherche bibliographique.

Merci à Monsieur Pascal GARAUD pour m'avoir aidé dans l'analyse statistique de mon travail. Merci pour vos conseils apportés avec disponibilité et gentillesse. Ainsi qu'à Hélène BOUSCAYROL et Stéphane ESTIVALET pour leur précieuse aide dans la constitution de la base de données.

***Merci aussi à toutes les autres personnes qui m'ont formé, aidé, accompagné durant mon internat...***

Le Dr Jérôme MEUNIER et toute son équipe d'oncologie médicale du Centre hospitalier régional d'Orléans.

Les Pr Etienne DORVAL et Pr Thierry LECOMTE, les Dr Charles LAMBLIN, Dr Alexandre AUBOURG, Dr Elodie LUCAS-CHALONS et Dr Sandrine FEAU du service d'onco-gastroentérologie du CHU de Tours.

Les Dr Olivier MARTINEAU, Dr Maher AZZOUZ et Dr Fethi KHANJARI du service de pneumologie du centre hospitalier de Blois.

A toutes les personnes des équipes paramédicales, médico-techniques et les secrétaires que j'ai pu croiser au cours de mon internat, pour tout le savoir que vous m'avez transmis, la patience que vous avez eu avec moi et pour certain(e)s, votre amitié.

A mes anciens co-internes : Vincent, Eric, Mathieu, Emma, Clémence, Henri, Jean-Nicolas, Olivier, Guillaume, Alice, François, Cyriac, Junien, Benoit et Nicolas. Pour les bons moments passés ensemble et ceux à venir.

Aux autres internes que j'ai pu rencontrer à l'hôpital et en dehors, de Blois à Tours en passant par Orléans et Nantes : Marion Stacoffe, Lacasse et Campana, Benoit, Julia, Armelle, Chloé, Kamel, Mathilde, Laurianne, Guillaume Botto, Fanny, Mika, Olivier Cuvillier et Montandrau, Ben, Evan, ABB, Marie, David, Widad, Bénédicte, Jeanne, Bruno, Ante, Julien, Jessica, Julie, Camille, Caro, Charles, Nazih, Raphaël, François Lechanoine, Maud, Mada, Margaux, Axelle, Yonatan, Nathaniel, Sofian, Annabelle, Sydney, Pierre, Xavier, Rym, Mai-Anh, Youenn, Gwen, Basil, Fabien, Charlotte, Apolline, Fred, Julien, Perrine Rousseau, Florian,

Isabelle, Damien, Marion, Floris, Pascaline, Arthur, Dorinne, Constance, Johanna et tous ceux que j'oublie...

***Et enfin, merci surtout à tous ceux qui me supporte au quotidien :***

Alizée, merci de toujours être là pour moi, j'ai hâte de vivre toutes nos futures aventures avec toi.

Mes parents, ma famille et toute la famille Lehna merci de votre affection et de votre soutien aux cours de toutes ces longues années. Les meilleurs moments restent à venir.

Mes amis :

Simon et Anne, Perrine, Dylan et Chloé, Antoine et Sophie, Charlotte et Charles, depuis la P1 que d'aventures (qui ne tiendrais pas toutes ici) et de bons moments passés ensemble. La suite à venir prochainement... je vous kiffe.

Guillaume, futur Pr Janoray. A nos futures collaborations et virées à l'île de Ré.

Laure et Alexandre, autour d'une bonne bouteille dans votre appartement c'est toujours facile de refaire le monde et de bien rigoler. Bientôt les barbecues à la maison.

Geoffroy et Claire, ne prenez pas trop l'accent dans le sud, revenez vite.

Hélène, Stéphane et le chat, la famille « coui », c'est toujours un plaisir de partager du temps avec vous.

Michael et Aurélie, Céline et Karim, le collège de Nonancourt paraît maintenant bien loin, je sais que je pourrais toujours compter sur vous.

Teddy, même si la distance est plus grande qu'avant entre nous, à chaque fois qu'on se voit c'est comme si rien n'avait changé (hormis les fringues qu'ont avaient au lycée).

Romain et Aurianne, votre vie montpelliéraine à l'air super, j'ai hâte de retourner vous voir.

Ma belle-famille, merci pour votre affection.

A Jérémie.

## Résumé

Titre : Tumeurs limitées des cordes vocales, T1-T2N0, traitées par radiothérapie externe exclusive : série de cas rétrospective multicentrique de 258 patients.

Introduction : L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité à 5 ans de la radiothérapie exclusive laryngée sans irradiation prophylactique ganglionnaire des cancers localisés du plan glottique. Une analyse des facteurs de risque d'échecs et de la toxicité a également été conduite.

Patients et méthodes : Nous avons étudiés rétrospectivement 258 patients avec des carcinomes T1-T2N0 dans 4 centres Français de l'Ouest (Nantes, Orléans, Le Mans et Tours) irradiés sur la période d'avril 1987 à mars 2015 en incluant les patients prétraités (épluchage, laser, cordectomie chirurgicale, laryngectomie partielle, chimiothérapie d'induction). Les toxicités ont été analysées selon la classification CTCAE v4.0.

Résultats : Avec un suivi médian de 50 mois, il restait 40% de la population à 5 ans. L'âge médian était de 67 ans avec 87% d'hommes ; 90% avaient un carcinome épidermoïde et 85,5% une tumeur classée T1. La dose moyenne délivrée était de 66 Gy, dans 99% des cas normofractionnée (1,8-2,25 Gy/fraction). A 5 ans, la survie globale était de 77,5% (IC95% : 71,4-83,5), le contrôle local était de 86,8% (IC95% : 82,3-91,3), le taux de survie spécifique était de 95% (IC95% : 92,2-97,9), le taux final de survie sans laryngectomie était de 87,5% (IC95% : 82,2-92,9). Aucun facteur pronostic n'a été mis en évidence pour le contrôle local à 5 ans. Pour la survie globale à 5 ans l'âge au diagnostic, la présence de comorbidités significatives et le Performans Status étaient des facteurs pronostics significatifs. La plupart des toxicités étaient de grade 1 et 2. La toxicité aiguë de grade 3 était de 15,5% pour la laryngite radique, de 3,5% pour la radio-épithélite et de 7,7% pour la dysphonie. La toxicité chronique de grade 3 était de 3,5% pour la dysphonie et il y avait 2 sténoses trachéales traitées par trachéotomie.

Conclusion : La radiothérapie est donc un traitement qui offre dans les tumeurs du plan glottique de stade I et II de bons résultats tant sur le plan carcinologique que sur le plan de la toxicité.

Mots clés : Cancer glottique, corde vocale, T1T2N0, radiothérapie localisée.

**Title: Localized tumors of the vocal cords, T1-T2N0, treated with exclusive radiotherapy: a multicenter retrospective case serie of 258 patients.**

Introduction: The main objective of this study was to evaluate the 5-year efficacy of exclusive laryngeal radiotherapy without node prophylactic irradiation for localized cancers of the vocal cords. An analysis of risk factors of failures and toxicity was also conducted.

Patients and Methods: We retrospectively reviewed 258 patients with T1-T2N0 carcinoma in 4 France western centers (Nantes, Orleans, Le Mans and Tours) irradiated from April 1987 to March 2015, including pretreated patients (peeling, laser, surgical cordectomy, partial laryngectomy, induction chemotherapy). Toxicities were analyzed according to CTCAE v4.0 classification.

Results: The median follow up was 50 months; it remained 40% of the population at five years. The median age was 67 years with 87% men; 90% had squamous cell carcinoma and 85.5 % had T1 tumor. The average dose was 66 Gy and was delivered in 99% of patients using standard fractionation (1.8-2.25 Gy/fraction). Five years overall survival was 77.5% (95%CI 71.4 to 83.5), 5 years local control was 86.8% (95%CI: 82.3 to 91.3), specific survival rate was 95% (95%CI: 92.2 to 97.9), final laryngectomy-free survival was 87.5% (95%CI: 82.2 to 92.9). No prognostic factor was identified for 5 years local control. Age at diagnosis, significant comorbidities and Performans Status were relevant for 5 years overall survival. Most toxicities were grade 1 and 2. Grade 3 acute toxicity was 15.5% for the radiation laryngitis, 3.5% for radiodermatitis and 7.7% for dysphonia. Grade 3 chronic toxicity was 3.5% for dysphonia and there was 2 tracheal stenosis treated by tracheotomy.

Conclusion: Radiotherapy is a treatment that provides good results in local control in the stage I and II vocal cords cancers as well as the toxicity level.

Keywords: Glottic cancer, vocal cord, T1T2N0, localized radiotherapy.

## Table des matières

<b>Pages Liminaires.....</b>	<b>1</b>
<b>I Introduction.....</b>	<b>20</b>
<b>I-1 Anatomie.....</b>	<b>20</b>
I-1-1 Le larynx.....	20
I-1-2 Les cordes vocales.....	21
<b>I-2 Epidémiologie.....</b>	<b>22</b>
<b>I-3 Facteurs de risque.....</b>	<b>26</b>
I-3-1 Facteurs environnementaux.....	26
I-3-2 Facteurs individuels.....	26
<b>I-4 Anatomopathologie.....</b>	<b>27</b>
<b>I-5 Modes de dissémination des cancers du plan glottique.....</b>	<b>30</b>
<b>I-6 Bilan diagnostique.....</b>	<b>31</b>
<b>I-7 Classification TNM-UICC 2009 du larynx glottique.....</b>	<b>34</b>
<b>I-8 Facteurs pronostiques.....</b>	<b>36</b>
I-8-1 Cliniques .....	36
I-8-2 Anatomopathologiques.....	36
<b>I-9 Traitements.....</b>	<b>36</b>
I-9-1 Chirurgie.....	36
I-9-2 Radiothérapie.....	44
I-9-3 Chimiothérapie.....	50
<b>I-10 Indications.....</b>	<b>51</b>
<b>I-11 Avantages et inconvénients.....</b>	<b>54</b>
I-11-1 Cordectomie au laser.....	54
I-11-2 Radiothérapie.....	55
<b>I-12 Résultats.....</b>	<b>55</b>
I-12-1 Carcinologiques.....	55
I-12-1 Fonctionnels.....	55
<b>I-13 Surveillance.....</b>	<b>56</b>
<b>I-14 Objectifs de l'étude.....</b>	<b>58</b>
<b>II Patients et méthode.....</b>	<b>59</b>
<b>II-1 Population étudiée.....</b>	<b>59</b>
II-1-1 Critères d'inclusion.....	59
II-1-2 Critères d'exclusion.....	59

<b>II-2 Etude carcinologique.....</b>	<b>60</b>
<b>II-3 Etude de la toxicité.....</b>	<b>62</b>
<b>II-4 Etude statistique.....</b>	<b>62</b>
<b>III Résultats.....</b>	<b>63</b>
<b>III-1 Données générales.....</b>	<b>63</b>
<b>III-2 Caractéristiques de la population.....</b>	<b>64</b>
III-2-1 Patients.....	64
III-2-2 Tumeurs.....	70
<b>III-3 Caractéristiques du traitement.....</b>	<b>73</b>
<b>III-4 Résultats carcinologiques.....</b>	<b>77</b>
III-4-1 Survie globale.....	77
III-4-2 Survie spécifique.....	78
III-4-3 Contrôle locorégional.....	79
III-4-4 Contrôle local laryngé.....	80
III-4-5 Contrôle local ganglionnaire.....	81
III-4-6 Traitement de rattrapage des rechutes locorégionales.....	82
III-4-7 Seconds cancers ORL (hors rechute locorégionale).....	84
III-4-8 Traitements de rattrapage des seconds cancers ORL (hors rechute locorégionale).....	85
III-4-9 Maladie cancéreuse ORL : rechute locorégionale et seconds cancers...85	
III-4-10 Métastases.....	87
III-4-11 Seconds cancers hors cancer ORL.....	87
III-4-12 Seconds cancers.....	88
III-4-13 Décès.....	89
<b>III-5 Analyse des facteurs de risque.....</b>	<b>90</b>
III-5-1 Contrôle locorégional à 5 ans.....	90
III-5-1-1a Tableau résumé.....	90
III-5-1-1b Courbes de pourcentage de contrôle locorégional à 5 ans...93	
III-5-2 Survie globale à 5 ans.....	95
<b>III-6 Toxicités.....</b>	<b>97</b>
III-6-1 Aiguës.....	97
III-6-2 Chroniques.....	98
<b>IV Discussion.....</b>	<b>101</b>
<b>IV-1 Généralités.....</b>	<b>101</b>
<b>IV-2 Population.....</b>	<b>102</b>

<b>IV-3 Contrôle local et survie globale.....</b>	<b>103</b>
<b>IV-4 Analyses exploratoires.....</b>	<b>108</b>
<b>IV-5 Toxicités.....</b>	<b>114</b>
<b>IV-6 Qualité de la voix.....</b>	<b>115</b>
<b>IV-7 Coût.....</b>	<b>115</b>
<b>V Conclusion.....</b>	<b>117</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>118</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>120</b>

## ABREVIATIONS

**2D** : Radiothérapie bidimensionnelle.

**3D** : Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle.

**AIT** : Accident ischémique transitoire.

**AVC** : Accident vasculaire cérébral.

**BPCO** : Broncho-pneumopathie chronique obstructive.

**Cc** : Centimètre cube.

**CIM 10** : Classification Internationale des Maladies, 10<sup>ème</sup> révision.

**Cm<sup>2</sup>**: Centimètre carré.

**CTCAE**: Common Terminology Criteria for Adverse Event.

**CTV**: Clinical Target Volume (Volume anatomo-clinique).

**GTV**: Gross Tumor Volume (Volume tumoral macroscopique).

**Gy**: grays.

**HPV**: Human papillomavirus.

**IC95** : Intervalle de confiance à 95%.

**IMRT** : Intensity-Modulated Radiation Therapy (Radiothérapie en modulation d'intensité).

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique.

**Linac** : Linear accelerator (accélérateur linéaire de particule).

**MV**: Mégavolts.

**OR**: Odds ratio.

**ORL** : Oto-rhino-laryngologie.

**PTV** : Planning Target Volume (Volume de planification de traitement).

**Sp.** : Sans précision.

**TDM** : Tomodensitométrie.

**TEP-TDM** : Tomographie par émission de positons.

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Données histologiques des cancers du larynx, concernant 479 patients, du Centre Médical du Mont Sinai (New York) de 1994 à 2003.....	30
Tableau 2 : Les stades pronostiques selon la classification TNM du cancer du larynx glottique.....	35
Tableau 3 : Résumé des caractéristiques des patients au diagnostic.....	65
Tableau 4 : Caractéristiques des patients au diagnostic par centre.....	66
Tableau 5 : Répartition des comorbidités des patients au diagnostic par centre.....	67
Tableau 6 : Répartition des antécédents de néoplasie hors ORL au diagnostic par centre.....	68
Tableau 7 : Répartition des traitements réalisés dans les 9 mois avant la radiothérapie laryngée.....	69
Tableau 8 : Répartition des traitements réalisés dans les 9 mois avant la radiothérapie laryngée par centre.....	70
Tableau 9 : Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs de cordes vocales au diagnostic.....	71
Tableau 10 : Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs de cordes vocales au diagnostic par centre.....	72
Tableau 11 : Résumé des caractéristiques des traitements de radiothérapie (partie 1 et 2).....	74 et 75
Tableau 12 : Données volumiques et de couvertures des traitements de radiothérapie.....	75
Tableau 13 : Données volumiques et de couvertures des traitements de radiothérapie par centres.....	76
Tableau 14 : Répartition des premières rechutes locorégionales par centre.....	79
Tableau 15 : Répartition des indications de traitement à la première rechute locale par centre.....	82
Tableau 16 : Répartition des indications de traitements de rattrapages par centre dans l'ensemble du suivi des patients en rechute locale.....	83
Tableau 17 : Causes de décès.....	90
Tableau 18 : Causes de décès par centre.....	90
Tableau 19 : Résumés des analyses statistiques pour la survie sans rechute locorégionale à 5 ans (partie 1 et 2).....	91 et 92
Tableau 20 : Résumés des analyses statistiques pour la survie globale à 5 ans (partie 1 et 2).....	95 et 96
Tableau 21 : Résumé des grades de toxicité aiguë au cours de la radiothérapie selon les grades CTCAE V4.01.....	97
Tableau 22 : Répartition des grades de toxicité aiguë au cours de la radiothérapie par centre selon les grades CTCAEV4.01.....	98

Tableau 23 : Résumé des grades de toxicité chronique après la radiothérapie selon les grades CTCAE V4.01.....	99
Tableau 24 : Résumé des grades de toxicité chronique après la radiothérapie selon les grades CTCAE V4.01 par centre.....	100
Tableau 25 : Tableau résumé de la littérature pour des séries concernant la radiothérapie et la chirurgie des tumeurs localisées du plan glottique.....	105
Tableau 26 : Tableau comparatif avec la littérature pour la survie globale, la survie spécifique, le taux de contrôle de contrôle local et de préservation laryngé pour les traitements de chirurgie .....	106
Tableau 27 : Tableau comparatif avec la littérature pour la survie globale, la survie spécifique, le taux de contrôle de contrôle local et de préservation laryngé pour les traitements de radiothérapie.....	107

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Situation anatomique du larynx au niveau de la région cervicale.....	20
Figure 2 : Schéma d'une vue supérieure en laryngoscopie en suspension et schéma d'une coupe frontale du larynx.....	21
Figure 3 : Estimation nationale française de l'incidence du cancer du larynx en France, entre 1980 et 2012. ....	23
Figure 4 : Estimation nationale française de la mortalité du cancer du larynx en France, entre 1980 et 2012.....	24
Figure 5 : Courbe de mortalité spécifique des cancers du plan glottique par rapport à l'ensemble des cancers du larynx, en pourcentage, de 2000 à 2012, en France.....	25
Figure 6 : Incidence et mortalité pour les hommes et les femmes, du cancer du larynx, selon l'âge en années, entre 1980 et 2005, en France.....	25
Figure 7 : Coupe histologique de la muqueuse endolaryngée et schéma de la structure d'une corde vocale.....	27
Figure 8 : Vues endoscopique, en laryngoscopie en suspension, de tumeurs localisées de corde vocale : tumeur bourgeonnante de la corde vocale droite et tumeur plane kératinisée.....	32
Figure 9 : Cordectomie de type I ou décortication.....	37
Figure 10 : Cordectomie de type II ou sous ligamentaire.....	37
Figure 11 : Cordectomie de type III ou transmusculaire.....	38
Figure 12 : Cordectomie de type IV ou totale.....	38
Figure 13 : Cordectomie de type Va étendue à la commissure antérieure voire à la corde vocale controlatérale.....	39
Figure 14 : Cordectomie de type Vb ou étendue à l'aryténoïde.....	39
Figure 15 : Cordectomie de type Vc ou étendue à la bande ventriculaire.....	40
Figure 16 : Cordectomie de type Vd ou étendue à la région sous-glottique.....	40
Figure 17 : Cordectomie de type VI : a : commissurotomie et b : cordectomie antérieure bilatérale.....	41
Figure 18 : Cordectomie par voie externe (vues latérale et supérieure).....	42
Figure 19 : Laryngectomie fronto-latérale.....	42
Figure 20 : Emission de photon par rayonnement de freinage d'un électron ou effet Bremsstrahlung.....	45
Figure 21 : Projection des isodoses de traitement sur une TDM de dosimétrie pour une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle en « champs-étroits » avec faisceaux obliques et filtres en coins.....	47
Figure 22 : Projection des isodoses de traitement sur une TDM de dosimétrie pour une irradiation localisée du larynx : A gauche : technique conformationnelle en modulation d'intensité traitant le larynx en totalité ; A droite : technique conformationnelle en modulation d'intensité traitant la corde vocale gauche.....	47
Figure 23 : Schéma de la topographie des aires ganglionnaires cervicales.....	53
Figure 24 : Diagramme de flux.....	63
Figure 25 : Répartition de la population de patient selon l'âge au diagnostic.....	64

Figure 26 : Diagramme de répartition des comorbidités au diagnostic dans la population.	67
Figure 27 : Diagramme de répartition des cancers hors ORL au diagnostic.....	68
Figure 28 : Courbe de survie globale après radiothérapie laryngée.....	77
Figure 29 : Courbe de survie globale après la première rechute locorégionale.....	78
Figure 30 : Courbe de survie spécifique après radiothérapie laryngée.....	78
Figure 31 : Courbe de taux de contrôle locorégional après radiothérapie laryngée.....	79
Figure 32 : Courbe de taux de contrôle local laryngée après radiothérapie laryngée.....	80
Figure 33 : Courbe de taux de contrôle local ganglionnaire après radiothérapie laryngée..	81
Figure 34 : Courbe de survie sans laryngectomie totale de rattrapage après radiothérapie laryngée.....	83
Figure 35 : Courbe de survie sans second cancer ORL (hors rechute locale) après radiothérapie laryngée.....	85
Figure 36 : Répartition de la maladie cancéreuse ORL après radiothérapie laryngée.....	86
Figure 37 : Courbe de survie sans maladie cancéreuse ORL après radiothérapie laryngée.....	86
Figure 38 : Répartition des seconds cancers (hors cancer ORL) après radiothérapie laryngée.....	87
Figure 39 : Courbe de survie sans second cancer (hors cancer ORL) après radiothérapie laryngée.....	88
Figure 40 : Courbe de survie sans cancers secondaires (toutes localisations) et rechutes locales après radiothérapie laryngée.....	89
Figure 41 : Courbes de pourcentage de contrôle locorégional selon le Performans Status.....	93
Figure 42 : Courbes de pourcentage de contrôle locorégional selon le sexe.....	93
Figure 43 : Courbes de pourcentage de contrôle locorégional selon la classification TNM.....	93
Figure 44 : Courbes de pourcentage de contrôle locorégional selon l'invasion de la commissure antérieure.....	93
Figure 45 : Courbes de pourcentage de contrôle locorégional selon l'invasion.....	94
Figure 46 : Courbes de pourcentage de contrôle locorégional selon la différenciation.....	94
Figure 47 : Courbes de pourcentage de contrôle locorégional selon la cordectomie.....	94
Figure 48 : Courbes de pourcentage de contrôle locorégional selon la chirurgie au laser.....	94
Figure 49 : Courbes de pourcentage de contrôle locorégional selon la machine de traitement.....	94
Figure 50 : Courbes de pourcentage de contrôle locorégional selon l'utilisation de corticoïdes.....	94

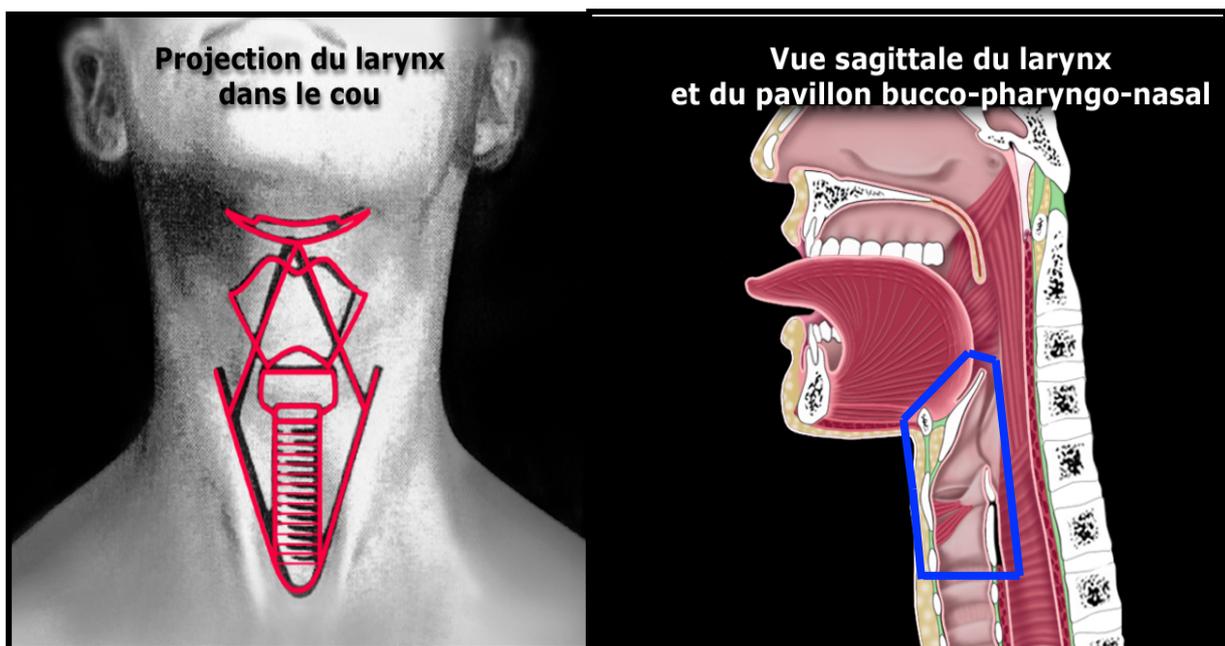
# I Introduction

## I-1 Anatomie

### I-1-1 Le larynx

Embryologiquement le larynx se forme par l'évolution simultanée de la lame épithéliale laryngée d'origine entodermique, qui forme la cavité laryngée. Et les 3, 4 et 5<sup>ème</sup> arcs branchiaux mésenchymateux qui forme les cartilages, les os, les muscles et les ébauches nerveuses du larynx.

Anatomiquement, le larynx est situé à la partie supérieure et médiane du cou, au-dessus de la trachée, en avant du pharynx ainsi que de l'œsophage et en arrière et sous la base de la langue. Il est constitué de cinq cartilages principaux : le cricoïde, le thyroïde, l'épiglotte, les 2 aryténoïdes et d'un os : l'os hyoïde (Figures 1 et 2).



**Figure 1.** A gauche : situation anatomique du larynx au niveau de la région cervicale en vue frontale / A droite : schéma de la situation anatomique du larynx au niveau de la région cervicale en coupe sagittale (D'après Remacle)

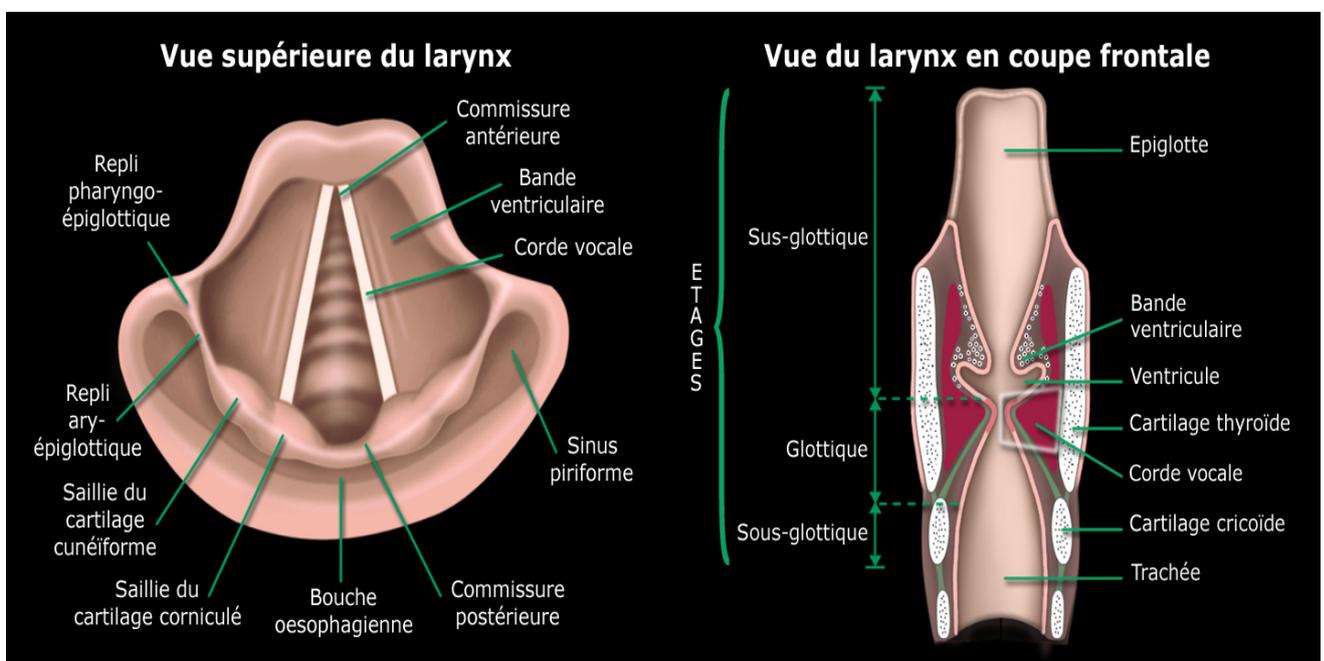
Le larynx est un carrefour essentiel pour :

- La phonation (rôle de vibreur par les plis vocaux en rapprochement).
- La respiration (la filière respiratoire est la plus étroite au niveau du cartilage cricoïde; les plis vocaux sont écartés en phase respiratoire).

- La déglutition (le rôle sphinctérien est assuré par le recul de la langue en arrière et l'ascension du larynx conduisant à l'abaissement passif de l'épiglotte sur la margelle laryngée).

Il est composé de trois étages :

- L'étage supérieur ou sus-glottique comprend : les plis ventriculaires (bandes ventriculaires), le ventricule du larynx, l'épiglotte sous-hyoïdienne, la margelle laryngée (épiglotte sus-hyoïdienne, les replis ary-épiglottiques, le bord supérieur des aryténoïdes).
- L'étage moyen ou glottique est le plan des plis vocaux ou cordes vocales.
- L'étage inférieur ou sous-glottique s'étend du pli vocal au bord inférieur du cricoïde.



**Figure 2. A gauche : schéma d'une vue supérieure en laryngoscopie en suspension / A droite : schéma d'une coupe frontale du larynx (D'après Remacle)**

## I-1-2 Les cordes vocales

Les plis vocaux s'insèrent en avant au niveau de la commissure antérieure où ils se rejoignent. Ils s'insèrent en arrière au niveau des apophyses vocales des cartilages aryténoïdes. Les apophyses vocales font partie de la corde vocale.

L'articulation du pli vocal est l'articulation crico-aryténoïdienne.

L'espace entre les 2 aryténoïdes est la commissure postérieure (Figure 2).

La vascularisation des cordes vocales dépend de l'arcade artérielle profonde du larynx. Cette arcade est située sous la muqueuse de la corde vocale, c'est-à-dire entre muqueuse et muscle vocal.

Les faces inférieures des cordes vocales sont mieux irriguées que les faces supérieures.

Les veines du larynx et de la corde vocale en particulier se drainent vers la veine laryngée inférieure qui perfore la membrane crico-thyroïdienne s'anastomosant avec son homologue.

Les cordes vocales proprement dites sont pauvres en voie de drainage lymphatique.

## **I-2 Épidémiologie**

Il existe peu de données spécifiques concernant le cancer des cordes vocales, elles concernent principalement les tumeurs du larynx de manière générale.

Plus de 150 000 nouveaux cas de cancer du larynx sont diagnostiqués chaque année dans le monde (1).

Les régions de l'Europe du sud, de l'est, le moyen orient, l'Asie du sud-ouest et une partie de l'Amérique du sud sont les plus touchées dans le monde.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, en France, en 2012, l'incidence du cancer du larynx (en taux standardisé par âge) était de 3,16 pour 100 000 personnes (avec un taux de 5,52 pour 100 000 personnes chez les hommes) ; la prévalence à un an était de 5,62 pour 100 000 personnes (avec un taux 9,9 pour 100 000 habitants chez les hommes) ; et la mortalité (en taux standardisé par âge) était de 0,91 pour 100 000 personnes (avec un taux de 1,74 pour 100 000 chez les hommes).

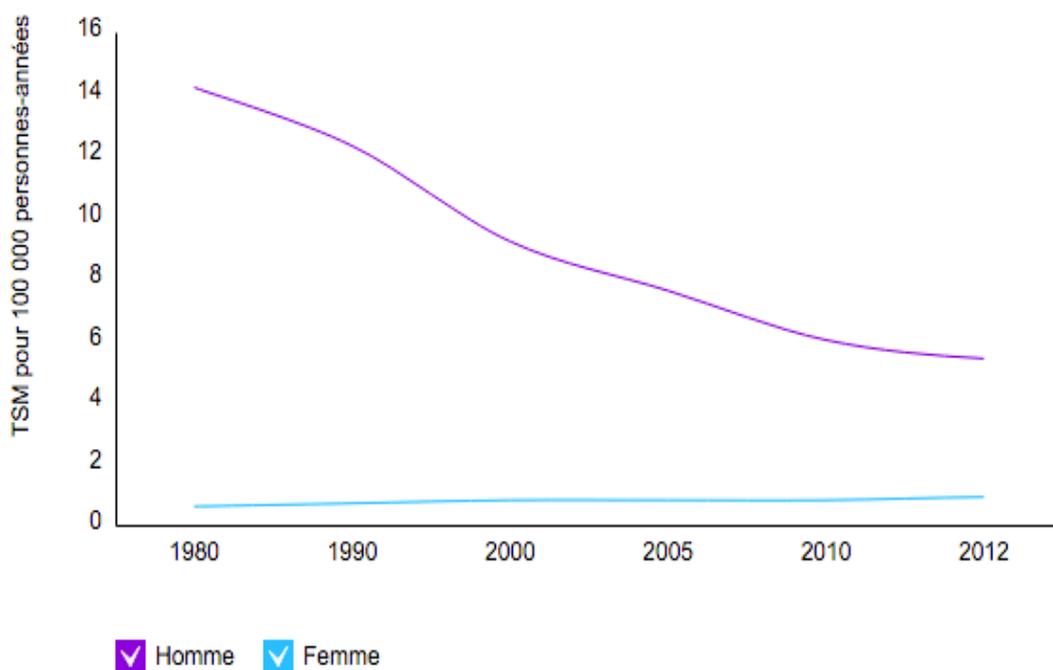
Selon les données de l'Institut National du Cancer, en France, en 2011, il a été estimé à 3322 nouveaux cas de cancer du larynx, dont 85% sont survenus chez les hommes et responsable au total de 906 décès en une année.

En termes d'incidence, cela représente une contribution de 0,9 % sur l'ensemble des nouveaux cancers et pour la mortalité une contribution de 0,6% sur l'ensemble des cancers.

Ce qui fait du cancer du larynx en France, la 10<sup>ème</sup> forme la plus commune de cancer et le classe 12<sup>ème</sup> en fréquence d'apparition de nouveau cancer chez les hommes (à égalité avec les tumeurs du système nerveux central) et le 17<sup>ème</sup> chez les femmes.

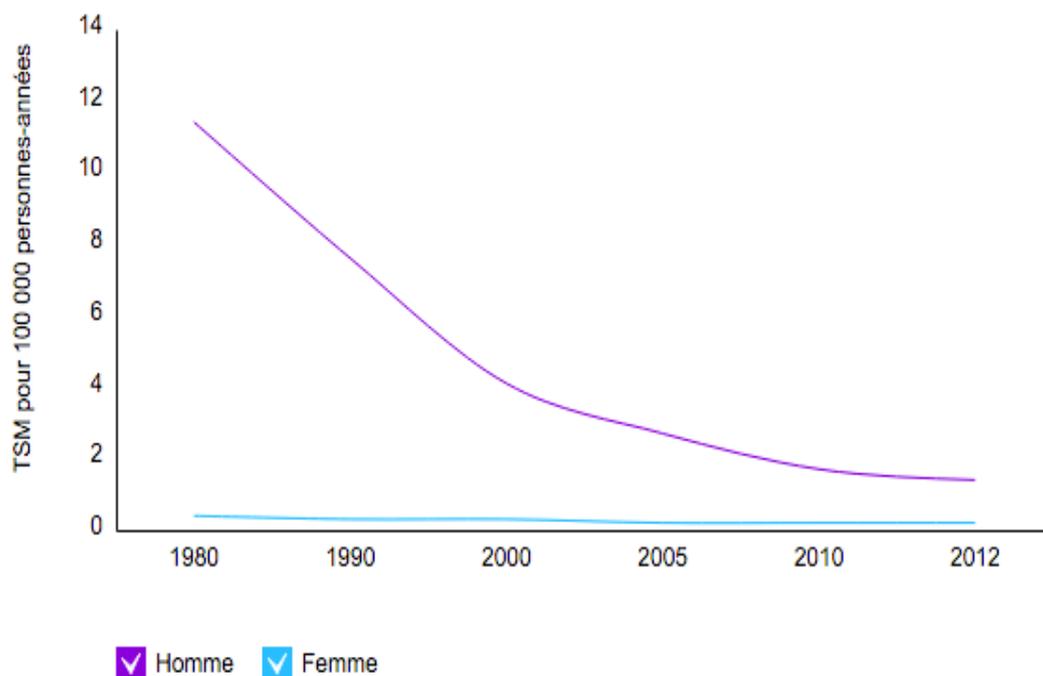
L'incidence entre 1980 et 2012 chez les hommes est en constante décroissance alors que chez les femmes elle est en constante augmentation, mais reste très nettement inférieure au taux masculin (Figure 3).

Ce phénomène est probablement dû à l'augmentation de la proportion de femme tabagique sans que puisse être écarté d'autres facteurs de confusion comme les infections à HPV (2).



**Figure 3. Estimation nationale française de l'incidence du cancer du larynx en France, en taux standardisé sur la population mondiale pour 100 000 personnes, entre 1980 et 2012 (Institut National Du Cancer, 2015)**

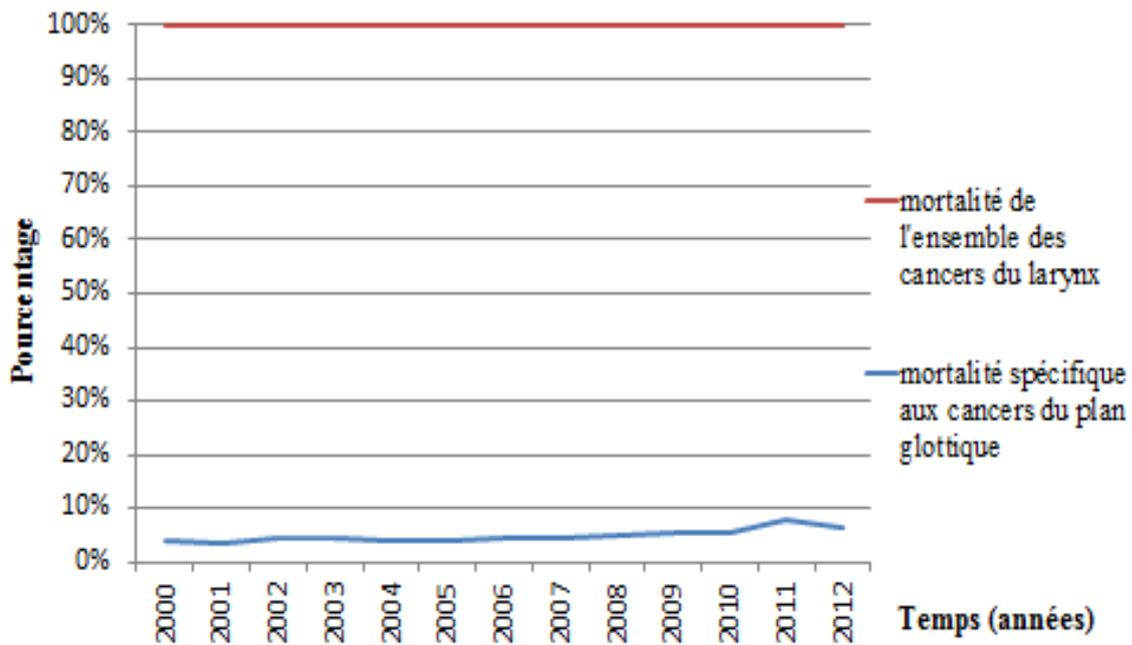
Concernant la mortalité, celle-ci est en constante décroissance depuis 1980 dans les deux sexes, avec une baisse importante de 88% chez les hommes en 32 ans (Figure 4).



**Figure 4. Estimation nationale française de la mortalité du cancer du larynx en France, en taux standardisé sur la population mondiale pour 100 000 personnes, entre 1980 et 2012 (Institut National Du Cancer, 2015)**

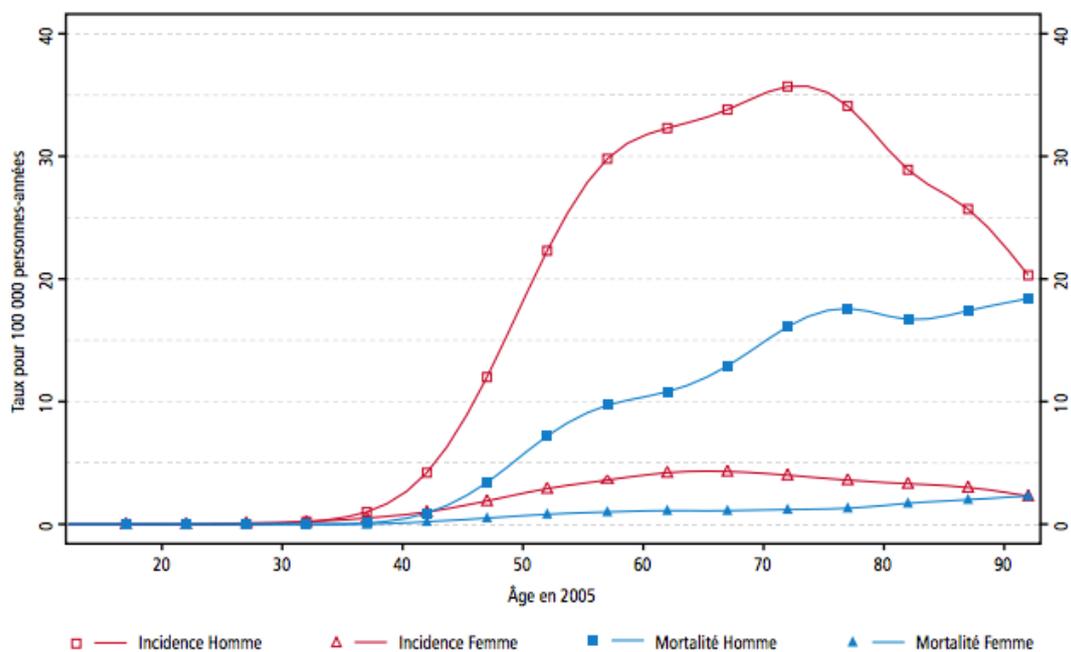
Selon la base de données du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, de 2000 à 2012, la mortalité spécifique liée aux tumeurs des cordes vocales sur l'ensemble des cancers du larynx reste faible en variant de 3,8% à 8,3%.

La courbe de mortalité spécifique liée aux tumeurs des cordes vocales sur l'ensemble des cancers du larynx est représentée dans la figure 5.



**Figure 5** Courbe de mortalité spécifique des cancers du plan glottique par rapport à l'ensemble des cancers du larynx, en pourcentage, de 2000 à 2012 en France (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès, 2015)

En ce qui concerne l'incidence selon l'âge, il existe un pic pour les hommes au alentour de 73 ans et pour les femmes vers 65 ans. La mortalité selon l'âge, augmente de manière linéaire (Figure 6).



**Figure 6.** Incidence et mortalité en taux pour 100 000 personnes-années, pour les hommes et les femmes, du cancer du larynx, selon l'âge en années, entre 1980 et 2005, en France (Institut de veille sanitaire, 2009)

## **I-3 Facteurs de risque**

### **I-3-1 Facteurs environnementaux**

- Le tabac principalement (3).
- L'alcool avec un risque moins élevé (4) (odd ratio de 1,7 pour une consommation d'au moins 80 grammes d'alcool par jour).
- Les virus HPV (5) (sous type 16 et 18), HSV (6) et les papillomatoses récurrentes des cordes vocales.
- L'exposition à des toxiques comme la silice, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les vapeurs de nickel, l'asbestose, la poussière de charbon ou de textile (7,8).
- Les lésions précancéreuses (laryngite chronique, leucoplasies et dysplasies) mais la plupart des cancers du larynx surviennent sur une muqueuse saine (9).
- La malnutrition peut intervenir comme cofacteur (la vitamine A étant protectrice des muqueuses (4)). Les preuves spécifiques concernant les caroténoïdes et la vitamine C sont insuffisante pour conclure sur leurs effets (10).
- Le rôle du surmenage vocal n'a pas été prouvé (9).

### **I-3-2 Facteurs individuels**

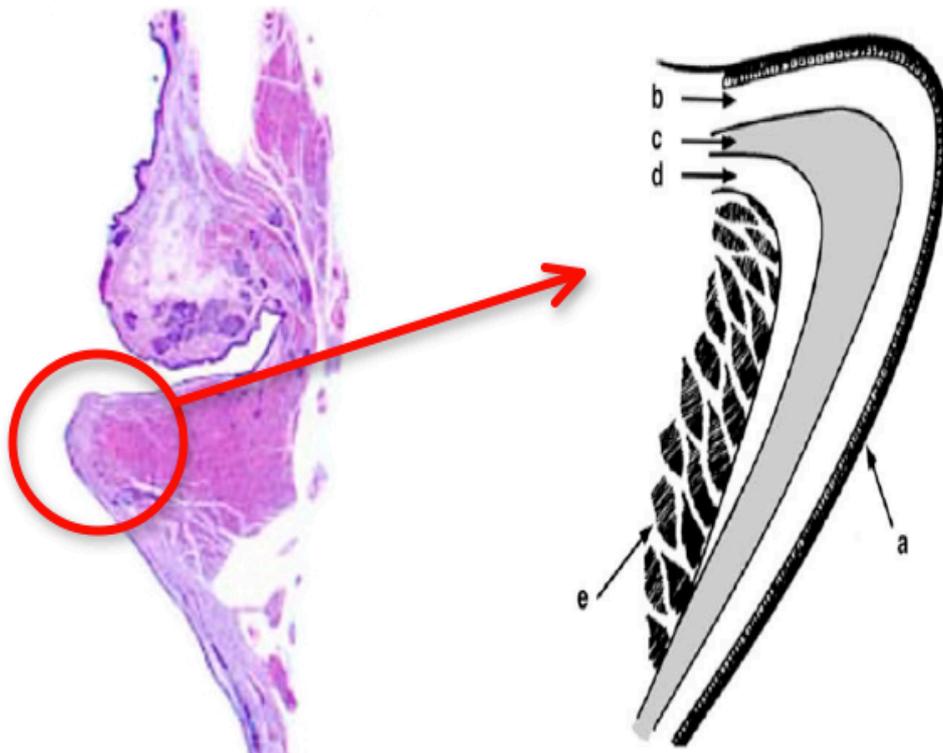
- Le reflux gastro-œsophagien interviendrait plutôt comme cofacteur irritatif des muqueuses lorsqu'il est associé à une intoxication éthylo-tabagique (10).
- L'immunodépression peut aussi jouer un rôle notamment chez les patients greffés rénaux prenant des immunosuppresseurs (11).
- Il existe une variabilité individuelle concernant la cancérogenèse suite à l'exposition à des carcinogènes : pour l'exposition au tabac et le cancer du larynx, selon les populations, il existe des polymorphismes prédisposants sur les gènes comme CYP1A1 ou GSTM1 (12) ou encore des polymorphismes pour les enzymes impliquées dans la désintoxication de l'alcool et tabac, tels que l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénase (pouvant représenter, de manière faible, des facteurs de susceptibilité avec une augmentation du risque relatif de l'ordre de 1,5-2).

## I-4 Anatomopathologie

La muqueuse du larynx est constituée dans son ensemble par un épithélium cylindrique cilié sauf au niveau de la corde vocale où il est de type malpighien pavimenteux stratifié.

Le pli vocal ou corde vocale se compose : du muscle vocal ou muscle thyro-aryténoïdien inférieur, de la lamina propria (constituée de 3 couches : zone décollable de Reinke ou espace de Reinke, couche moyenne, couche profonde ou ligament vocal), de l'épithélium de surface.

La structure anatomopathologique de la corde vocale est représentée dans la figure 7.



**Figure 7. A droite : coupe histologique de la muqueuse endolaryngée / A gauche : schéma de la structure d'une corde vocale : a : épithélium ; b + c + d : lamina propria ; b : couche superficielle ; c couche intermédiaire ; d : couche profonde ; e : muscle vocal (Schéma d'après Hirano)**

Les lésions précancéreuses sont des lésions superficielles (la membrane basale est respectée), elles sont classées par la World Health Organization Classification of Tumor (selon la hauteur de l'envahissement de l'épithélium) en :

- Hyperplasie des cellules épithéliales.
- Dysplasie légère.
- Dysplasie modérée.
- Dysplasie sévère.
- Carcinome in situ.

Plus la dysplasie est sévère, plus le risque de cancer invasif augmente.

Les anomalies observées dans l'épithélium de la corde vocale sont :

- Une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique.
- Des mitoses plus nombreuses.
- Des altérations structurelles (sites de dyskératose, stratification cellulaire irrégulière).

La traduction clinique de ces lésions précancéreuses est un aspect de laryngite avec une muqueuse :

- Soit érythémateuse :
  - De forme catarrhale ou hyperémique.
  - De forme érythroplasie ou laryngite hypertrophique.
  - De forme pseudo-myxomateuse avec un aspect translucide des cordes vocales.
- Soit blanche :
  - De forme leucoplasique avec des lésions blanchâtres planes.
  - De forme exophytique avec des lésions d'aspect grises ou crayeuses à contours blanchâtres.
  - La plaque de Warty qui se présente comme une lésion granuleuse grisâtre ou rosée fortement exophytique avec des spicules.

Les cancers invasifs des cordes vocales sont à 90 % des carcinomes épidermoïdes.

Ils sont donc définis par les mêmes critères que les lésions précancéreuses avec en plus une rupture de la membrane basale de l'épithélium. Ils sont classés de très bien à peu différenciés.

Les autres types de tumeurs sont plus rares, on y retrouve :

- Les carcinomes verruqueux (classés comme des carcinomes très bien différenciés, ils représentent 0,6 % des carcinomes épidermoïdes toutes localisations ORL confondues, et sont des tumeurs à croissance lente, responsables principalement d'une destruction locale).
- Les carcinomes sarcomatoïdes ou à cellules fusiformes (représentant 3 % de la totalité des carcinomes épidermoïdes dans la sphère ORL, d'architecture en faisceaux plus ou moins enchevêtrés avec des cellules oblongues au noyau central allongé, parfois ovoïdes et moins étalées, ils possèdent un haut potentiel métastatique).

- Les carcinomes épidermoïdes acantholytiques (une variante très rare du carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures dont la localisation la plus fréquente est la lèvre rouge, il se caractérise par une acantholyse inter-épinoïde conduisant à une dislocation des massifs tumoraux par élargissement des espaces intercellulaires).
- Les carcinomes spinocellulaires (qui ont une plus grande lymphophilie).
- Les sarcomes.
- Les tumeurs glandulaires (carcinome adénoïde kystique).
- Les lymphomes.
- Les carcinomes neuroendocrines (500 cas publiés dans la localisation du larynx)(13).

Les lésions bénignes du larynx pouvant être retrouvées sont :

- Les polypes.
- Les granulomes (tuberculose, sarcoïdose, maladie de Wegener).
- Les ulcérations de contact.
- L'amylose.
- Les lipomes.
- Les angiomes.
- Les papillomatoses laryngées (HPV sous type 6 et 11).
- Les tumeurs glandulaires : adénome pléomorphe et oncocytome.
- Les tumeurs musculaires : léiomyome et rhabdomyome.
- Les tumeurs nerveuses : schwannome, neurofibrome.

A titre d'exemple, le tableau 1 résume les données histologiques des cancers du larynx de l'hôpital Mont Sinai à New York sur la période de 1994 à 2003.

**Tableau 1. Données histologiques des cancers du larynx, concernant 479 patients, du Centre Médical Mont Sinaï (New York) de 1994 à 2003.(10)** (International Agency for Research on Cancer, 2005).

Histology	N	%
Carcinoma-in-situ	46	9.6%
Squamous cell carcinoma	383	79.9%
Verrucous carcinoma	5	1.0%
Spindle cell carcinoma	8	1.7%
Lymphoepithelial carcinoma	1	0.2%
<b>Subtotal</b>	<b>443</b>	<b>92.5%</b>
Neuroendocrine carcinoma	4	0.8%
Adenoid cystic carcinoma	2	0.4%
Mucoepidermoid carcinoma	3	0.6%
Chondrosarcoma	8	1.7%
Liposarcoma	3	0.6%
Lymphoma	6	1.2%
Plasmacytoma	1	0.2%
Malignant granular cell tumour	1	0.2%
Secondary papillary thyroid carcinoma	7	1.5%
Fibrosarcoma, low-grade	1	0.2%
<b>Total</b>	<b>479</b>	<b>100.0%</b>

L'association du cancer du larynx et de l'HPV est de 24% (contre 35.6% dans les tumeurs de l'oropharynx et 23.5% dans les tumeurs de la cavité buccale) (14).

Actuellement, il n'est pas recommandé de faire une recherche systématique de l'HPV tant que sa détection n'a pas d'implication thérapeutique.

Dans le cas particulier des carcinomes oropharyngés et/ou chez les patients sans facteur de risque alcoolo-tabagique, une étude immunohistochimique avec marquage par l'anticorps anti p16 est optionnelle dans un but épidémiologique (15).

## **I-5 Modes de dissémination des cancers du plan glottique**

Les tumeurs des cordes vocales se développent principalement sur le bord libre et sur la portion antérieure. L'envahissement va préférentiellement vers la commissure antérieure. Le risque d'atteinte ganglionnaire augmente lorsque la tumeur atteint l'étage sus ou sous glottique du fait de la pauvreté du drainage lymphatique du plan des cordes vocales.

Par la suite, pour les tumeurs plus volumineuses, l'envahissement du larynx se fait selon :

- Des zones de faiblesse : la commissure antérieure (absence de périchondre interne du cartilage thyroïde), le ventricule, les structures glandulaires du larynx (dissémination du plancher du ventricule vers l'étage sous glottique), le tendon de Boyle (communication de l'étage sus glottique avec les espaces pré-épiglottiques), la portion sous hyoïdienne de l'épiglotte (perforations), les zones d'ossification du cartilage thyroïde et la zone d'insertion du ligament crico-thyroïdien.
- Des zones de résistances : ligament vocal, le conus élastique, périchondre du cartilage thyroïde pour le plan glottique et la membrane thyro-hyoïdienne, le ligament hyo-épiglottique et l'os hyoïde pour l'étage sus-glottique.

## **I-6 Bilan diagnostique**

Sur le plan clinique, les signes d'appel sont :

- La dysphonie, qui est le maître symptôme : elle est précoce, progressive, permanente. Elle peut soit être installée récemment, variable dans la journée. Soit se manifester par une modification d'une dysphonie préexistante chez un fumeur porteur d'une laryngite.
- La dyspnée laryngée est beaucoup plus tardive.
- La gêne pharyngée ou la dysphagie avec otalgie s'observent dans les formes évoluées.
- L'adénopathie cervicale est très rare du fait de l'isolement lymphatique du plan de la corde vocale.

L'interrogatoire recherchera :

- Les comorbidités.
- Les facteurs de risque avec en cas de tabagisme et/ou d'intoxication alcoolique : la quantité fumée (en paquets-années) et la durée de l'intoxication, les unités d'alcool consommées par 24h.

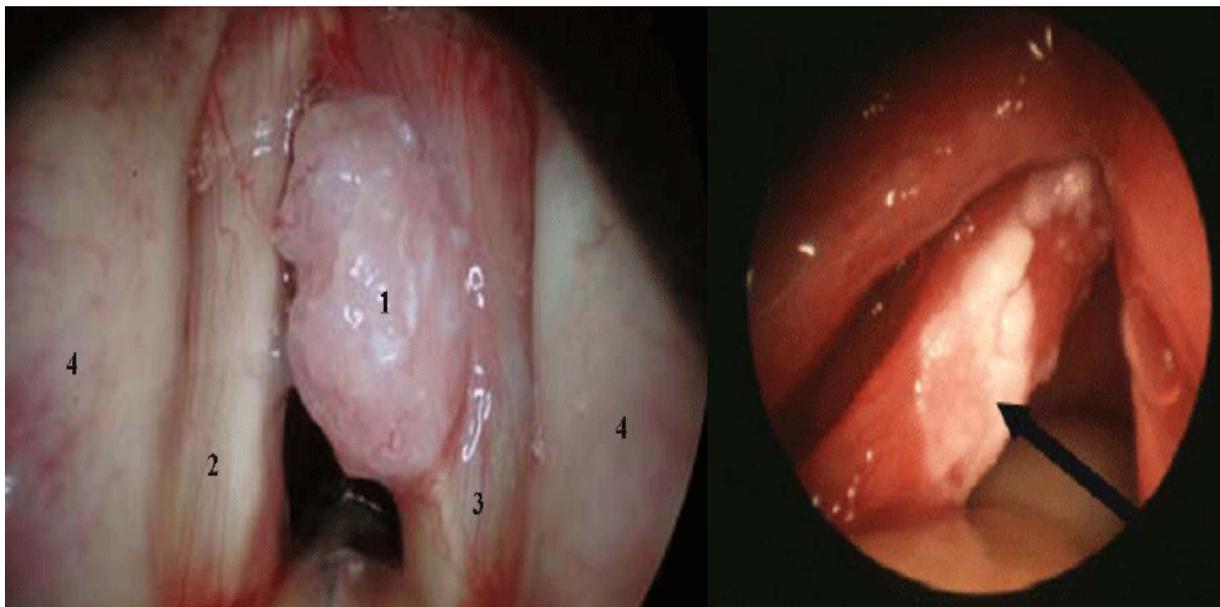
En précisant si l'intoxication est poursuivie et si sevrage il y a, depuis quand il est effectif.

L'examen clinique consiste en :

- Un examen somatique général (douleur, perte de poids, indice de masse corporelle).
- Un examen direct de la cavité buccale (état bucco-dentaire), de l'oropharynx et des aires ganglionnaires cervicales.
- Une laryngoscopie indirecte au miroir de Clar ou directe au nasofibroscope en consultation (avec évaluation de la mobilité des cordes vocales si possible).
- Une panendoscopie des voies-aéro-digestives supérieures avec laryngoscopie directe en suspension et œsophagoscopie au tube rigide sous anesthésie générale.

Le bilan d'extension locorégionale endoscopique permettra de préciser un envahissement commissural ou sus/sous glottique, de rechercher une deuxième localisation synchrone (dans 2 à 8% des situations) et d'évaluer la résecabilité de la lésion.

Un exemple avec deux clichés endoscopiques de tumeurs de corde vocale représenté dans la figure 8.



**Figure 8. Vues endoscopiques, en laryngoscopie en suspension, de tumeurs localisées de corde vocale : A gauche : 1 : tumeur bourgeonnante de la corde vocale droite ; 2 : corde vocale gauche ; 3 : corde vocale droite ; 4 : bandes ventriculaires / A droite : tumeur plane kératinisée de la corde vocale gauche (D'après Université Médicale Virtuelle Francophone, 2014)**

Un schéma détaillé de la lésion et une biopsie sera réalisé dans le même temps que la panendoscopie.

Sur le plan paraclinique, les examens complémentaires consisteront en la réalisation :

- D'une TDM cervicale et thoracique injectée afin d'évaluer les éventuelles extensions locorégionales, de rechercher une atteinte ganglionnaire et de détecter d'éventuels cancers ORL et/ou pulmonaires synchrones.
- Une IRM du larynx pourra fournir une analyse plus détaillée des cartilages et des tissus mous mais reste une indication exceptionnelle (16).
- Le PET-scanner n'a pas de place dans le bilan d'extension des tumeurs localisées des cordes vocales (les indications étant le bilan d'adénopathie sans porte d'entrée, l'évaluation des extensions ganglionnaires, les tumeurs à haut risque métastatique en particulier  $\geq$  N2b ou les adénopathies secteurs IV et V, les tumeurs du cavum potentiellement d'emblée métastatique et les images thoraciques douteuses sur la TDM).
- Concernant les nouvelles techniques d'imagerie (IRM de diffusion ou de perfusion, traceur de l'hypoxie ou de la prolifération tumorale en TEP), il est recommandé de ne les pratiquer uniquement que dans le cadre d'études prospectives et de protocoles de recherche.

Le reste des examens pouvant être effectué, selon le terrain, est:

- Une fibroscopie bronchique en cas d'image thoracique suspecte.
- Une fibroscopie œsogastroduodénale pour les patients atteints d'un cancer de l'hypopharynx ou de l'oropharynx, et/ou présentant une intoxication alcoolique chronique (la fréquence des associations entre cancer des VADS et cancer de l'œsophage est estimée selon les études entre 0 et 21%, avec un risque plus élevé pour les cancers de l'hypopharynx et plus bas pour les cancers de la cavité buccale et du larynx).
- Une échographie abdominale pour la recherche d'une cirrhose associée.
- Un bilan nutritionnel (index de Buzby, index de Detsky, calcul du Pronostic Inflammatory and Nutritional Index) ainsi qu'un bilan pré chimiothérapie ou préopératoire si besoin.
- Un panoramique dentaire afin d'évaluer l'état bucco-dentaire dans l'objectif d'une remise en état bucco-dentaire avant radiothérapie.

## I-7 Classification TNM-UICC 2009 du larynx glottique

### - Tumeur :

- Tx = Tumeur primitive non évaluable.
- T0 = Tumeur non détectable.
- Tis = Carcinome in situ.
- T1 = Tumeur pouvant atteindre la commissure antérieure ou postérieure, avec une mobilité normale.
  - T1a : limitée à une corde vocale.
  - T1b : limitée aux 2 cordes vocales.
- T2 = Tumeur étendue à l'étage sus glottique et/ou au larynx sous glottique, et/ou avec diminution de la mobilité de la corde vocale.
- T3 = Tumeur limitée au larynx avec fixation de la corde vocale et/ou envahissant l'espace para-glottique et/ou avec lyse minima du cartilage thyroïde (corticale interne).
- T4a = tumeur envahissant le cartilage thyroïde ou les tissus extralaryngées (tissus mous du cou notamment la musculature profonde et extrinsèque de la langue), les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde et l'œsophage.
- T4b = tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

### - Adénopathies :

- N0 = Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
- N1 = Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral  $\leq 3$  cm dans sa plus grande dimension.
- N2 = Métastase unique dans un seul ganglion lymphatique régional homolatéral  $> 3$  cm et  $\leq 6$  cm dans sa plus grande dimension, ou métastases ganglionnaires multiples toutes  $\leq 6$  cm.
  - N2a : métastase dans un seul ganglion lymphatique  $> 3$  cm mais  $\leq 6$  cm.
  - N2b : métastases homolatérales multiples toutes  $\leq 6$  cm.
  - N2c : métastases bilatérales ou controlatérales  $\leq 6$  cm.
- N3 = Métastase dans un ganglion lymphatique  $> 6$  cm dans sa plus grande dimension.

- Métastases :

- M0 = Pas de métastase à distance.
- M1 = Présence de métastase(s) à distance.

- Les préfixes :

- c : stade déterminé par l'examen clinique, Le préfixe « c » est implicite en l'absence d'un autre préfixe.
- p : stade déterminé par l'examen anatomo-pathologique.
- y : stade réévalué après un traitement néo-adjuvant (chimiothérapie ou radiothérapie).

Le tableau 2 résume les groupes pronostiques des cancers du plan glottique selon la classification TNM.

**Tableau 2. Les stades pronostiques selon la classification TNM du cancer du larynx glottique**

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

## **I-8 Facteurs pronostiques**

### **I-8-1 Cliniques**

- Le stade selon la TNM : le stade II est de moins bon pronostic que le stade I.
- L'invasion de la commissure antérieure (17).
- L'âge au diagnostic.
- Les rechutes locales ou les secondes localisations (18).

### **I-8-2 Anatomopathologiques**

- Le type histologique : le carcinome verruqueux est de bon pronostic alors que le carcinome à cellules fusiformes est de plus mauvais pronostic.
- Le degré de différenciation : les tumeurs peu différenciées sont de moins bon pronostic.
- La qualité de l'exérèse chirurgicale : marge saine ou non.
- La présence d'embolies vasculaires ou d'engainements péri-nerveux.

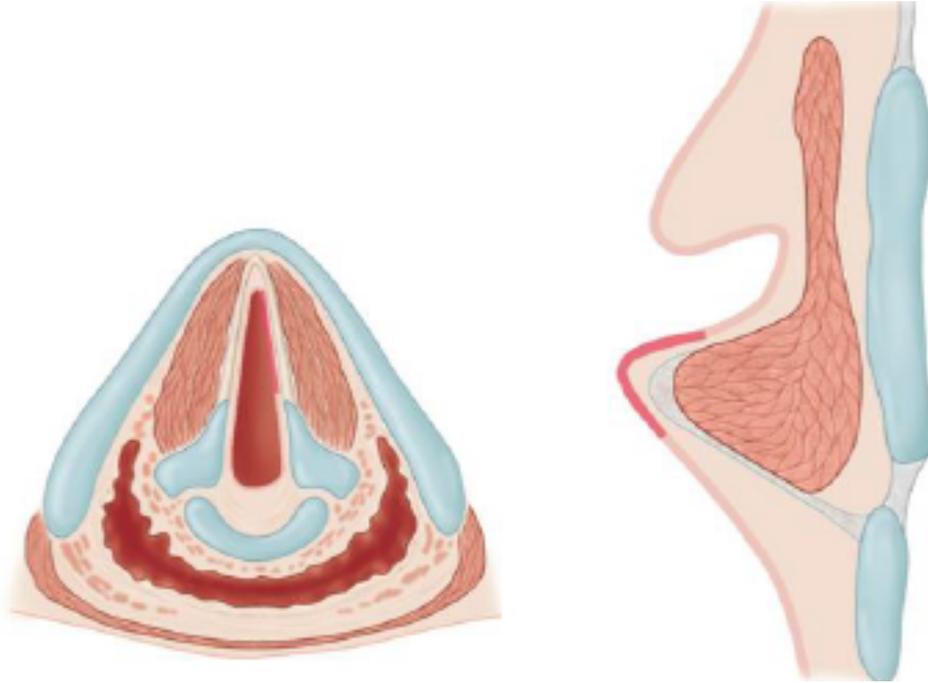
## **I-9 Traitements**

### **I-9-1 Chirurgie**

Les différents types de chirurgie laryngée sont :

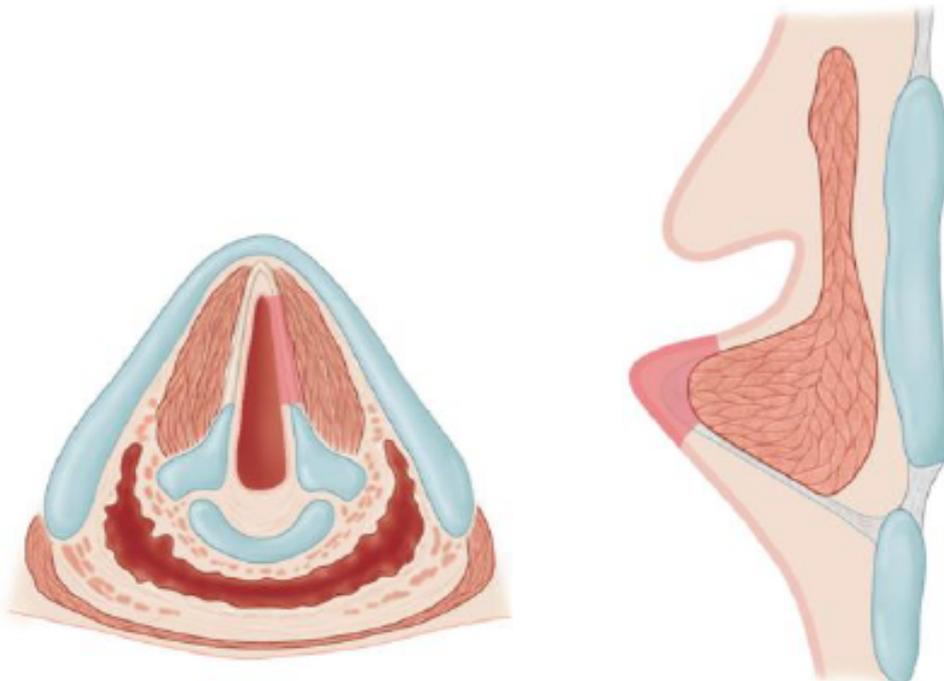
- L'épluchage de corde vocale ou biopsies multiples de la corde vocale.
- Chirurgie de résection de la lésion par voie endoscopique au laser.
- La cordectomie (pouvant être réalisée au laser), selon la classification de la Société Européenne de Laryngologie (actualisée en 2007) :

- Cordectomie type I : exérèse muqueuse avec dissection de l'espace de Reinke pour apprécier l'extension tumorale et protéger le ligament vocal (Figure 9).



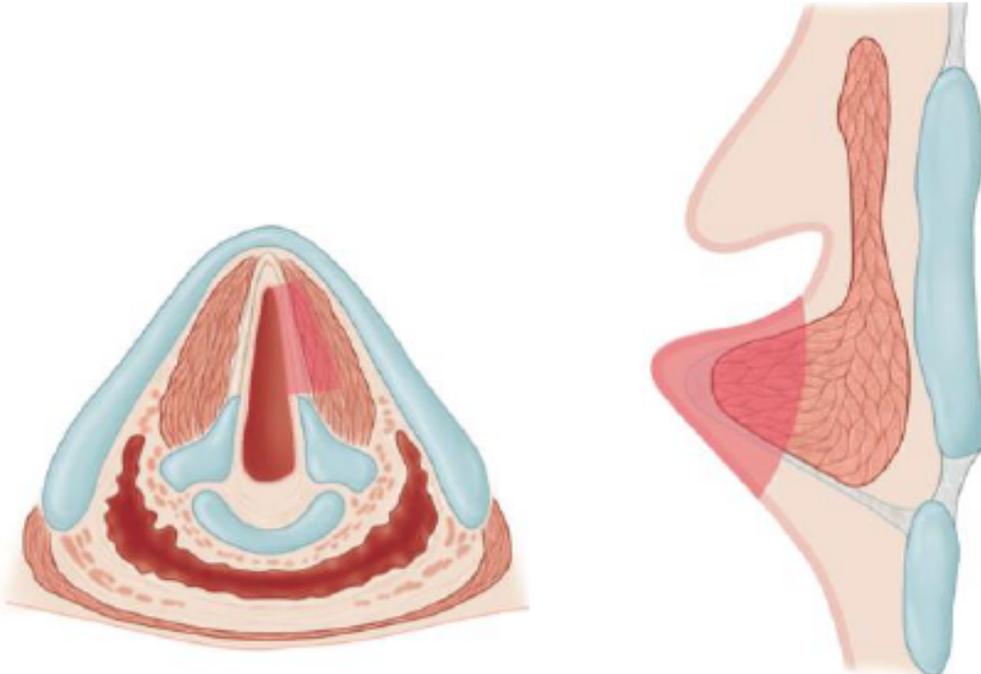
**Figure 9. Cordectomie de type I ou décortication (D'après Brasnu)**

- Cordectomie type II : exérèse jusqu'au ligament vocal, emportant l'épithélium, les différentes couches de la lamina propia et pouvant inclure les fibres superficielles du muscle vocal (Figure 10).



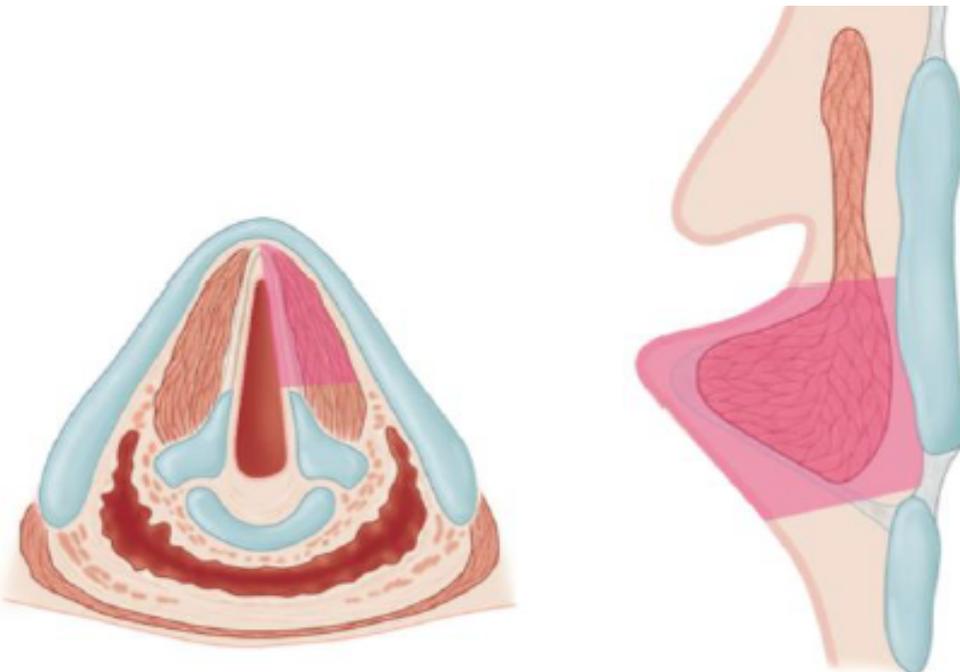
**Figure 10. Cordectomie de type II ou sous ligamentaire (D'après Brasnu)**

- Cordectomie type III : exérèse de l'épithélium, de la lamina propria et d'une partie du muscle thyro-aryténoïdien (Figure 11).



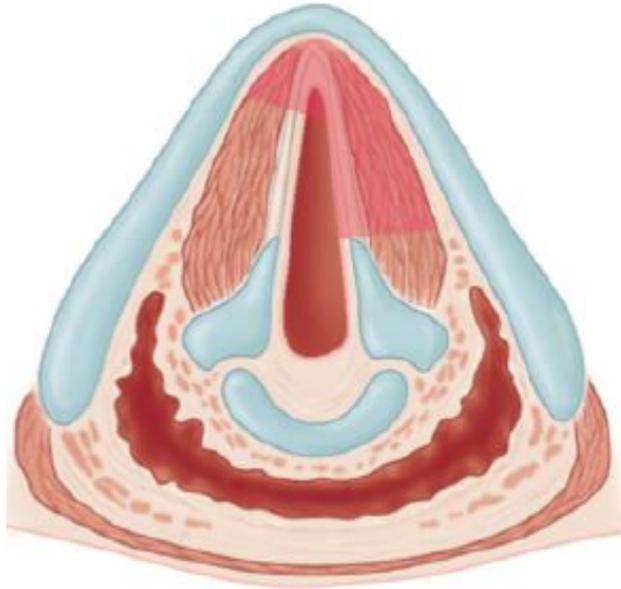
**Figure 11. Cordectomie de type III ou transmusculaire (D'après Brasnu)**

- Cordectomie type IV ou totale : résection étendue du processus vocal à la commissure antérieure, en prenant le périchondre interne de l'aile thyroïdienne interne (Figure 12).



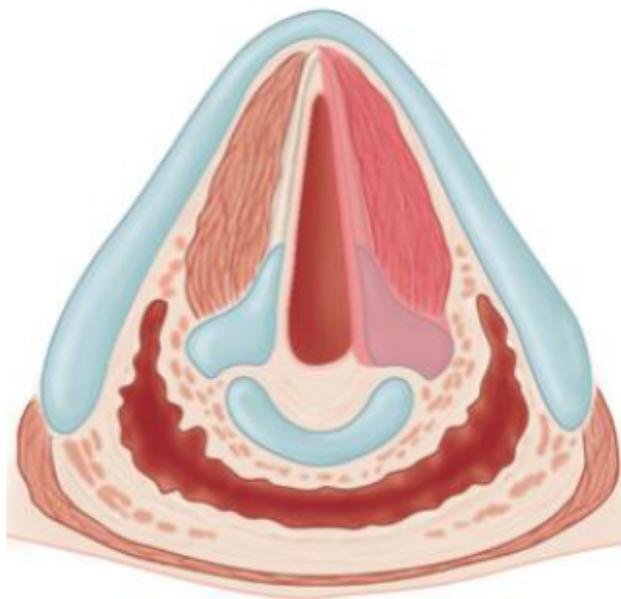
**Figure 12. Cordectomie de type IV ou totale (D'après Brasnu)**

- Cordectomie type V :
  - Va : commissure antérieure plus ou moins la partie du pli vocal controlatéral (Figure 13).



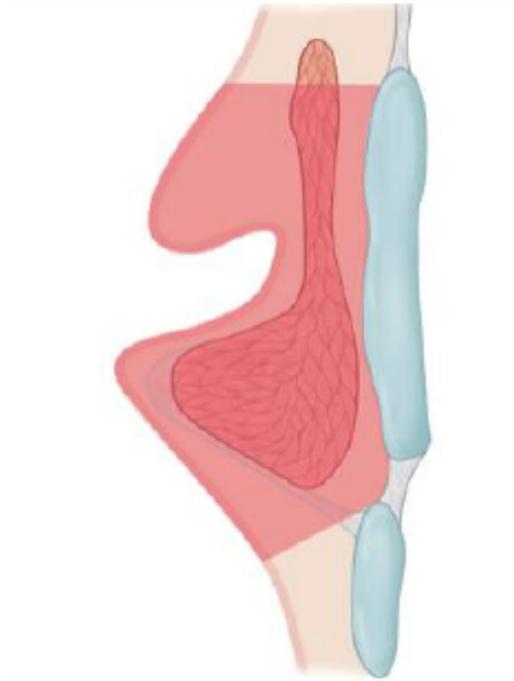
**Figure 13. Cordectomie de type Va étendue à la commissure antérieure voire à la corde vocale controlatérale (D'après Brasnu)**

- Vb : exérèse du pli vocal et du cartilage aryténoïde (Figure 14).



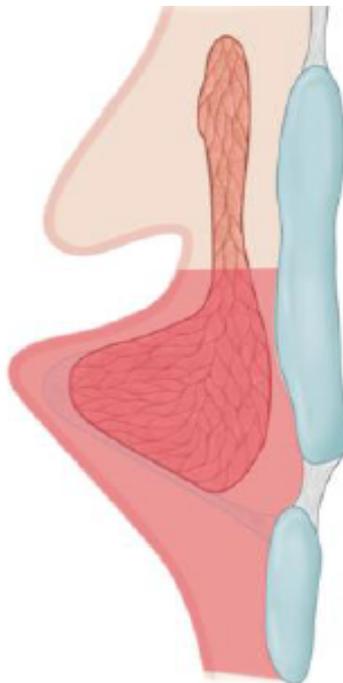
**Figure 14. Cordectomie de type Vb ou entendu à l'aryténoïde (D'après Brasnu)**

- Vc : exérèse du pli vocal et du pli ventriculaire (Figure 15).



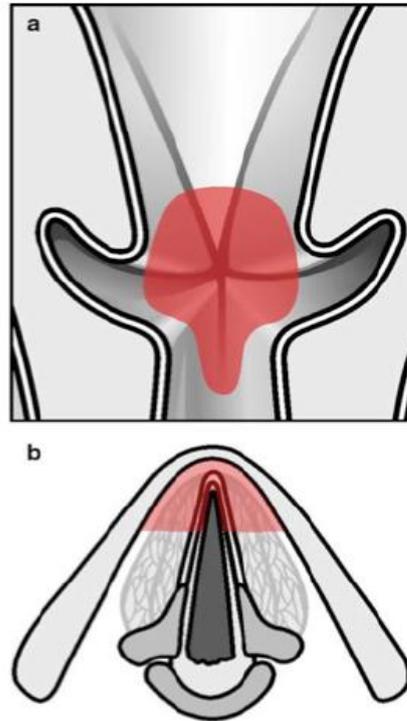
**Figure 15. Cordectomie de type Vc ou entendue à la bande ventriculaire (D'après Brasnu)**

- Vd : exérèse du pli vocal et de la sous-glote jusqu'au bord supérieur du cricoïde (Figure 16).



**Figure 16. Cordectomie de type Vd ou étendue à la région sous-glottique (D'après Brasnu)**

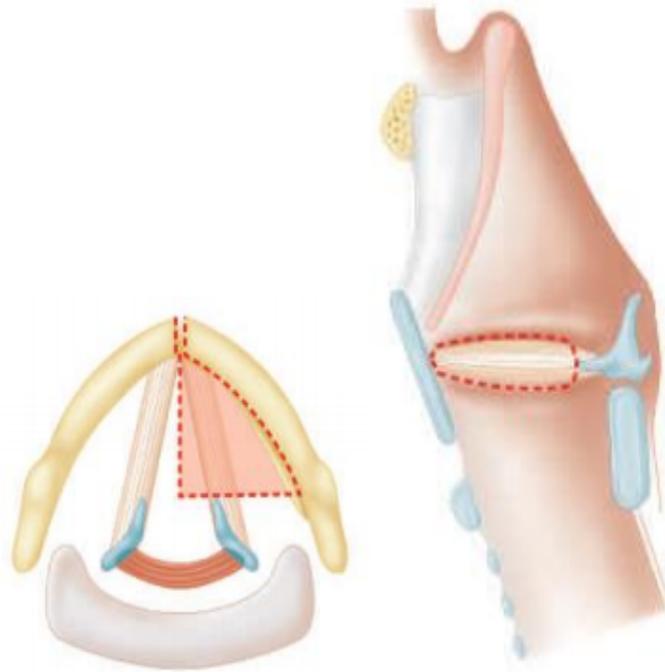
- Cordectomie type VI : résection du pétiole de l'épiglotte, de la partie antérieure des ventricules et des cordes vocales, de la commissure antérieure et de la muqueuse sous-glottique en aval voire même l'angle crico-thyroïdienne du cartilage thyroïde et de la membrane antérieure (Figure 17).



**Figure 17. Cordectomie de type VI : a : commissurotomie et b : cordectomie antérieure bilatérale (D'après Remacle)**

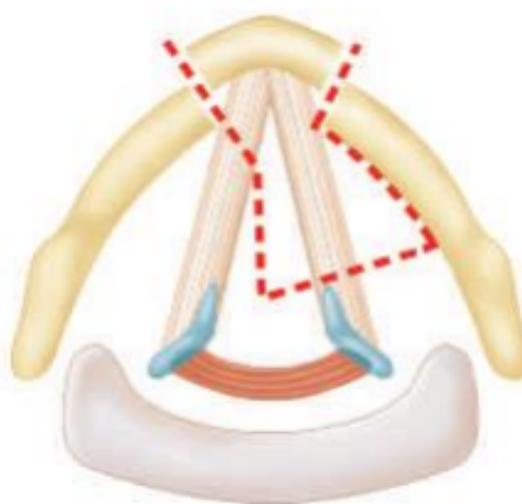
- Chirurgie partielle du larynx :

- Cordectomie par voie externe (Figure 18).



**Figure 18. Cordectomie par voie externe (vues latérales et supérieure) (D'après monographie)**

- Chirurgie partielle verticale (Figure 19) :
  - Thyrotomie avec cordectomie uni ou bilatérale, emportant ou non l'aryténoïde.
  - Laryngectomie partielle verticale frontolatérale et frontale antérieure.



**Figure 19. Laryngectomie frontolatérale (D'après monographie)**

- Hémilaryngectomie
- Chirurgie partielle horizontale de l'étage supraglottique.
- Chirurgie partielle horizontale de l'étage glottique.
  - Glottectomie horizontale type Calléaro et translaryngée de Traissac.
  - Laryngectomie avec résection verticale de cartilage thyroïde ou frontale antérieure avec épiglottoplastie (type Kambic-Tucker).
  - Laryngectomie partielle supracricoïdienne avec reconstruction par crico-hyoïdo-epiglottopexie.
- Chirurgie partielle horizontale des tumeurs glotto-supraglottiques.
  - Résection partielle du cartilage thyroïde.
  - Laryngectomie partielle supracricoïdienne (résection complète du thyroïde) avec reconstruction par crico-hyoïdopexie.

- Une laryngectomie totale pour les situations d'échec du contrôle local après traitement soit par chirurgie conservatrice, soit par radiothérapie. Avec confection d'un trachéostome définitif entraînant une mutilation vocale (nécessitant un apprentissage de voix œsophagienne ou la mise en place d'une prothèse phonatoire).

- Il n'est pas recommandé de geste de curage ganglionnaire pour les tumeurs classées T1, le curage ganglionnaire est discuté pour les tumeurs classées T2.

Il est systématique pour les tumeurs plus évoluées ou en cas de suspicion d'envahissement ganglionnaire.

Complications de la chirurgie laryngée :

- Aiguë :

- Œdème laryngé.
- Dyspnée pouvant aller jusqu'à la trachéotomie.
- Hémorragie laryngée.
- Hématome.
- Brûlure des muqueuses.
- Perforation trachéale avec risque de médiastinite.

- Chronique :

- Dysphonie.
- Périchondrite.
- Sténose du larynx.
- Dysgueusie.

## I-9-2 Radiothérapie

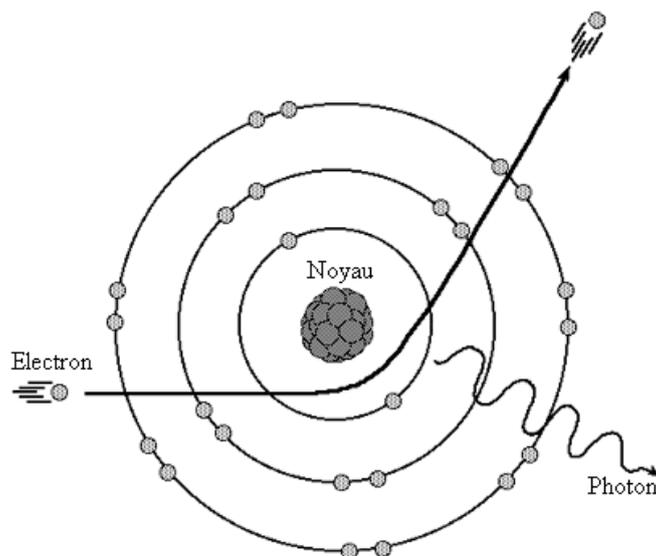
L'effet anti-tumoral de la radiothérapie est basé sur les rayonnements ionisants. Les effets cellulaires et moléculaires des particules ionisantes sont initiés par la formation de radicaux libres et la création de lésions sur différentes molécules dans la cellule. Ainsi, l'irradiation des tissus biologiques a pour conséquence la formation d'espèces radicalaires hautement réactives produites principalement par la radiolyse de l'eau.

D'autre part, les particules ionisantes sont capables de créer directement des lésions aux lipides, glucides, protéines et surtout aux acides nucléiques (dont l'ADN).

Ainsi, par des effets directs et indirects, les rayonnements ionisants induisent principalement des altérations de l'ADN (modifications de base, cassures simple brin ou double brins).

Si elles sont importantes et/ou si les mécanismes de réparation de ces lésions sont dépassés ou altérés, alors les dommages sur l'ADN provoquent la mort cellulaire.

La production de photons se fait par un accélérateur linéaire grâce à l'accélération d'électrons (qui sont émis par le chauffage d'un filament d'un canon à électrons) à travers un tube linéaire par un champ magnétique (produit un Magnétron ou un Klystron). Les électrons viennent ensuite percuter sur la fin de leurs parcours une plaque de tungstène, entraînant par rayonnement de freinage (effet Bremsstrahlung) un faisceau de photons (Figure 20).



**Figure 20. Emission de photon par rayonnement de freinage d'un électron ou effet Bremsstrahlung**

En cobalthérapie, le faisceau de photon est émis de manière passive par une source radioactive (photons gamma du Cobalt 60).

Selon le guide procédures de 2007 (Société Française de Radiothérapie Oncologique) la radiothérapie laryngée se planifie en plusieurs étapes :

- Patient en décubitus dorsal avec un masque de contention cervico-facial thermoformé (avec 5 points d'attache de préférence).
- Acquisition des données anatomiques :
  - Pour les techniques bidimensionnelles avec un simulateur (ou un conformateur ou un simulateur-scanographe ou un scanographe), et reconstitution des volumes d'intérêts par rapport à un repère tridimensionnel matérialisé sur le patient.
  - Pour les techniques conformationnelles tridimensionnelles ou en modulation d'intensité, réalisation d'une TDM de dosimétrie et reconstitution des volumes d'intérêt par rapport à un repère tridimensionnel matérialisé sur le patient.
- Détermination des volumes à irradier par :
  - Pour la technique bidimensionnelle, délimitation des volumes cibles sur des clichés orthogonaux de radiologie standard et par rapport à des repères cliniques et osseux.

- Pour les techniques conformationnelles tridimensionnelles ou en modulation d'intensité, délinéation des volumes cibles sur la TDM de dosimétrie (GTV, CTV, PTV).
- Définition des organes à risques et de leurs marges de sécurité.

- Etude balistique avec :

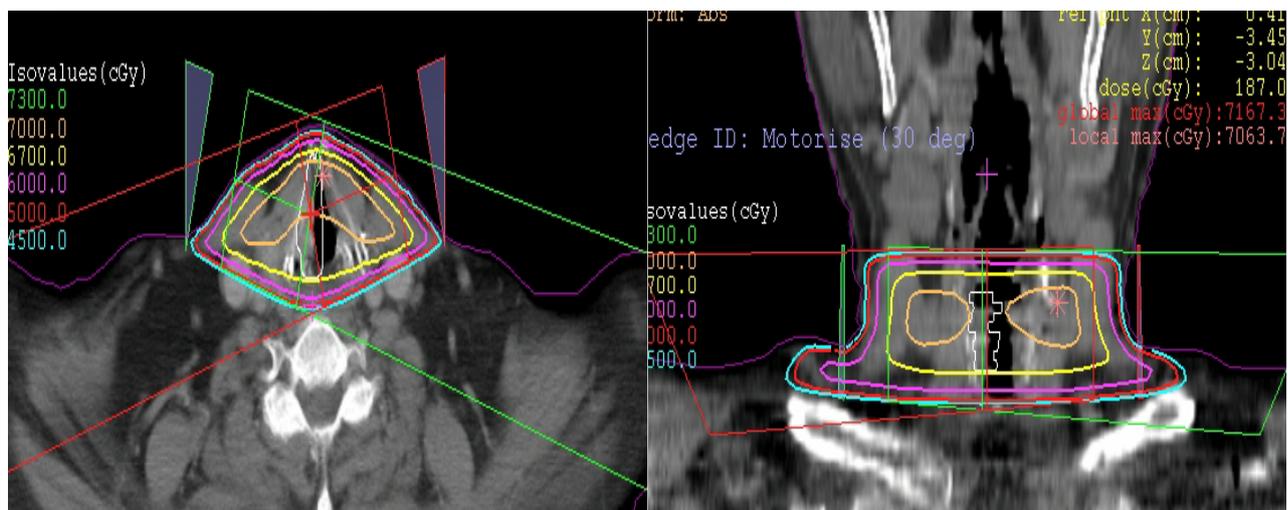
- Pour la technique conformationnelle tridimensionnelle la mise en place des faisceaux d'irradiation avec un logiciel planification des traitements sur une console de dosimétrie.
- Pour les techniques en modulation d'intensité, la dosimétrie s'effectue avec un logiciel de planification de traitement selon une planification dite inversée : détermination par méthodes d'optimisation des fluences qui permettront d'obtenir une distribution de dose conforme à la prescription médicale (le point de départ étant la distribution, de dose le logiciel doit trouver les faisceaux qui permettent de la produire).
- Protection des organes à risque est faite par des caches personnalisés ou un collimateur multilames.

Le National Comprehensive Cancer Network, recommande que la radiothérapie exclusive des cancers peu évolués des cordes vocales soit délivrée selon une technique conformationnelle tridimensionnelle ou en modulation d'intensité.

La principale technique d'irradiation pour les tumeurs localisées des cordes vocales est conformationnelle tridimensionnelle et est dite en « boîte laryngée » ou « champs-étroits ». Elle consiste en la mise en place de 2 faisceaux latéraux ou obliques, opposés ou non de photons (de 4 à 10 Mégavolts) avec la possibilité adjonction de filtres (de 15, 30 ou 45 degrés) pour mieux se conformer à l'anatomie du larynx, sans irradiation prophylactique ganglionnaire.

La taille des champs latéraux est généralement comprise entre 5 x 5 centimètres à 6 x 6 centimètres.

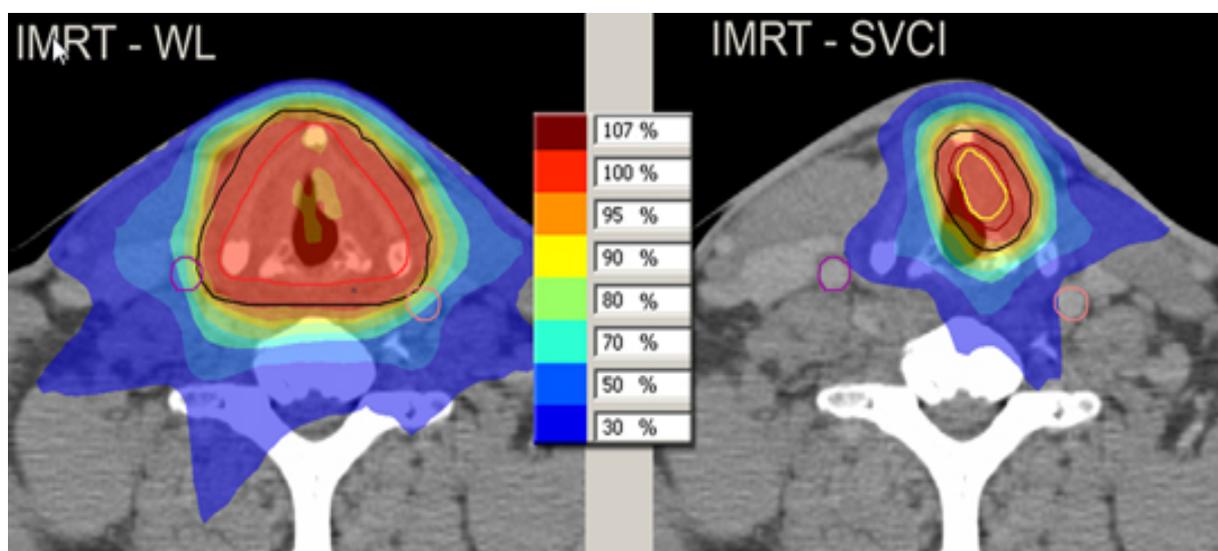
Un exemple de coupes de scanner dosimétrique pour un traitement de radiothérapie, selon une technique conformationnelle tridimensionnelle est représenté figure 21.



**Figure 21. Projection des isodoses de traitement sur une TDM de dosimétrie pour une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle en « champs-étroits » avec faisceaux obliques et filtres en coins : A gauche : vue axiale / A droite : vue Coronale (Institut de Cancérologie de l'Ouest, Centre René Gauducheau, Nantes)**

Certaines équipes pratiquent l'irradiation du plan glottique seul, sans couvrir l'ensemble du larynx.

Les techniques de modulation d'intensité sur le larynx en totalité sont aussi envisageables ou pour des irradiations exclusives de corde vocale (Figure 22) (19).



**Figure 22. Projection des isodoses de traitement sur une TDM de dosimétrie pour une irradiation localisée du larynx : A gauche : technique conformationnelle en modulation d'intensité traitant le larynx en totalité / A droite : technique conformationnelle en modulation d'intensité traitant la corde vocale gauche (A.Al-Mamgani, MD PhD; Erasmus Medical center, Rotterdam)**

- Etude dosimétrique et représentation graphique des doses sur les volumes de traitement et les organes à risque avec optimisation par la suite si besoin (étude des histogrammes dose-volume).

Les doses recommandées par le National Comprehensive Cancer Network, avec un étalement standard de 5 séances par semaine sont :

- Pour les tumeurs classées Tis, N0 : 60,25 Gy (2,25 Gy /fraction) à 66 Gy (2 Gy/fraction).
- Pour les tumeurs classées T1, N0 : 63 Gy (2,25 Gy /fraction) à 66 Gy (2 Gy/fraction).
- Pour les tumeurs classées T2, N0 : 65,25 Gy (2,25 Gy /fraction) à 70 Gy (2 Gy/fraction).

Selon le guide procédures de 2007 de la Société Française de Radiothérapie Oncologique les doses habituelles sur une maladie macroscopique (tumeur primitive et les adénopathies cervicales macroscopiquement envahies) vont de 66 à 70 Gy.

En France, il est communément admis que la dose délivrée pour une tumeur du plan glottique de stade I ou II est comprise entre 60 et 70 Gy, de manière normofractionnée (2 Gy /fraction) avec un étalement conventionnel de 5 jours par semaine.

- Contrôle du bon positionnement des volumes à traiter en cours de traitement se fera selon la technique utilisée par :
  - Une imagerie de radiographie embarquée sur l'accélérateur linéaire (Kilovolts) avec réalisation de clichés orthogonaux.
  - Une imagerie portale ou « Beam Eye View » : avec l'énergie des rayons X de traitement (de 1,25 à 10 Mégavolts) réalisation d'un cliché radiologique pour une vérification direct du champ de traitement.
  - Une imagerie acquise en tomographie volumique à faisceau conique ou « Cone Beam Compute Tomography » : faisceau de rayons X de forme conique, couplé à un détecteur plan de grandes dimensions effectuant une rotation autour du patient et permettant une reconstruction volumique des données anatomiques du patient qui sera mise en comparaison avec le scanner initial de traitement.

#### Doses aux organes à risques :

- Moelle épinière cervicale : la dose doit être au maximum de 45 Gy en fractionnement habituel, dans certains cas cette dose pourra être dépassée sur un petit volume.
- Parotides : dans le cadre d'une irradiation laryngée, la dose reçue par la parotide est en général faible. Il est recommandé de délivrer une dose moyenne inférieure à 25-30 Gy dans au minimum une des deux parotides. La dose de 40 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 33% du volume de la parotide controlatérale.
- Glandes sous maxillaires : Il n'existe pas de recommandation mais si l'épargne d'une ou de deux glandes sous-maxillaires ne compromet pas le contrôle tumoral, la dose moyenne délivrée doit être inférieure à 39Gy.
- Œsophage : la dose maximale de 40 Gy sur une longueur de 15 cm ne doit pas être dépassée. Le volume recevant 60 Gy doit être inférieur ou égal à 30% en cas de radiothérapie externe exclusive le volume recevant 50 Gy doit être inférieur ou égal à 30% en cas de radio-chimiothérapie concomitante, le volume recevant 45 Gy doit être inférieur ou égal à 40%, le volume recevant 20 Gy doit être inférieur ou égal à 45%.
- Thyroïde : organe à délinéer et dose à rapporter pour le suivi à long terme du patient.
- Carotides : pas de contrainte de dose définie.

#### Toxicité de la radiothérapie du larynx :

##### - Aiguë :

- Asthénie.
- Radiodermite.
- Dysphonie.
- Dysphagie ou odynophagie (pouvant nécessiter la mise en place d'une sonde nasogastrique d'alimentation).
- Radiomucite laryngée, œdème laryngé.
- Dyspnée.
- Toux.
- Hyposialie.
- Laryngospasme.
- Hémorragie laryngée.

- Chronique :

- Dysphonie.
- Dysphagie.
- Hyposialie.
- Fibrose cervicale.
- Hypothyroïdie.
- Toux.
- Sensation de sécheresse laryngée.
- Sténose carotidienne avec risque d'accident vasculaire cérébral.
- Fistule laryngée.
- Hémorragie laryngée.
- Sténose laryngée.
- Chondronécrose avec risque de laryngectomie totale secondairement.

### I-9-3 Chimiothérapie

La chimiothérapie n'a pas de place pour les tumeurs limitées des cordes vocales.

En situation néo-adjuvante, pour les tumeurs plus volumineuses (classées T2 non accessibles à une chirurgie partielle ou T3), la chimiothérapie (protocole « TPF » = taxotère, cisplatine, 5-fluorouracile) (20) est utilisée dans un but de préservation d'organe lorsque le traitement chirurgical serait une laryngectomie totale. En cas de régression tumorale supérieure à 50% avec remobilisation au moins partielle du larynx, la radiothérapie est proposée. En cas d'absence de régression tumorale après chimiothérapie, le traitement est chirurgical.

Elle peut être associée à la radiothérapie en concomitant en cas de lésion T4 non résecable ou dans certains cas de préservation laryngée notamment aux USA (21).

En situation métastatique ou de rechute localement avancée non opérable et non irradiable, la chimiothérapie est palliative.

## I-10 Indications

Pour la prise en charge des tumeurs localisées des cordes vocales, il n'existe pas de consensus concernant les recommandations existantes.

- L'Institut National du Cancer (Mai 2009) recommande :

- Pour les stades précoces (T1 ou T2 - N0 : stades I et II) :
  - Pour le traitement de la tumeur une radiothérapie externe peut être indiquée :
    - après chirurgie, en cas de risque élevé de récurrence ;
    - ou en monothérapie pour les tumeurs T1, on propose une radiothérapie « champs-étroits » limitée au larynx.
    - Pour les tumeurs T2, la chirurgie tumorale conservatrice est le traitement de référence, la radiothérapie est une alternative possible.
  - Pour le traitement prophylactique ganglionnaire, en l'absence de chirurgie ganglionnaire :
    - Pour les tumeurs T1, compte tenu du risque faible de métastases ganglionnaires, il n'y a pas lieu de réaliser d'irradiation prophylactique.
    - En cas de tumeur T2, une radiothérapie doit être discutée en RCP.
    - Après chirurgie ganglionnaire, la radiothérapie n'est indiquée qu'en cas d'atteinte ganglionnaire avec facteurs de risque de récurrence.

- Le réseau de cancérologie de la région Centre (2012), recommande :

- Pour les carcinomes in situ : une exérèse chirurgicale (microlaryngoscopie en suspension pouvant être faite au laser CO<sup>2</sup>).
- Pour les tumeurs classées T1a :
  - Une cordectomie (chirurgicale ou au laser CO<sup>2</sup>).
  - Ou une radiothérapie externe laryngée.
- Pour les tumeurs classées T1b :
  - Une laryngectomie frontolatérale (standard).
  - Une cordectomie totale au laser CO<sup>2</sup> (en option).
  - Une radiothérapie externe laryngée (en option).

- Pour les tumeurs classées T2 :
  - Une laryngectomie frontale antérieure de TUCKER.
  - Une laryngectomie partielle supracricoïdienne avec crico-hyoïdo-épiglottopexie (standard).
  - Une radiothérapie externe (en option).
- Les tumeurs de la commissure antérieure sont considérées comme des tumeurs classées T4, avec si :
  - Extension sous-glottique < à 0,5 cm, il est proposé :
    - Une laryngectomie partielle supracricoïdienne avec crico-hyoïdo-épiglottopexie.
    - Ou une laryngectomie frontale antérieure.
  - Extension sous-glottique > à 0,5 cm, il est proposé :
    - Une laryngectomie totale puis radiothérapie complémentaire (standard).
    - Ou une chimiothérapie d'induction avec radiothérapie externe si réponse objective et remobilisation, sinon laryngectomie totale puis radiothérapie complémentaire (standard).
- Pour les tumeurs de la commissure postérieure il est proposé :
  - Une laryngectomie totale puis radiothérapie complémentaire (standard).
  - Une chimiothérapie d'induction avec radiothérapie externe si réponse objective et remobilisation, sinon laryngectomie totale puis radiothérapie complémentaire (standard).
  - Une radiothérapie externe (en option).

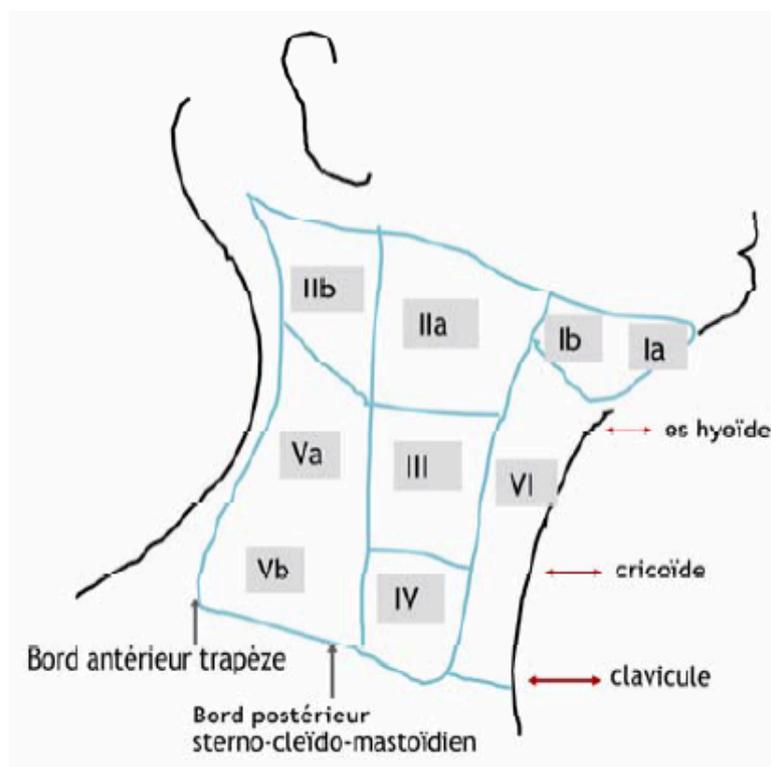
- Le réseau régional de cancérologie en Lorraine (mars 2014), recommande :

- Pour les tumeurs classées T1 : une chirurgie conservatrice ou une radiothérapie externe.
- Pour les tumeurs classées T2 :
  - En cas de tumeur infiltrante : une chirurgie sur la tumeur avec un curage ganglionnaire.
  - Si le curage montre des ganglions pathologiques, une radiothérapie complémentaire sera proposée (avec une chimiothérapie concomitante selon les facteurs histopronostiques).

- En cas de tumeur bourgeonnante : une chirurgie sur la tumeur avec un curage ganglionnaire ou la radiothérapie sur la tumeur et les aires ganglionnaire sont les deux options.

- Le National Comprehensive Cancer Network (2015), recommande :

- Pour les tumeurs in situ :
  - La chirurgie endoscopique est à privilégier.
  - Ou la radiothérapie externe.
- Pour les tumeurs classées T1, T2 et certains T3 sélectionnés :
  - La radiothérapie externe.
  - Ou laryngectomie partielle.
  - Ou une résection endoscopique ou ouverte, selon le choix du chirurgien, en respectant un principe curatif de résection complète et de préservation de fonction d'organe.
  - Un curage ganglionnaire des aires II à IV et l'aire IV quand cela est approprié (schéma des aires ganglionnaire cervicale figure 23).



**Figure 23. Schéma de la topographie des aires ganglionnaires cervicales (selon Robbins)**

- Au décours de la chirurgie :
  - En cas de rupture capsulaire ganglionnaire un traitement complémentaire par chimioradiothérapie.
  - En cas de résection incomplète de la tumeur :
    - Une reprise chirurgicale.
    - Ou une chimioradiothérapie externe.
  - En cas de tumeur classée pT4, de statut ganglionnaire N2 ou N3 sur le curage, d'embolies vasculaires, d'engainements péri-nerveux : une radiothérapie externe complémentaire est proposée.

Toutes les décisions de traitement seront validées en réunion de concertation pluridisciplinaire.

## **I-11 Avantages et inconvénients**

### **I-11-1 Cordectomie au laser**

- Avantages :

- Reproductible en cas de récurrence et possible en deuxième ligne après radiothérapie en cas de récurrence ou de deuxième localisation.
- Permet un contrôle anatomopathologique.
- Toujours possible en cas de traitement antérieur par radiothérapie.
- Un moindre coût.
- Un séjour court à l'hôpital.

- Inconvénients :

- Une qualité vocale moins satisfaisante qu'avec la radiothérapie.
- La nécessité d'une anesthésie générale.
- L'exposition laryngée peut être difficile avec difficulté d'exposition de la commissure antérieure.

## I-11-2 Radiothérapie

- Avantages :

- Une meilleure qualité vocale (22).
- Absence d'hospitalisation et d'anesthésie générale.

- Inconvénients :

- Une durée du traitement de 6 à 7 semaines.
- Un coût plus élevé que la chirurgie (23).
- Peut rendre une nouvelle radiothérapie cervicale plus difficile de réalisation en cas de nouvelle localisation.

## I-12 Résultats

### I-12-1 Carcinologiques

De manière générale, le taux de survie à 5 ans ajusté sur les autres causes de décès après le traitement pour les tumeurs précoces dépasse souvent 85 % (24, 25).

Le taux de survie sans rechute à 5 ans pour les tumeurs classées T1 est de 71.1% après radiothérapie et de 100% après chirurgie. Pour les tumeurs classées T2, ce taux diminue à 60.1% après radiothérapie et à 78.7% après chirurgie (26).

Il n'existe pas de différence significative (avec un test unilatéral) entre la chirurgie et la radiothérapie (26).

### I-12-1 Fonctionnels

L'étude de la voix est complexe en raison de la multitude des paramètres de mesure existant et de la variabilité interindividuelle.

De plus, il n'existe aucune définition de la normalité d'une voix (27).

L'analyse vocale associe des outils de mesure :

- Acoustiques : la fréquence fondamentale, le Jitter, le Shimmer, les mesures de turbulence.
- Perceptifs : l'échelle GRBAS, le questionnaire VHI30.
- Aérodynamiques : le temps maximum de phonation, le débit phonatoire, la pression intrabuccale, la pression sous-glottique, le débit d'air buccal.
- Morphologiques : la nasofibroskopie, la stroboscopie, l'électroglottographie.

La radiothérapie en « champs-étroits » est moins pourvoyeuse de dysphonie que les chirurgies endoscopiques au laser, bien que ces résultats soient controversés (28, 29).

Il existe une corrélation entre la fonction vocale à distance du traitement de radiothérapie et la dose délivrée au sillon ary-épiglottique, à l'espace pré-épiglottique, aux fausses cordes vocales et au mur pharyngé latéral avec une baisse de la fonction vocale en cas de dose supérieure à 66 Gy sur ces structures (30).

La xérostomie radio-induite peut induire une dysfonction vocale à distance de la radiothérapie (31).

## **I-13 Surveillance (15)**

La surveillance est alternée conjointement par les chirurgiens ORL, chirurgien maxillofaciaux, oncologues médicaux et oncologues radiothérapeutes qui ont participé au bilan et au traitement de la maladie.

Le but est le dépistage des deuxième localisations ORL et des récurrences locorégionales mais aussi la prise en charge des effets secondaires et des séquelles éventuelles.

Le premier bilan clinique avec la recherche de la présence de signes fonctionnels (douleur, appréciation de la phonation, de la déglutition et de la respiration, hyposialie, trismus), la palpation des aires ganglionnaires cervicales et une nasofibroskopie est réalisé dans un délai de quatre à huit semaines au décours du traitement.

Une éducation du patient sur les signes devant provoquer une consultation anticipée doit être faite.

Il est recommandé d'effectuer une endoscopie des VADS sous anesthésie générale chez les patients symptomatiques et si l'examen clinique est douteux ou incomplet.

La durée de surveillance recommandée pour rechercher une récurrence locorégionale est de trois ans au décours du traitement.

Une attention particulière sera accordée au sevrage alcoolo-tabagique, au suivi nutritionnel (en coordination avec une diététicienne si besoin), à la prise en charge de la douleur, à la nécessité d'un soutien psychologique et au suivi social.

Une surveillance de l'état bucco-dentaire régulière avec une consultation une à deux fois par an chez un dentiste pour les patients dentés, en association à une éducation du patient à une bonne hygiène dentaire.

Une imagerie de référence trois mois après la fin du traitement initial doit être effectuée si l'on souhaite une imagerie de référence ou si l'examen clinique est difficile et plus particulièrement en cas de traitement non chirurgical : une TDM cervicale principalement et/ou IRM cervicale (mais examen non consensuel dans la localisation du larynx, plus performante que la TDM pour les tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx).

La TEP-TDM est optionnelle et est indiquée pour caractériser une adénopathie clinique ou radiologique persistante.

Pour le suivi ultérieur, la TDM ou l'IRM ne sont pas systématiques mais orientées par la clinique.

Chez les patients fumeurs (ou n'ayant pas arrêté leur intoxication depuis au moins 15 ans) il est recommandé de pratiquer tous les ans une TDM thoracique si possible faible dose sans injection de produit de contraste, en association à l'information du patient du risque de deuxième localisation pulmonaire et œsophagienne et des symptômes d'alerte.

La recherche de métastases osseuses ou hépatique ne doit se faire qu'en cas de signe clinique. Il est recommandé en cas de découverte de métastase(s) tardive(s) (au-delà de trois ans), sans récurrence locale de rechercher un autre cancer primitif.

Le dosage de la TSH doit être réalisé tous les 6 mois pendant les deux premières années, puis tous les ans.

Il est recommandé de pratiquer un suivi par échodoppler carotidien chez les patients irradiés au moindre signe clinique.

Aucun suivi avec des marqueurs biologiques n'est recommandé dans le suivi des patients traités pour un cancer du larynx.

## **I-14 Objectifs de l'étude**

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer la survie globale à 5 et 10 ans, le taux de contrôle local à 5 et 10 ans, le taux de survie sans laryngectomie, la survie spécifique, la toxicité aiguë et la toxicité tardive ainsi que l'analyse des facteurs de risque d'échecs du contrôle locorégional tumoral à 5 ans et de la survie globale à 5 ans, après radiothérapie exclusive laryngée sans irradiation prophylactique ganglionnaire des cancers du plan glottique de stade I et II.

## **II Patients et méthode**

### **II-1 Population étudiée**

#### **II-1-1 Critères d'inclusions**

Les dossiers des patients inclus dans cette étude étaient recherchés par code diagnostique RUM « tumeur maligne du larynx » C.32 de la Classification Internationale de Maladies, CIM-10, dans les bases de données informatisées des différents services d'oncologie radiothérapie. Seuls les patients ayant un code CIM-10, C32.0 « Tumeur maligne : Glotte » étaient retenus.

Tous les patients inclus avaient un diagnostic de tumeur maligne des cordes vocales histologiquement prouvé après réalisation d'une laryngoscopie en suspension avec biopsie. Les patients ayant des antécédents d'épluchage (par laser ou non) de corde vocale, de cordectomie ou laryngectomie partielle ainsi que de chimiothérapie néoadjuvante étaient inclus.

La plupart des indications d'irradiation étaient validées en réunions de concertation pluridisciplinaire.

Les dossiers les plus anciens n'avaient pas de décision de réunions de concertation pluridisciplinaire car elles n'étaient pas encore formalisées selon les données du plan cancer I, qui n'existait pas.

#### **II-1-2 Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient les patients ayant une tumeur du plan glottique de stade III ou de stade IV, les carcinomes sus et sous glottiques, les patients ayant plusieurs localisations néoplasiques ORL synchrones, la réalisation d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie, les patients ayant une irradiation prophylactique ganglionnaire, les patients porteurs d'une trachéotomie et les patients ayant eu une laryngectomie totale.

## II-2 Etude carcinologique

Les dossiers des patients étaient étudiés en format papier ainsi que dans leur version informatisée dans les centres de Tours (Dossier Patient Partagé « Millenium® »), d'Orléans (Cristal Net®, Mosaïq®), du Mans (Dossier Médical de Cancérologie®) et uniquement dans leurs versions informatisées dans le centre de Nantes (Medico®).

Les critères suivants étaient répertoriés lors de la prise en charge initiale : l'âge des patients au moment du diagnostic, le sexe, le Performans Status, la préexistence d'une dysphonie avant le traitement, l'existence d'une exposition au tabac et/ou à l'alcool avec la quantification de l'intoxication tabagique, la poursuite ou non d'une intoxication tabagique ou alcoolique après la radiothérapie, les antécédents de cancer ORL et leur mode de traitement, les antécédents d'épluchage de corde vocale, d'utilisation de laser, de cordectomie ou de laryngectomie partielle, la notion de possibilité d'exposition du larynx, la contre-indication à une prise en charge chirurgicale initiale, le refus de la chirurgie de la part du patient, la réalisation d'une chimiothérapie avant la radiothérapie.

Les comorbidités significatives retenues étaient sur le plan pulmonaire : la broncho-pneumopathie chronique obstructive, le syndrome d'apnée obstructif du sommeil, l'insuffisance respiratoire chronique. Sur le plan cardiovasculaire : la coronaropathie stentée ou non, avec pontage aortocoronarien ou non, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, l'insuffisance cardiaque, la cardiopathie hypertensive, la cardiomyopathie dilatée, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire, le pontage aortofémoral, la dissection carotidienne et la sténose carotidienne. Sur le plan neurologique : l'accident vasculaire cérébral, l'accident vasculaire ischémique transitoire, la maladie d'Alzheimer, le syndrome de Korsakoff et la pathologie anévrismale. Sur le plan hépatique : l'hépatite C chronique, la cirrhose et sur le plan digestif : l'ulcère gastroduodéal. Sur le plan rénal : l'insuffisance rénale et la néphrectomie. Sur le plan métabolique : le diabète insulino-requérant et non insulino-requérant, la dysthyroïdie, l'obésité. Sur le plan rhumatologique : la polyarthrite rhumatoïde. Sur le plan psychiatrique : le syndrome dépressif. Sur le plan néoplasique et assimilé : le cancer de la prostate, du poumon, du colon, du rein, de la vessie, de l'œsophage, de l'utérus, de la thyroïde, le carcinome-hépto-cellulaire, la leucémie lymphoïde chronique et la polyglobulie de Vaquez.

Sur le plan anatomopathologique était relevé : la date de diagnostic, le type histologique, le caractère in situ, micro-invasif ou invasif, le degré de différenciation, la présence de lésions précancéreuse (leucoplasie et/ou de dysplasie et/ou d'une laryngite chronique), la localisation

de la tumeur sur le plan glottique, l'invasion de la commissure antérieure ou postérieure, la positivité des recoups de la pièce opératoire et la pTNM.

Les données dosimétriques étaient rapportées suite à la consultation des fiches de traitements des dossiers en version papiers ou numérisées à Tours, Orléans, Le Mans et seulement dans leur format numérisé à Nantes. Pour certains dossiers des centres d'Orléans, de Nantes et du Mans les données ont été rapportées suite à la consultation directe des logiciels de planification de traitement (Theraplan®, Xio®, Pinnacle®, Eclipse®).

Les données dosimétriques analysées étaient : la durée du traitement, la technique d'irradiation utilisée, la dose totale délivrée, le fractionnement, l'étalement, l'énergie des photons utilisés, l'utilisation d'un accélérateur linéaire et son type (Saturne, SP10, SL18, SL1, SL6, SL25, SL75/5, Synergy, Clinac, Tomothérapie) ou d'un appareil au cobalt (Theratron 780, Theratron 58P), le volume de traitement avec les données volumiques des Gross Tumor Volume, Clinical Target Volume, Planning Target Volume et le pourcentage de couverture par le traitement de radiothérapie pour l'isodose 95%, le nombre de faisceaux et la taille moyenne des champs.

Pendant la surveillance, les données étudiées étaient : la récurrence locale laryngée et ganglionnaire et le mode de traitement de la récurrence, l'apparition de métastase avec leur localisation et le mode de prise en charge, les secondes localisations de la sphère ORL (hors rechute locale) et le traitement, les seconds cancers et leurs traitements, le taux de survie sans rechute locale à 5 ans et 10 ans, le taux de survie globale, les décès et leurs imputabilités ou non au cancer des cordes vocales.

La durée de suivi était définie depuis la date de fin du traitement de radiothérapie jusqu'à la date des dernières nouvelles ou la date de décès.

Les dates de décès étaient reportées suite à la consultation des dossiers et des rubriques nécrologiques disponibles sur internet. Les causes de décès ont été notifiées lorsqu'elles apparaissaient dans les dossiers.

Le suivi était effectué en alternance par l'oncologue radiothérapeute et l'oto-rhino-laryngologue ayant diagnostiqué la néoplasie.

## **II-3 Etude de la toxicité**

Les toxicités aiguës et chroniques de la radiothérapie étaient relevées à posteriori selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0, avec le grade le plus fort et sa date d'apparition, ou à défaut en cas de toxicité persistante de grade similaire dans le temps, la date la plus tardive.

Les effets aigus étaient recueillis dans les 6 premiers mois après la fin de la radiothérapie et les effets chroniques au-delà de ce délai.

Le critère inflammation aiguë du larynx était un critère combiné qui regroupe le grade le plus fort des effets décrits comme « laryngite radique aiguë », « mucite laryngée aiguë » et « œdème laryngé aigu ».

## **II-4 Etude statistique**

La date de point a été déterminée à partir du dernier jour de la radiothérapie jusqu'à la date de dernières nouvelles ou du décès.

Pour les analyses statistiques de survies et exploratoires, 3 dossiers de patients ont été exclus car ils n'avaient pas de suivi au décours de la radiothérapie.

Les statistiques ont été effectuées pour les courbes de survies avec le logiciel XLSTAT® (intervalle de confiance à 95% de Greenwood) et calculées en taux de survie cumulative.

Les études de corrélation pour l'analyse des facteurs pronostiques du contrôle local à 5 ans ont été effectuées avec le logiciel XLSTAT®, par la méthode du log-rank et pour l'analyse des facteurs pronostiques de la survie globale avec le logiciel StatView®, par la méthode du chi-2 ou du test exact de Fisher.

Les analyses pour les facteurs pronostiques du contrôle local à 5 ans et de la survie globale à 5 ans ont été effectuées de manière univariée.

Les analyses multivariées ont été réalisées selon un modèle de Cox, mais non retenues, faute de puissance à cause du manque de données.

### III Résultats

#### III-1 Données générales

Nous avons revus 764 dossiers de tumeurs du larynx puis sélectionné et étudié de manière rétrospective 261 dossiers des centres du Centre Hospitalo-Universitaire de Tours (55 patients), du Centre Hospitalier Régional d'Orléans (7 patients), du Centre René Gauducheau (Institut de Cancérologie de l'Ouest) à Nantes (78 patients) et de la Clinique Victor Hugo/ Centre Jean Bernard (Institut inter-régional de Cancérologie) au Mans (121 patients), pour des patients traités par radiothérapie exclusive localisée, sans irradiation prophylactique ganglionnaire, pour une tumeur maligne de corde vocale de stade I et II sur la période d'avril 1987 à mars 2015.

Pour l'ensemble de la population, le délai moyen de suivi était de 61 mois et la médiane était de 50 mois. Le délai de suivi minimum était de 1 mois et le maximum de 18 ans et 11 mois. Il n'y avait que 7 patients incluables dans le centre d'Orléans pour cause de difficulté d'accès au logiciel de codage CIM10 « DIC ».

Les patients du Centre du Mans ont été recrutés de 2000 à 2015 et pour les patients de Nantes et de Tours, la période s'est étendue de la fin des années 1980 à 2015.

Le diagramme de flux est représenté dans la figure 24.

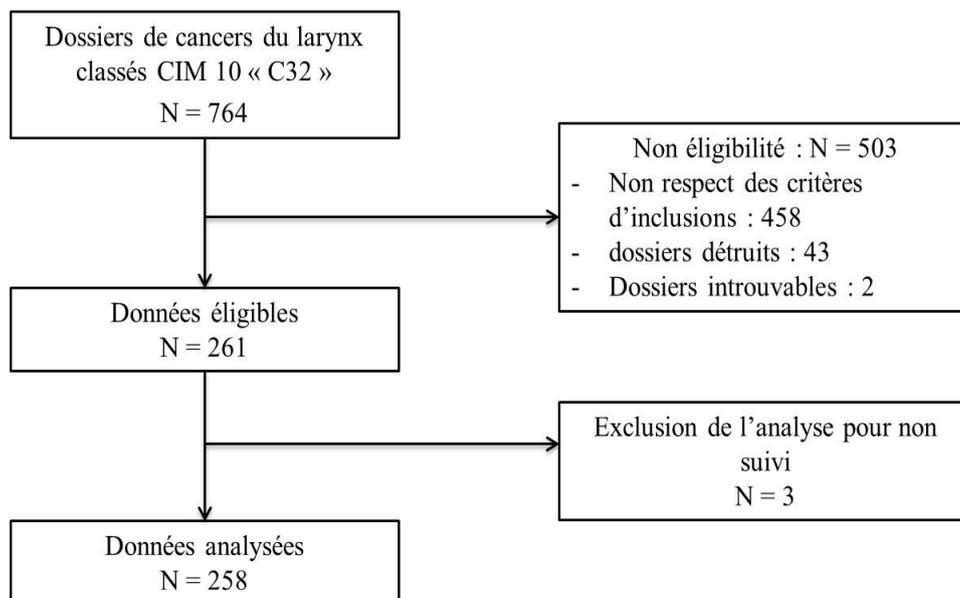


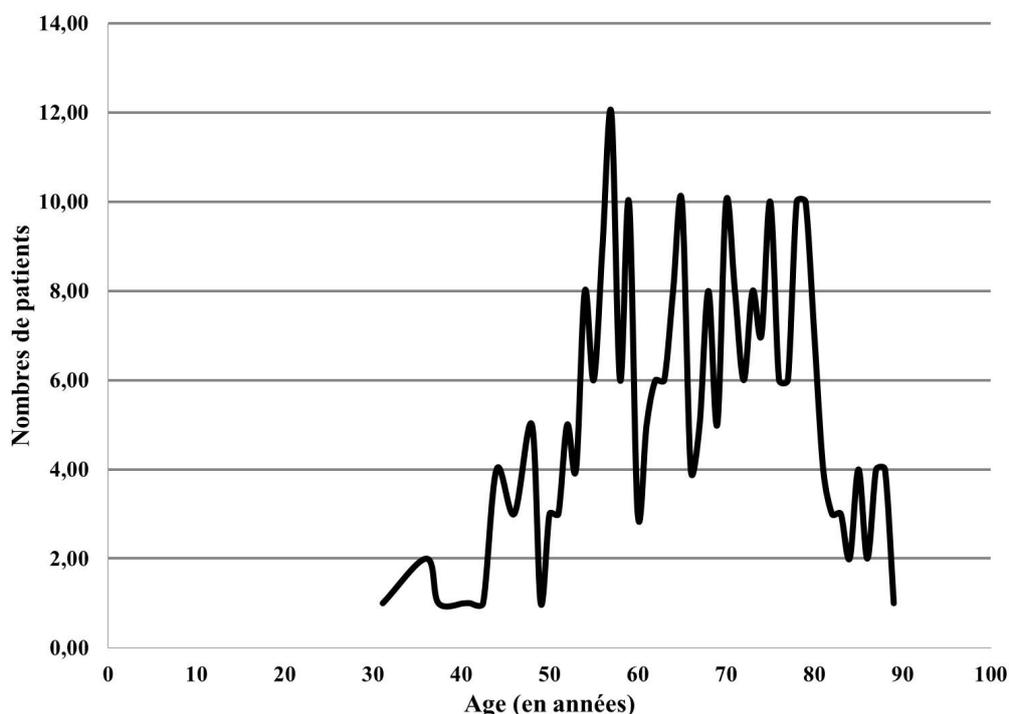
Figure 24. Diagramme de flux

## III-2 Caractéristiques de la population

### III-2-1 Patients

L'âge moyen au diagnostic était de 66 ans, l'âge minimum de 31 ans, l'âge maximum de 89 ans et avec une médiane de 67 ans.

La répartition des âges au diagnostic pour l'ensemble de la population est représentée figure 25.



**Figure 25. Répartition de la population de patient selon l'âge au diagnostic**

Il y avait dans l'étude 87% d'hommes et 13% de femmes avec un sex ratio de 6,5:1.

Les trois-quarts des patients étaient ou avaient été exposés au tabac avec une intoxication tabagique moyenne de 38 paquet-année et 86% des patients avaient une intoxication tabagique supérieure ou égale à 20 paquets-années.

Parmi les 122 patients pour qui l'information était connue, un quart avait poursuivi leur intoxication tabagique au décours du traitement par radiothérapie.

Vingt-deux pourcents des patients avaient une intoxication éthylique ancienne ou sevrée.

Les patients au diagnostic étaient majoritairement en bon état général (Performans Status à 0 pour 93,6% d'entre eux) et étaient pour la plupart dysphonique (88%).

Les caractéristiques des patients au diagnostic pour l'ensemble de la population sont résumées dans le tableau 3 et par centre dans le tableau 4.

**Tableau 3. Résumé des caractéristiques des patients au diagnostic**

	<b>Effectifs</b>	<b>Total</b>
<b>Sexe (%)</b>		
Homme	226 (87%)	
Femme	35 (13%)	261
<b>Age au diagnostic</b>		
Age moyen (ans)	64	
< 65 ans (%)	114 (44%)	
Entre 65 et 80 ans (%)	120 (46%)	
> 80 ans (%)	27 (10%)	261
<b>Intoxication tabagique (%)</b>		
Aucune	49 (25%)	
Antérieure ou active au diagnostic	149 (75%)	198
<b>Intoxication tabagique (%)</b>		
< 20 Paquets-année	71 (86%)	
≥ 20 Paquets-année	12 (14%)	83
<b>Poursuite de l'intoxication tabagique après traitement (%)</b>		
Oui	30 (25%)	
Non	92 (75%)	122
<b>Intoxication éthylique antérieure ou active au diagnostic (%)</b>		
Oui	42 (22%)	
Non	148 (78%)	190
<b>Poursuite de l'intoxication éthylique après traitement (%)</b>		
Oui	9 (30%)	
Non	21 (70%)	30
<b>Performans Status (%)</b>		
0-1	234 (93,6%)	
2	15 (6%)	
3-4	1 (0,4%)	250
<b>Dysphonie au diagnostic (%)</b>		
Oui	221 (88%)	
Non	31 (12%)	252

**Tableau 4. Caractéristiques des patients au diagnostic par centre**

	<b>Nantes</b>	<b>Le Mans</b>	<b>Orléans</b>	<b>Tours</b>
Nombre d'homme/Total	66/78	103/121	7/7	50/55
Age moyen au diagnostic (ans)	65	66	73	68
Exposition au tabac (oui/total)	31/40	70/96	7/7	41/55
Nombre de paquets-années				
Moyenne	40	38	39	37
< 20	1/16	8/34	1/6	2/27
≥ 20	15/16	26/34	5/6	25/27
Poursuite de l'intoxication tabagique au décours du traitement	6/25	13/54	2/7	9/36
Intoxication éthylique chronique	5/34	22/94	3/7	12/55
Poursuite de l'intoxication éthylique au décours du traitement	0/3	4/9	1/7	1/11
Performans Status				
0	66/67	110/121	7/7	54/55
1-2	1/67	10/121	0/7	1/55
3-4	0/67	1/121	0/7	0/55

La notion de difficulté d'exposition du larynx pour réaliser un acte chirurgical était notifiée et explicite dans seulement 10 dossiers.

Cent trente et un patients soit 50.2% des patients n'avaient pas de comorbidités significatives au moment du diagnostic. Ce qui représente un pourcentage de 38,3% dans le groupe de patient sans comorbidité lorsque l'on prend en compte l'ensemble des antécédents des patients au diagnostic.

Les principales comorbidités des patients lors du diagnostic étaient cardiologiques (17%) suivi des antécédents de cancers hors cancers ORL (12,28%) puis pneumologiques (6,73%) et du diabète (5,56%).

L'ensemble des comorbidités pour l'ensemble de la population au diagnostic est représenté dans la figure 26 et par centre résumé dans le tableau 5.

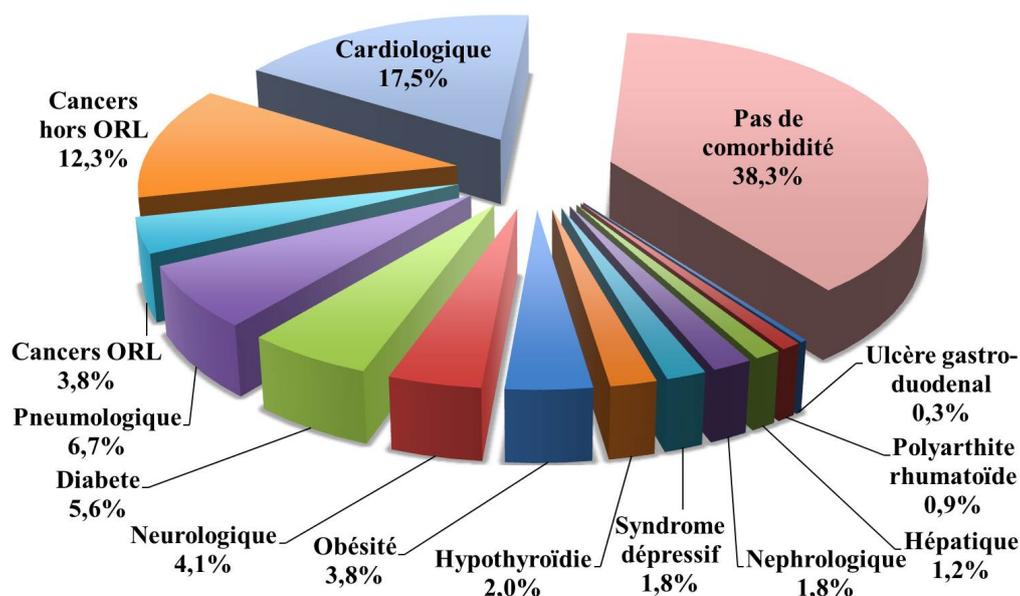


Figure 26 : Diagramme de répartition des comorbidités au diagnostic dans la population (N = 261)

Tableau 5. Répartition des comorbidités des patients au diagnostic par centre

	Le					Pourcentage des antécédents
	Nantes	Mans	Orléans	Tours	Total	
Pas de comorbidités	43	61	2	25	131	38,3%
Cardiologiques	17	24	4	15	60	17,5%
Cancers hors ORL	15	18	0	9	42	12,3%
Cancers ORL	6	3	0	4	13	3,8%
Pneumologiques	5	10	1	7	23	6,7%
Diabète	6	8	2	3	19	5,6%
Neurologiques	3	7	1	3	14	4,1%
Obésité	6	7	0	0	13	3,8%
Hypothyroïdie	2	2	0	3	7	2,0%
Néphrologiques	2	2	1	1	6	1,8%
Syndrome dépressif	0	6	0	0	6	1,8%
Hépatiques	2	2	0	0	4	1,2%
Polyarthrite rhumatoïde	0	2	0	1	3	0,9%
Ulcère gastro-duodénal	0	0	0	1	1	0,3%

Dans les antécédents de néoplasies hors ORL, les principales représentées étaient les localisations pulmonaires (38%), prostatiques (22%), thyroïdiennes (10%), vésicales (7%) et le coliques (7%).

Les antécédents hors néoplasies ORL pour l'ensemble de la population sont représentés dans la figure 27 et par centre résumés dans le tableau 6.

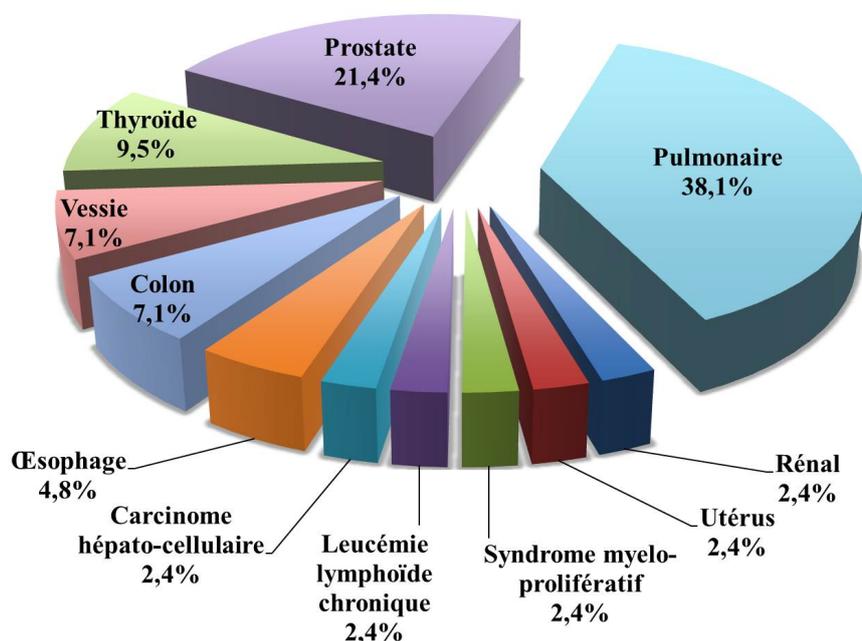


Figure 27. Diagramme de répartition des cancers hors ORL au diagnostic (N = 42)

Tableau 6. Répartition des antécédents de néoplasie hors ORL au diagnostic par centre

	Nantes	Le Mans	Orléans	Tours	Total	Pourcentage des antécédents de cancers hors cancers ORL
Cancer pulmonaire	6	8	0	2	16	38,1%
Cancer prostate	3	3	0	3	9	21,4%
Cancer thyroïdien	0	2	0	2	4	9,5%
Cancer vésical	1	2	0	0	3	7,1%
Cancer colique	0	1	0	2	3	7,1%
Cancer œsophagien	2	0	0	0	2	4,8%
Carcinome hépatocellulaire	1	0	0	0	1	2,4%
Cancer rénal	0	1	0	0	1	2,4%
Cancer de l'utérus	1	0	0	0	1	2,4%
Leucémie lymphoïde chronique	1	0	0	0	1	2,4%
Maladie de Vaquez	0	1	0	0	1	2,4%

Treize patients avaient un antécédent de néoplasies ORL, qui étaient pour onze patients des cancers de corde vocale traités antérieurement par chirurgie. Sur ces onze néoplasies de corde vocale, six avaient récidivées sur la même corde vocale, deux étaient initialement bilatéraux avec une récurrence bilatérale et deux étaient initialement unilatéraux avec une récurrence bilatérale. Pour un patient la latéralité initiale du cancer n'était pas rapportée.

Pour un patient il y a eu une récurrence sur la même corde vocale traitée par chirurgie et pour un autre patient deux récurrences bilatérales de cancer de corde vocale traitées par chirurgie itérative. Un cancer de l'oropharynx avait été traité par radiothérapie et un cancer de la cavité buccale avait été opéré.

Les traitements antérieurs réalisés dans les neuf mois avant le début de la radiothérapie laryngée avaient été principalement chirurgicaux endoscopiques, avec 25% d'épluchage des cordes vocales qui avait été réalisé au laser pour huit patients (3%). Ainsi que huit cordectomies réalisées au laser (3%). Pour les quatre laryngectomies partielles, les indications de radiothérapie adjuvante avaient été statuées dans trois cas pour recoupes positives sur la pièce d'anatomopathologie et dans un cas pour des lésions de dysplasie diffuses au niveau du larynx. Le refus de la chirurgie par le patient avait été notifié dans les dossiers pour quatorze patients. La chimiothérapie d'induction avait été décidée en accord avec la patiente qui avait une tumeur invasive, bien différenciée, classée T1a, dans le but de maximiser la préservation de la voix (Centre de Nantes).

Les traitements réalisés dans les neuf mois avant la radiothérapie pour l'ensemble de la population sont résumés dans le tableau 7 et par centre dans le tableau 8.

**Tableau 7. Répartition des traitements réalisés dans les 9 mois avant la radiothérapie laryngée**

	Effectifs	Total
Epluchage (%)		
Corde vocale droite	24 (43%)	
Corde vocale gauche	20 (36%)	
Les deux cordes vocales	12 (21%)	56 /261 (21,5%)
Chirurgie laser (%)		
Corde vocale droite	11 (58%)	
Corde vocale gauche	3 (16%)	
Les deux cordes vocales	5 (26%)	19 /261 (7,3%)
Cordectomie (%)		
Corde vocale droite	5 (45%)	
Corde vocale gauche	3 (27%)	
Les deux cordes vocales	3 (27%)	11 /261 (4,2%)
Laryngectomie partielle (%)	4	4 /261 (1,5%)
Chimiothérapie d'induction (%)	1	1 /261 (0,4%)

**Tableau 8. Répartition des traitements réalisés dans les 9 mois avant la radiothérapie laryngée par centre**

	<b>Nantes (N = 78)</b>	<b>Le Mans (N = 121)</b>	<b>Orléans (N = 7)</b>	<b>Tours (N = 55)</b>
Epluchage	15	24	0	17
Laser larynx	6	6	0	7
Corpectomie	5	2	1	3
Laryngectomie partielle	2	2	0	0
Chimiothérapie d'induction	1	0	0	0

Après la réalisation pour une patiente de la chimiothérapie d'induction, la réponse tumorale était complète et la radiothérapie avait été débutée.

### III-2-2 Tumeurs :

La plupart des cancers étaient des carcinomes épidermoïdes sans précision (90,4%) qui étaient pour la plupart bien différenciés (68%) et invasifs (50%), suivi des carcinomes à cellules fusiformes (4%).

Les carcinomes épidermoïdes sp. étaient associés dans 2,4% des cas avec un autre type histologique (carcinome épidermoïde acantholytique et carcinome à cellules fusiformes).

La localisation préférentielle était la corde vocale à proprement parler (avec une prédominance à droite) et dans 7,3% des cas la tumeur était étendue soit à l'apophyse vocale soit à la bande ventriculaire.

Soixante et un pourcent des tumeurs étaient associées à une lésion précancéreuse sur la pièce de biopsie.

La commissure antérieure était plus fréquemment envahie (18%) que la commissure postérieure (1,5%). Une tumeur provenait uniquement de la commissure antérieure.

La plupart des tumeurs étaient classées T1a (72,8%) puis dans des proportions similaires Tis et T1b (respectivement 11% et 12,7%).

La représentation des caractéristiques anatomopathologiques au diagnostic pour l'ensemble de la population est résumée dans le tableau 9 (parties 1 et 2) et par centre tableau 10.

**Tableau 9. Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs de cordes vocales au diagnostic**

	Effectifs	Total
Lésions précancéreuses : leucoplasie ou dysplasie ou laryngite chronique (%)		
Oui	133 (61%)	
Non	86 (39%)	219
Types histologiques (%)		
Carcinome épidermoïde sp.	234 (90,4%)	
Carcinome à cellules fusiformes	10 (4%)	
Carcinome verruqueux	6 (2,3%)	
Carcinome épidermoïde acantholytique	1 (0,3%)	
Carcinome neuroendocrine	1 (0,3%)	
Carcinome spinocellulaire	1 (0,3%)	
Carcinome épidermoïde sp. et carcinome épidermoïde acantholytique	3 (1,2%)	
Carcinome épidermoïde sp. et carcinome épidermoïde à cellules fusiformes	3 (1,2%)	259
Invasion (%)		
In situ	33 (25%)	
Micro-invasif	33 (25%)	
Invasif	63 (50%)	130
Degrés de différenciation (%)		
Peu différencié	3 (2%)	
Moyennement différencié	40 (30%)	
Bien différencié	91 (68%)	134
Localisations (%)		
Aryténoïde	8 (3%)	
Corde vocale	230 (88,9%)	
Bande ventriculaire	2 (0,8%)	
Aryténoïde et corde vocale	15 (5,8%)	
Corde vocale et bande ventriculaire	4 (1,5%)	259
Latéralité (%)		
Droite	129 (50%)	
Gauche	100 (38%)	
Droite et gauche	31 (12%)	260
Résection de la lésion (%)		
R0	20 (65%)	
R1	11 (35%)	31
Invasion de la commissure antérieure (%)		
Oui	48 (18%)	
Non	213 (82%)	261
Invasion de la commissure postérieure (%)		
Oui	4 (1,5%)	
Non	257 (98,5%)	261
TNM (%)		
Tis	29 (11%)	
T1a	190 (72,8%)	
T1b	33 (12,7%)	
T2	9 (3,5%)	261

**Tableau 10. Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs de cordes vocales au diagnostic par centre**

	<b>Nantes</b>	<b>Le Mans</b>	<b>Orléans</b>	<b>Tours</b>
Lésions précancéreuses	30/40	72/117	4/7	27/55
Types histologiques				
Carcinome épidermoïde sp	62/76	113/121	7/7	52/55
Carcinome à cellules fusiformes	8/76	1/121	0/7	1/55
Carcinome verruqueux	1/76	4/121	0/7	1/55
Carcinome épidermoïde acantholytique	0/76	1/121	0/7	0/55
Carcinome neuroendocrine	0/76	1/121	0/7	0/55
Carcinome spinocellulaire	1/76	0/121	0/7	0/55
Carcinome épidermoïde sp et carcinome épidermoïde acantholytique	2/76	0/121	0/7	1/55
Carcinome épidermoïde sp et carcinome épidermoïde à cellules fusiformes	2/76	1/121	0/7	0/55
Invasions				
In situ	9/49	17/50	0/6	7/25
Micro-invasif	8/49	19/50	1/6	5/25
Invasif	32/49	14/50	5/6	13/25
Degrés de différenciation				
Peu différencié	1/24	2/74	0/6	0/30
Moyennement différencié	7/24	22/74	3/6	8/30
Bien différencié	16/24	50/74	3/6	22/30
Localisations				
Aryténoïde	0/77	4/120	0/7	4/55
Corde vocale	69/77	109/120	7/7	45/55
Bande ventriculaire	0/77	2/120	0/7	0/55
Aryténoïde et corde vocale	5/77	5/120	0/7	5/55
Corde vocale et bande ventriculaire	3/77	0/120	0/7	1/55
Latéralité				
Droite	36/78	65/120	4/7	24/55
Gauche	29/78	50/120	3/7	18/55
Droite et gauche	13/78	5/120	0/7	13/55
Invasion de la commissure antérieure	21/78	11/121	1/7	15/55
Invasion de la commissure postérieure	1/78	0/121	0/7	3/55
Marge de résection				
R0	8/15	8/9	1/1	3/6
R1	7/15	1/9	0/1	3/6
TNM				
Tis	8/78	16/121	0/7	5/55
T1a	49/78	99/121	7/7	35/55
T1b	13/78	6/121	0/7	14/55
T2	8/78	0/121	0/7	1/55

### III-3 Caractéristiques du traitement

Les traitements de radiothérapie étaient débutés pour 66% des patients dans les deux mois suivant le diagnostic.

Les traitements étaient réalisés à 68% en moins de 50 jours, étaient à 99,2% normo-fractionnés (dose de 1.8 Gy/fraction à 2.25 Gy/fraction) et étaient réalisés exclusivement à 87,6% sur un accélérateur linéaire selon une technique conformationnelle tridimensionnelle dans 86.8% des cas.

La dose moyenne délivrée était de 66,46 Gy avec une dose médiane de 66 Gy.

Les patients avaient reçus à 62,5% des doses de 60 à 66 Gy et à 36,4% des doses de 67 à 70 Gy.

Sur les 258 traitements, 256 avaient été menés jusqu'à leurs termes.

Les cause d'arrêt en cours de traitement étaient un suicide (arrêt à la dose 12 Gy) et un cancer de l'œsophage en progression pleurale (arrêt à la dose de 64 Gy).

La taille des champs d'irradiation n'était par corrélée de manière significative à la technique de traitement (test de Mann-Whitney, bilatéral avec  $p = 0,252$ ).

La représentation des caractéristiques du traitement pour l'ensemble de la population est résumé dans le tableau 11 (parties 1 et 2) et par centre dans le tableau 13.

**Tableau 11. Résumé des caractéristiques des traitements de radiothérapie (partie 1)**

	<b>Effectif</b>	<b>Total</b>
<b>Délai de prise en charge après diagnostic (%)</b>		
≤ 56 jours	165 (66%)	
> 56 jours	85 (34%)	250
<b>Techniques (%)</b>		
2D	33 (12,8%)	
3D	224 (86,8%)	
IMRT	1 (0,4%)	258
<b>Durée de traitement (%)</b>		
≤50 jours	173 (68%)	
> 50 jours	80 (32%)	253
<b>Dose totale délivrée (%)</b>		
12 Gy	1 (0,4%)	
55 Gy	1 (0,4%)	
60 Gy	13 (5%)	
62 Gy	2 (0,8%)	
64 Gy	29 (11,1%)	
65 Gy	18 (6,9%)	
66 Gy	101 (38,7%)	
67 Gy	2 (0,8%)	
68 Gy	15 (5,7%)	
70 Gy	78 (29,9%)	
72 Gy	1 (0,4%)	261
<b>Fractionnement (%)</b>		
Hypofractionné (dose > 2,25 Gy/fraction)	1 (0,4%)	
Normofractionné (dose de 1,8 à 2,25 Gy/fraction)	255 (99,2%)	
Normofractionné puis hyper-fractionné (dose <1,8 Gy/ fraction)	1 (0,4%)	257
<b>Energies de traitement (%)</b>		
1,25 MV	30 (11,8%)	
4 MV	55 (21,6%)	
5 MV	1 (0,4%)	
6 MV	99 (38,8%)	
8 MV	58 (22,7%)	
9 MV	2 (0,8%)	
10 MV	2 (0,8%)	
4 MV + 1,25 MV	1 (0,4%)	
4 + 10 MV	3 (1,2%)	
4 + 6 MV	2 (0,8%)	
6 + 10 MV	1 (0,4%)	
8 + 9 MV	1 (0,4%)	255

**Tableau 11. Résumé des caractéristiques des traitements de radiothérapie (partie 2)**

	<b>Effectif</b>	<b>Total</b>
Volume traité (%)		
Plan glottique	1 (0,4%)	
Larynx	259 (99,6%)	260
Nombres de faisceaux (%)		
2	250 (97,6%)	
3	5 (2%)	
4	1 (0,4%)	256
Taille des champs de traitements (%)		
< 25 cm <sup>2</sup>	4 (1,7%)	
De 25 cm <sup>2</sup> à 36 cm <sup>2</sup>	150 (62%)	
> 36 cm <sup>2</sup>	88 (36,3%)	242
Type de machines (%)		
Appareil au cobalt	31 (12%)	
Accélérateur linéaire	225 (87,6%)	
Appareil au cobalt et accélérateur linéaire	1 (0,4%)	257

Les caractéristiques volumiques et de couvertures sont résumées pour l'ensemble de la population dans le tableau 12 et par centre dans le tableau 13

**Tableau 12. Données volumiques et de couvertures des traitements de radiothérapie**

	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum	Effectif
GTV (en Cc)	2,23	1,27	0,1	14,6	21
CTV (en Cc)	24,29	16,7	1,7	81,2	140
PTV (en Cc)	56	73,9	12,6	166,8	77
Couverture (en %)	95	97	50	100	153

**Tableau 13. Données volumiques et de couvertures des traitements de radiothérapie par centres**

	Nantes	Le Mans	Orléans	Tours
<b>Délai de prise en charge</b>				
Moyenne (en jours)	73	46	58	58
Médiane (en jours)	62	39	48	50
≤56 jours	29/69	101/120	4/7	31/54
> 56 jours	40/69	19/120	3/7	23/54
<b>Techniques</b>				
2D	12/75	0/121	0/7	21/55
3D	63/75	121/121	6/7	34/55
IMRT	0/75	0/121	1/7	0/55
<b>Durée de traitement</b>				
Moyenne (en jours)	52	46	46	49
Médiane (en jours)	52	46	46	50
≤50 jours	22/70	107 /121	7/7	37/55
> 50 jours	48/70	14/121	0/7	18/55
<b>Dose totale</b>				
Moyenne	68	66	64	65
Médiane	70	66	66	64
< 60 Gy	1/78	1/121	0/7	0/55
60 à 66 Gy	19/78	90/121	7/7	47 /55
67 à 70 Gy	57/78	30/121	0/7	8/55
> 70 Gy	1/78	0/121	0/7	0/55
<b>Energies des photons</b>				
Moyenne (en MV)	3,8	7	5,8	4,6
Les plus utilisées (en MV)	1,25 et 4	6 et 8	5 et 6	4 et 6
<b>Tailles des champs</b>				
Moyenne (en cm <sup>2</sup> )	30	36	46	43
Médiane (en cm <sup>2</sup> )	25	35	46	42
< 25 cm <sup>2</sup>	3/62	1/119	0/6	0/55
25-36 cm <sup>2</sup>	50/62	80/119	1/6	19/55
> 36 cm <sup>2</sup>	9/62	38/119	5/6	36/55
<b>Machine</b>				
Cobalt	24/74	0/121	0/7	7/55
Linac	49/74	121 /121	7/7	48/55
Linac + cobalt	1/ 74	0/121	0/7	0/55
<b>Volume moyen</b>				
GTV (en Cc)	3,7	5,2	1,2	1,4
CTV (en Cc)	9,4	26,7	30,7	37,7
PTV (en Cc)	46,6	70,3	85,5	81,4
<b>Couverture (en %)</b>				
	99	93	98	97

## III-4 Résultats carcinologiques

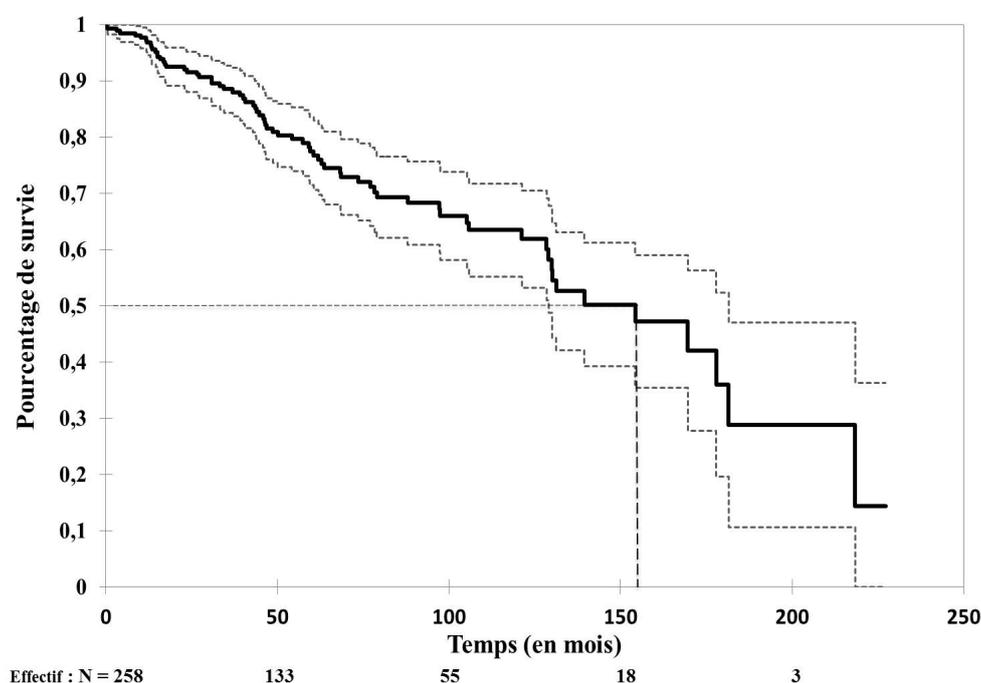
### III-4-1 Survie globale

Le taux de survie globale à 5 ans était de 77,5% (IC95% : 71,4-83,5) et à 10 ans de 63,4% (IC95% : 55,2-71,7), avec une médiane de survie de 154 mois (IC95% : 129-182).

Le délai de suivi médian de la population était de 50,7 mois.

Il restait 42% de la population initiale à 60 mois, soit 108 patients sur les 258 initialement inclus.

La courbe de survie globale est représentée figure 28.



**Figure 28. Courbe de survie globale après radiothérapie laryngée (avec son intervalle de confiance à 95 %)**

La survie globale après la première rechute locorégionale était à 60 mois de 14,2% (IC95% : 0-30%) avec une médiane de survie qui était de 14,5 mois.

La courbe de survie globale après la première rechute locorégionale est représentée figure 29.

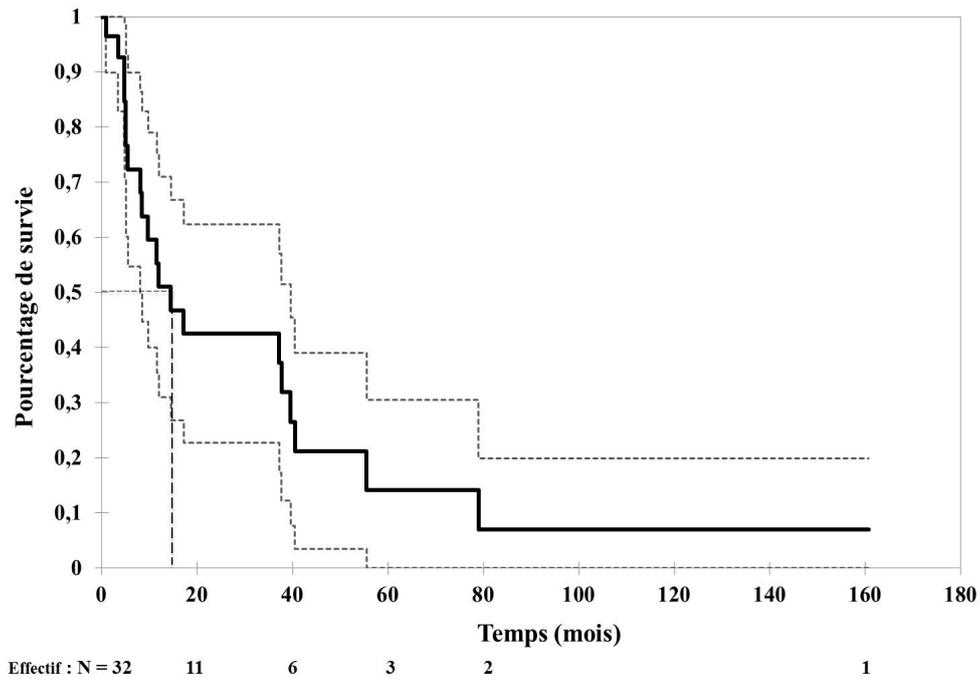


Figure 29. Courbe de survie globale après la première rechute locorégionale (avec son intervalle de confiance à 95 %)

### III-4-2 Survie spécifique

Le taux de survie spécifique à 5 ans était de 95% (IC95% : 92,2-97,9) et à 10 ans de 91,6% (IC95% : 86,7-96,4%). La courbe de survie spécifique est représentée figure 30.

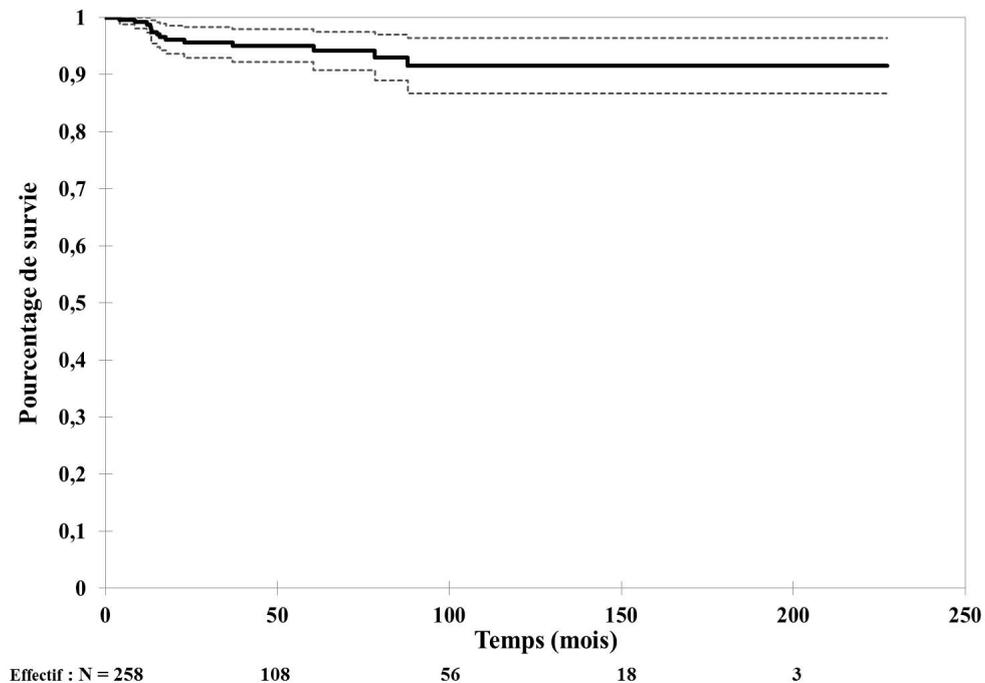


Figure 30. Courbe de survie spécifique après radiothérapie laryngée (avec son intervalle de confiance à 95 %)

### III-4-3 Contrôle locorégional

Le délai moyen de première rechute locorégionale (laryngée et ganglionnaire) après la radiothérapie était de 18 mois avec un minimum de 3 mois, un maximum de 8 ans et 1 mois et avec un délai médian de 9 mois.

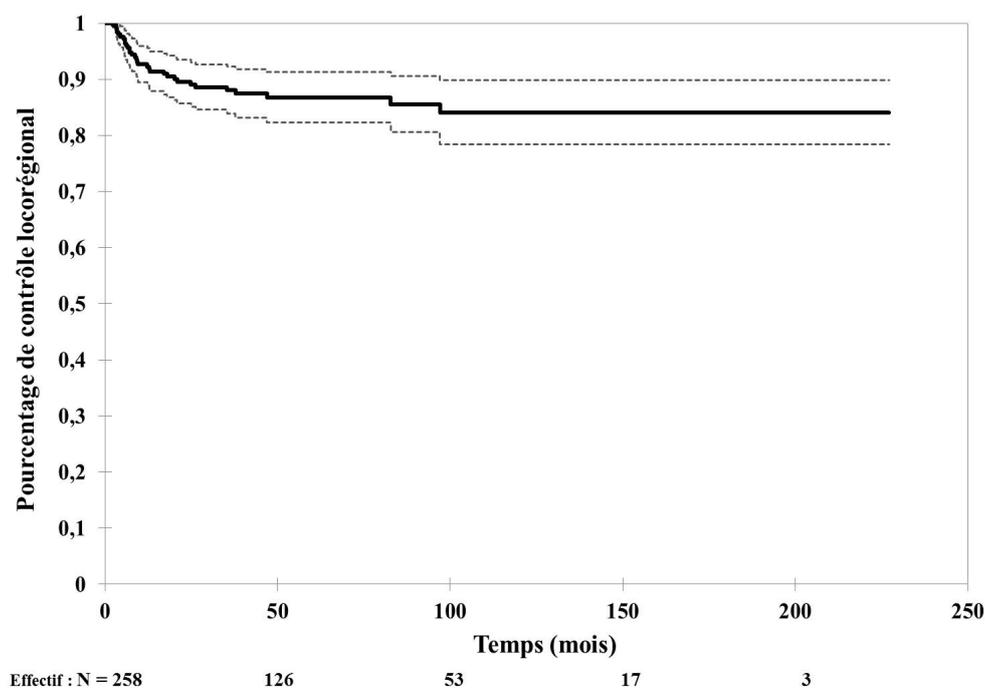
Il y avait au total 32 patients qui ont présentés un premier événement de rechute locorégionale.

Le taux de survie sans rechute locorégionale à 5 ans était de 86,8% (IC95% : 82,3-91,3) et à 10 ans de 84,1% (IC95% : 78,4-89,8).

Le délai de suivi médian de la population était de 48 mois.

Il restait 40% de la population à 60 mois, soit 103 patients sur les 258 initialement inclus.

La courbe de contrôle locorégional est représentée figure 31.



**Figure 31. Courbe de taux de contrôle locorégional après radiothérapie laryngée (avec son intervalle de confiance à 95 %)**

Le nombre de premières rechutes locorégionales par centre est résumé dans le tableau 14

**Tableau 14. Répartition des premières rechutes locorégionales par centre**

	<b>Nantes (N = 78)</b>	<b>Le Mans (N = 121)</b>	<b>Orléans (N = 7)</b>	<b>Tours (N = 55)</b>
Première rechute locale (%)	8 (10,3%)	15 (12,4%)	3 (42,9%)	6 (10,9%)

### III-4-4 Contrôle local laryngé

Il y avait 18 patients qui présentaient un total de 32 rechutes locales laryngées : six rechutes pour six patients à Tours, deux rechutes pour deux patients à Orléans, douze rechutes pour douze patients au Mans et douze rechutes pour huit patients à Nantes.

A Nantes, un patient avait rechuté deux fois localement et un autre trois fois.

Le délai moyen de rechute locale laryngée était de 19 mois avec un minimum de 2,3 mois et un maximum de 8 ans et 1 mois.

Le délai moyen entre deux rechutes locales laryngées était de neuf mois. Pour trois patients, le délai moyen entre la première rechute et la deuxième rechute locale était de treize mois (avec un minimum de 4 mois et un maximum 31 mois) et pour un patient le délai moyen entre la deuxième rechute et la troisième rechute locale était de six mois.

Le taux de survie sans rechute locale laryngée était à 5 ans de 86,8% (IC95% : 82,3-91,3) et à 10 ans de 84,1% (IC95% : 78,4-89,8).

Le délai de suivi médian de la population était de 48 mois.

La courbe de contrôle local laryngé est représentée figure 32.

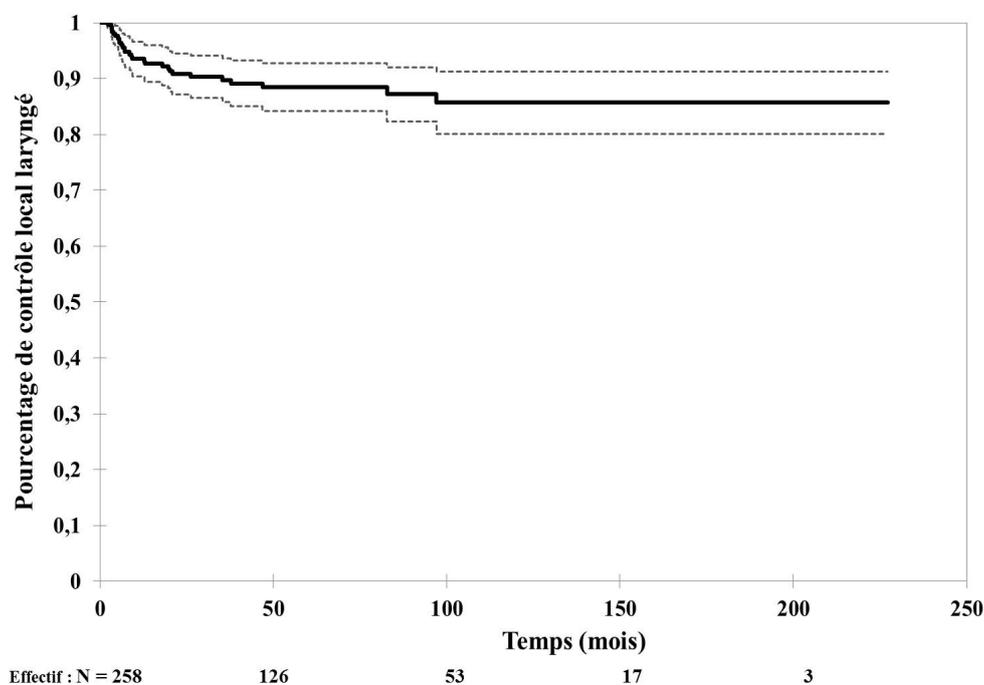


Figure 32. Courbe de taux de contrôle local laryngée après radiothérapie laryngée (avec son intervalle de confiance à 95 %)

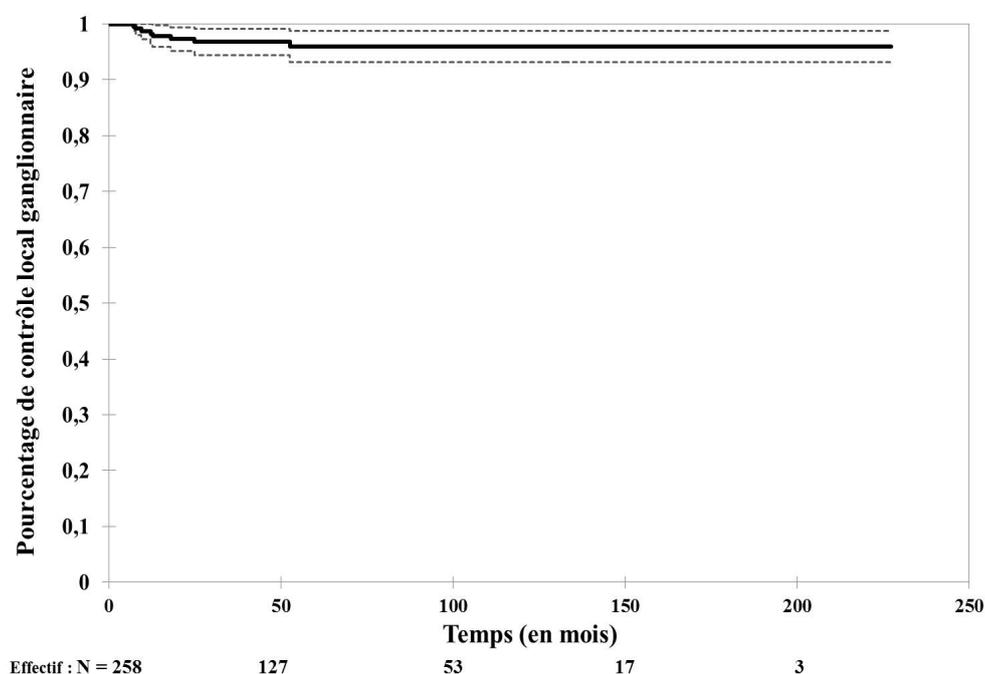
### III-4-5 Contrôle local ganglionnaire

Les rechutes ganglionnaires avaient toutes été confirmées après curage ganglionnaire cervical. Il y avait au total huit rechutes ganglionnaires : un carcinome épidermoïde classé T2 dans le centre de Nantes, cinq carcinomes épidermoïdes classés T1a dans le centre du Mans, un carcinome épidermoïde classé T1a dans le centre Orléans et un carcinome à cellule fusiforme classé T1a à Tours.

Deux ont été concomitantes d'une rechute laryngée et deux étaient survenues chez un patient ayant déjà fait une rechute locale (respectivement 12 et 31 mois après la rechute laryngée). Quatre rechutes ganglionnaires étaient à droite pour quatre cancers de la corde vocale droite et quatre à gauche pour un cancer de la corde vocale gauche. La médiane de rechute était de 12 mois, le délai moyen de rechute ganglionnaire était de 18 mois avec un minimum de 7 mois et un maximum de 52 mois.

Le taux de survie sans rechute locale ganglionnaire ultime était atteint à 52,6 mois et donc était à 5 et 10 ans de 96% (IC95% : 93,1-98,8).

La courbe de contrôle local ganglionnaire est représentée figure 33.



**Figure 33. Courbe de taux de contrôle local ganglionnaire après radiothérapie laryngée (avec son intervalle de confiance à 95 %)**

### III-4-6 Traitement de rattrapage des rechutes locorégionales

Le principal traitement de rattrapage des premières rechutes locorégionales était la laryngectomie totale avec curage ganglionnaire pour 23 patients soit 72% des cas.

Le reste des indications thérapeutiques à la première rechute sont résumées dans le tableau 15.

**Tableau 15 Répartition des indications de traitement à la première rechute locale par centre et pour l'ensemble de la population**

	Nantes (N = 8)	Le Mans (N = 15)	Orléans (N = 3)	Tours (N = 6)	Total (%) (N = 59)
Laryngectomie totale	7	11	1	4	23 (72%)
Laryngectomie partielle	1	0	0	0	1 (3%)
Cordectomie	0	0	0	1	1 (3%)
Radiothérapie exclusive	0	1	0	0	1 (3%)
Chimioradiothérapie	0	1	0	0	1 (3%)
Radiothérapie et cetuximab	0	0	1	0	1 (3%)
Chimiothérapie palliative	0	1	0	0	1 (3%)
Abstention thérapeutique	0	1	1	1	3 (10%)

Au total, parmi l'ensemble des traitements de rattrapage (en incluant toutes les rechutes locorégionales), il y avait deux laryngectomies partielles (0,8% de la population suivie) et 24 laryngectomies totales avec curage ganglionnaire de rattrapage (9,3% de la population suivie) pour des rechutes locales laryngées.

Il y avait une cordectomie de rattrapage, réalisée pour une rechute locale laryngée suivi trois semaines plus tard d'une laryngectomie partielle de rattrapage.

Il y avait huit réirradiations pour rechutes locorégionales : deux pour une rechute laryngée, quatre pour une rechute ganglionnaire et deux pour une rechute à la fois laryngée et ganglionnaire. La dose moyenne de réirradiation était de 55,75 Gy (dose minimum de 20 Gy et dose maximum de 70 Gy) avec une durée de traitement moyenne de 48 jours (minimum de 4 jours, maximum de 84 jours). Quatre des réirradiations étaient des chimioradiothérapies et une réirradiation était une radiothérapie avec cetuximab.

Il y avait six indications de chimiothérapie palliative exclusive pour des patients ayant rechutés localement : pour un patient d'emblée devant la rechute locale, pour deux patients après une laryngectomie totale puis chimioradiothérapie (un des deux patients en était déjà à sa deuxième rechute), pour un patient après une réirradiation exclusive, pour un patient après

une laryngectomie partielle et pour un patient après une laryngectomie totale.

Il y avait trois abstentions thérapeutiques pour trois patients en rechute locale compte tenu de l'état général altéré de ceux-ci lors de la rechute.

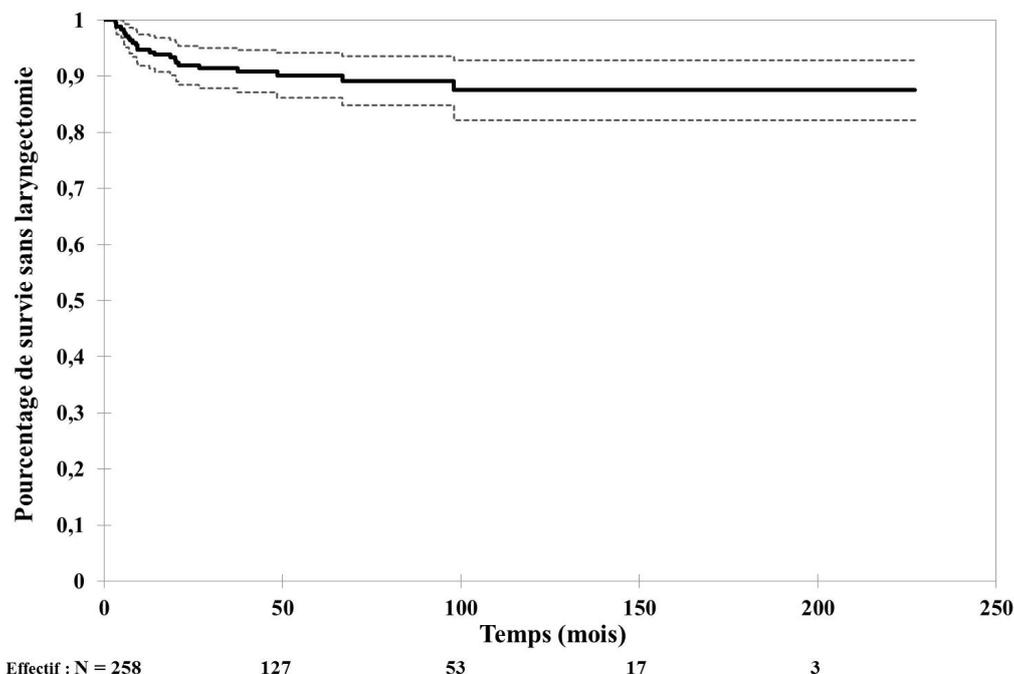
La répartition des traitements de rattrapages est résumée dans le tableau 16.

**Tableau 16. Répartition des indications de traitements de rattrapages par centre et pour l'ensemble de la population des patients en rechute locorégionale**

	Nantes (N = 14)	Le Mans (N = 19)	Orléans (N = 4)	Tours (N = 10)	Total (%) (N = 47)
Laryngectomie totale	8	11	2	6	27 (58%)
Laryngectomie partielle	1	0	0	1	2 (4%)
Cordectomie	0	0	0	1	1 (2%)
Radiothérapie exclusive	1	2	0	0	3 (6%)
Chimioradiothérapie	2	2	0	0	4 (9%)
Radiothérapie et cetuximab	0	0	1	0	1 (2%)
Chimiothérapie palliative	2	3	0	1	6 (13%)
Abstention thérapeutique	0	1	1	1	3 (6%)

Le taux ultime de survie sans laryngectomie était atteint à 98 mois et était de 87,5% (IC95% : 82,2-92,9). Le délai de suivi médian de la population était de 48,6 mois.

La courbe de survie sans laryngectomie est représentée figure 34.



**Figure 34. Courbe de survie sans laryngectomie totale de rattrapage après radiothérapie laryngée (avec son intervalle de confiance à 95%)**

### III-4-7 Seconds cancers ORL (hors rechute locorégionale)

Il y avait au total pour neufs patients, neufs nouveaux cancers ORL : trois cancers de l'oropharynx (deux patient étaient sevrés du tabac et ne consommaient pas d'alcool ; il n'existait pas de données pour le troisième patient), deux cancers de la cavité buccale (un patient poursuivait son intoxication éthylo-tabagique et un patient son intoxication éthylique seule), deux cancers du nasopharynx (il n'existait pas de données sur la poursuite des intoxications pour ces patients) et deux cancers de l'hypopharynx (un patient poursuivait son intoxication éthylo-tabagique et il n'existait pas de données pour l'autre patient).

Le délai moyen d'apparition d'un second cancer ORL était de 49 mois avec un délai médian de 57 mois (minimum de 3 mois et un maximum de 89 mois).

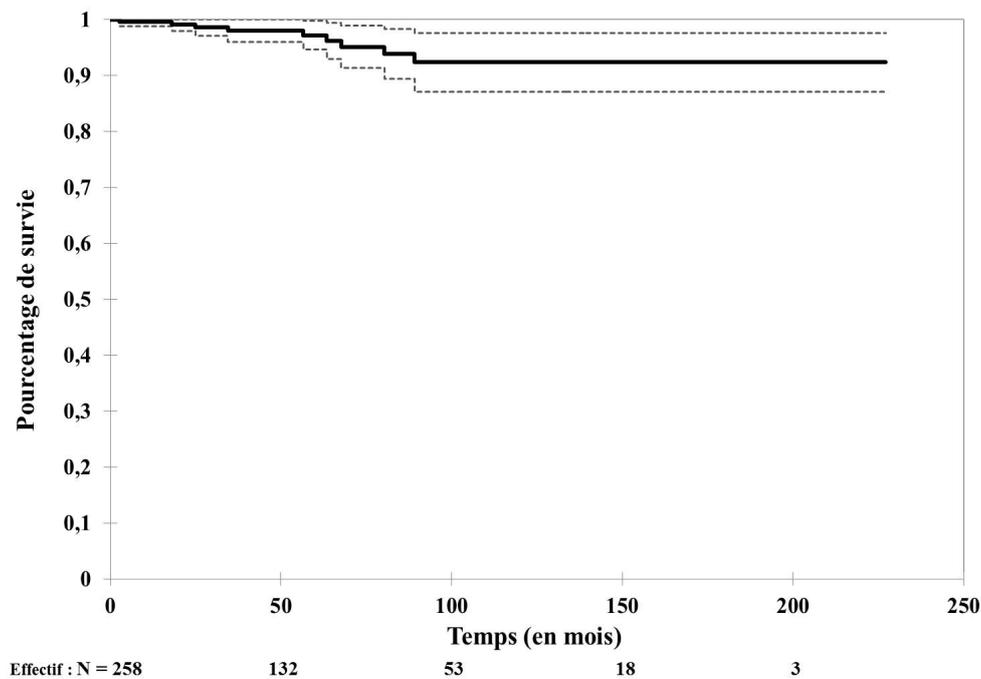
Deux patients qui avaient rechutés localement et avaient été traités par laryngectomie totale de rattrapage avaient présentés un second cancer ORL (cancer de l'oropharynx et un cancer du nasopharynx).

Un patient avait présenté une rechute ganglionnaire de manière concomitante à un cancer ORL secondaire du nasopharynx. Les autres patients étaient contrôlés sur le plan local laryngé.

Le taux de survie sans apparition d'un cancer ORL secondaire à 5 ans était de 97,1% (IC95% : 94,6-99,7) et à 10 ans de 92,3% (IC95% : 87,1-97,6)

Le délai de suivi médian était de 50 mois.

La courbe de survie sans second cancer ORL (hors rechute locorégionale) est représentée figure 35.



**Figure 35. Courbe de survie sans second cancer ORL (hors rechute locale) après radiothérapie laryngée (avec son intervalle de confiance à 95 %)**

### III-4-8 Traitements de rattrapage des seconds cancers ORL (hors rechute locorégionale)

Les traitements de rattrapage des seconds cancers ORL étaient chirurgicaux pour cinq patients. Pour quatre patients le traitement était une nouvelle radiothérapie.

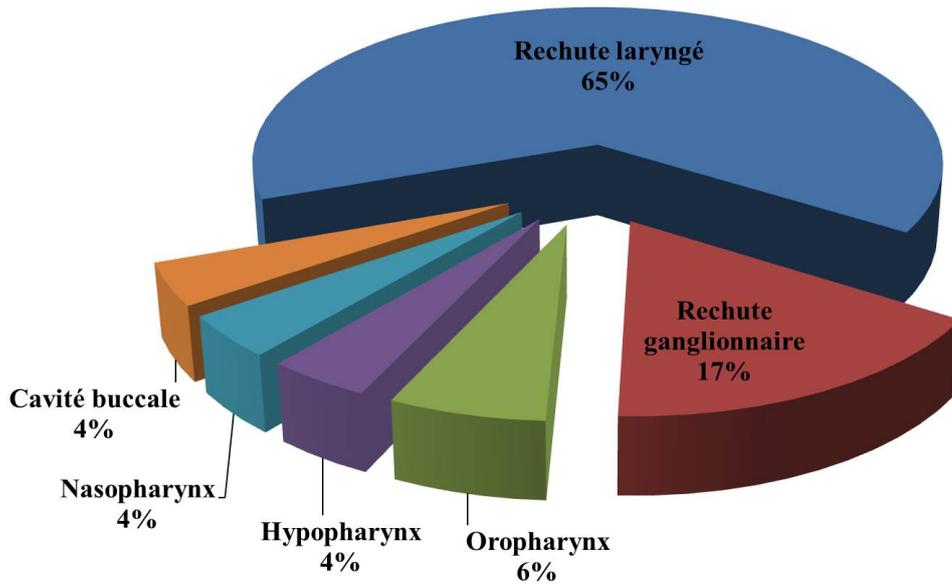
La dose totale moyenne délivrée était de 62 Gy. Deux patients avaient reçu 70 Gy, un patient 66 Gy et un dernier seulement 42 Gy pour cause d'arrêt de traitement (pour une neutropénie fébrile dans le cadre d'une chimioradiothérapie ayant conduit au décès du patient).

Il y avait une chimioradiothérapie et une radiothérapie associée avec du cetuximab.

Un patient avait reçu une chimiothérapie palliative d'emblée.

### III-4-9 Maladie cancéreuse ORL : rechute locorégionale et seconds cancers

Les rechutes locorégionales étaient prédominantes dans le suivi par rapport aux seconds cancers ORL au décours de la radiothérapie (Figure 36).

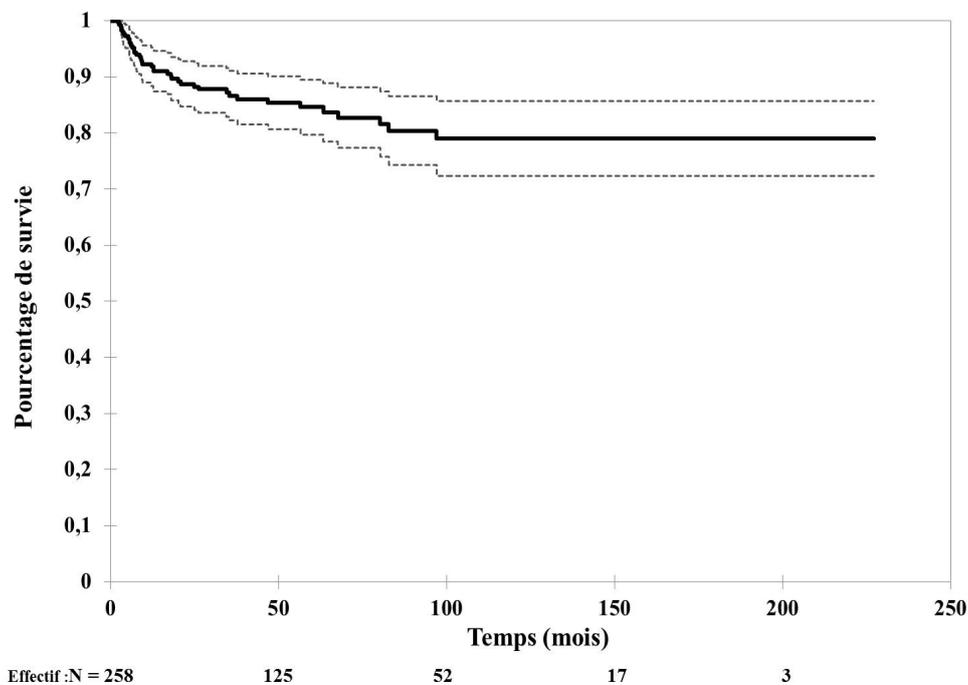


**Figure 36. Répartition de la maladie cancéreuse ORL après radiothérapie laryngée (N = 39)**

Le taux de survie sans rechute pour les récurrences de pathologies cancéreuses ORL à 5 ans était de 84,6% (IC95% : 79,7-89,5) et à 10 ans de 79% (IC95% : 72,3-85,6).

Le délai de suivi médian était de 46,9 mois.

La courbe de survie sans maladie cancéreuse ORL est représentée figure 37.



**Figure 37. Courbe de survie sans maladie cancéreuse ORL après radiothérapie laryngée (avec son intervalle de confiance à 95 %)**

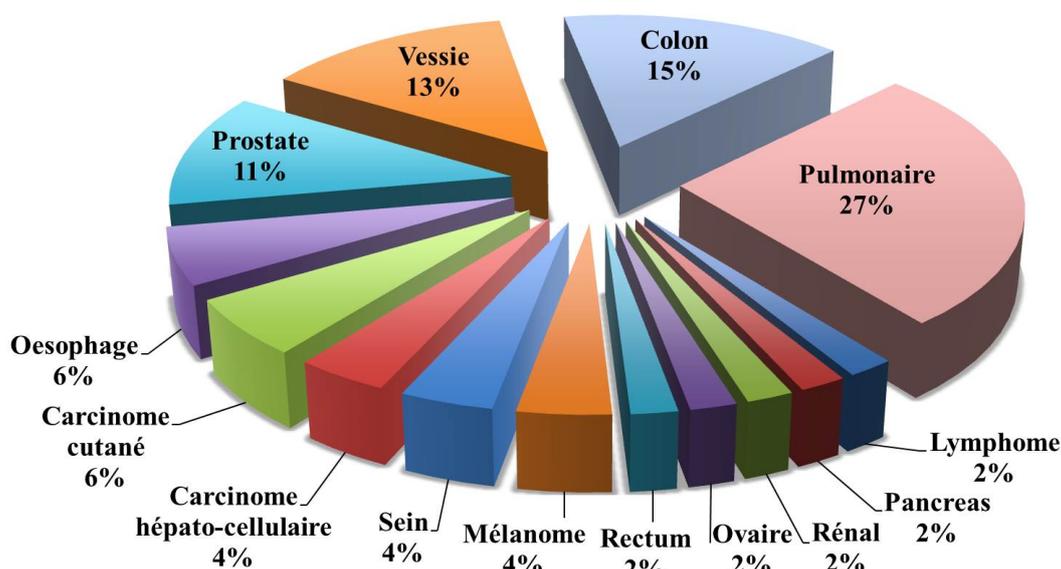
### III-4-10 Métastases

Parmi les cinq patients qui étaient devenus métastatiques, tous avaient rechutés localement auparavant : un est devenu métastatique cérébral traité par radiothérapie, un métastatique osseux traité par radiothérapie, deux métastatiques au niveau cutané (nodules de perméation) traité par chirurgie (dont une métastase sur chambre implantable), deux métastatiques ganglionnaires à distance traités par chimiothérapie et un métastatique pulmonaire traité par chimiothérapie.

### III-4-11 Seconds cancers hors cancer ORL

Le délai moyen avant de développer un second cancer en dehors de la sphère ORL était de 56 mois avec un minimum de 5 mois, un maximum de 200 mois et une médiane de 40 mois.

La répartition des seconds cancers en dehors de la sphère ORL, pour les 46 patients concernés est représentée dans la figure 38.

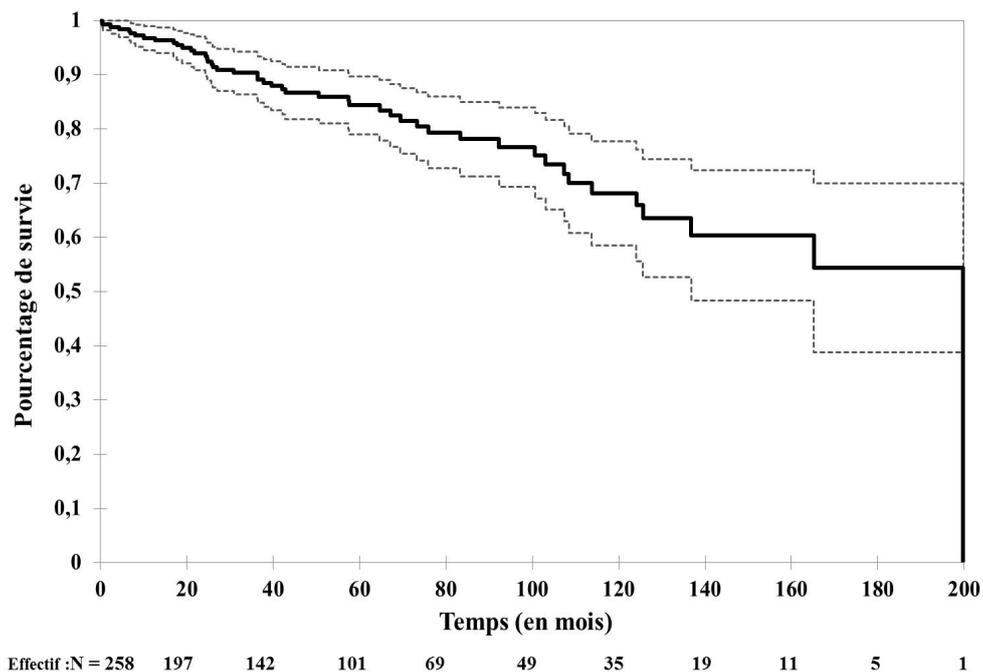


**Figure 38.**Répartition des seconds cancers (hors cancer ORL) après radiothérapie laryngée (N = 46)

Le taux de survie sans apparition d'un second cancer en dehors d'un cancer ORL à 5 ans était de 84,4% (IC95% : 79,1-89,7) et à 10 ans de 68,2% (IC95% : 58,6-77,8).

Le délai de suivi médian était de 48 mois.

La courbe de survie sans second cancer (hors cancer ORL) est représentée figure 39.



**Figure 39. Courbe de survie sans second cancer (hors cancer ORL) après radiothérapie laryngée (avec son intervalle de confiance à 95 %)**

Les deuxièmes cancers avaient été traités à 45% par chirurgie, à 27% par radiothérapie et à 24% par chimiothérapie.

Un cancer de vessie avait été traité par BCG thérapie.

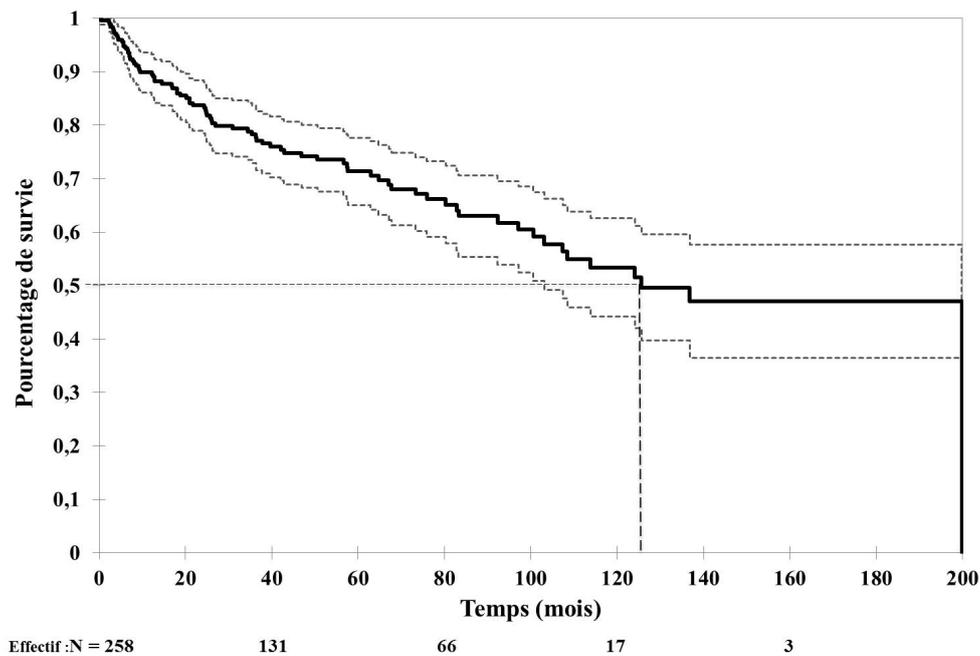
Il y avait trois décisions d'abstention thérapeutique d'emblée.

### III-4-12 Seconds cancers

Le taux de survie sans apparition de nouveaux cancers toutes localisations confondues et rechutes locorégionales incluses était de 71,4% (IC95 : 65,1-77,6) à 5 ans et de 53,4% à 10 ans (IC95 : 44,2-62,6). La médiane de survie était de 125,6 mois (IC95 : 103-200).

Le délai de suivi médian était de 48,9 mois.

La courbe de survie sans second cancer est représentée figure 40.



**Figure 40. Courbe de survie sans cancers secondaires (toutes localisations confondues et rechutes locorégionales incluses) après radiothérapie laryngée (avec son intervalle de confiance à 95 %)**

### III-4-13 Décès

Il y avait au total 74 décès répertoriés sur les 258 patients suivis, soit 28.7% de la population.

Sur les 32 premières rechutes, 14 étaient attribuables directement à la tumeur primitive du plan glottique, soit un taux de décès de 44% après une première rechute locorégionale.

Tous les patients qui étaient devenus métastatiques sont décédés.

Soixante décès (23.3% de la population totale incluse) étaient non attribuables au cancer des cordes vocales sur les 258 patients suivis.

Pour 49% des patients décédés, la cause n'était pas connue.

Les causes de décès sont résumées pour l'ensemble de la population dans le tableau 17 et par centre dans le tableau 18.

**Tableau. 17 Causes de décès**

<b>Causes de décès</b>	<b>Effectif</b>
Rechutes du cancer des cordes vocales (%)	14/74 (19%)
Seconds cancers ORL (%)	3/74 (4%)
Autres cancers (%)	14/74 (19%)
Colorectal	5/74
Pulmonaire	3/74
Œsophage	3/74
Urothélial	1/74
Mélanome	1/74
Lymphome	1/74
Autres pathologies (%)	7/74 (9%)
Sepsis pulmonaire	2/74
Accident vasculaire cérébral ischémique	1/74
Encéphalopathie toxique alcoolique	1/74
Insuffisance rénale aiguë	1/74
Contexte d'insuffisance rénale chronique dialysée	1/74
Contexte de pathologie anévrysmale diffuse	1/74
Non connues (%)	36/74 (49%)

**Tableau 18. Causes de décès par centre**

	<b>Nantes (N = 78)</b>	<b>Le Mans (N = 121)</b>	<b>Orléans (N = 7)</b>	<b>Tours (N = 55)</b>
Mortalité spécifique (%)	3(4%)	7 (6%)	2 (29%)	2 (4%)
Décès par cancer ORL secondaire (%)	1 (1%)	2 (2%)	0	0
Décès par autres cancers (%)	6 (8%)	6 (5%)	0	2 (4%)
Décès par autres pathologies (%)	2 (3%)	0	0	5 (9%)
Décès de causes non connues (%)	9 (12%)	25 (21%)	0	2 (4%)

## III-5 Analyse des facteurs de risque

### III-5-1-1 Contrôle locorégional à 5 ans

#### III-5-1-1a Tableau résumé

Les analyses statistiques avec les critères d'études, le taux de contrôle locorégional à 5 ans et le degré de significativité sont résumées dans le tableau 19 (parties 1 et 2).

**Tableau 19. Résumé des analyses statistiques pour la survie sans rechute locorégionale à 5 ans (partie 1)**

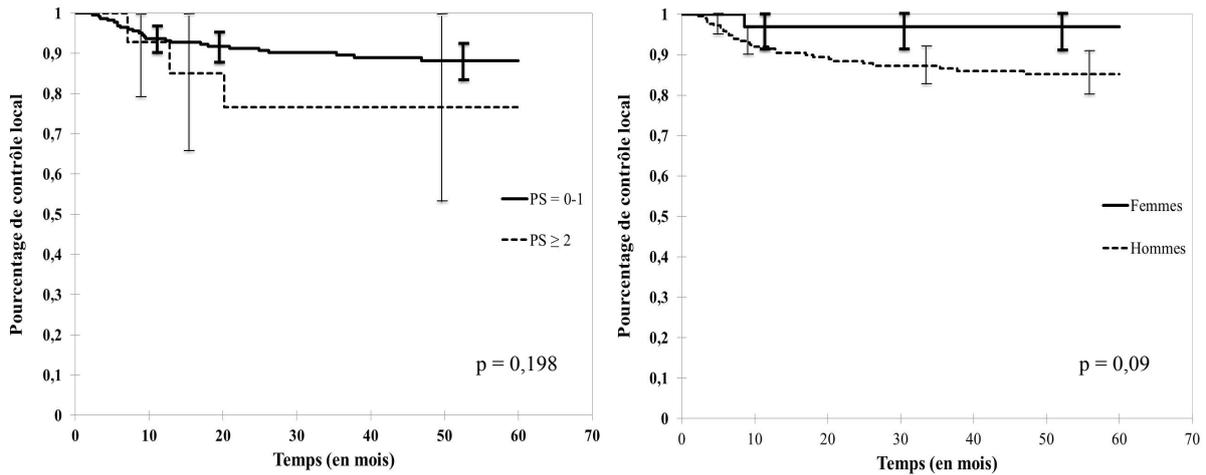
	n	N	Contrôle locorégional à 5 ans (%)	p value (log-rank)
<b>Sexe</b>				
Homme	223		85%	0,09
Femme	35	258	97%	
<b>Age au diagnostic</b>				
< 65 ans	118		89%	0,455
Entre 65 et 80 ans	111		84%	
> 80 ans	29	258	87%	
<b>Exposition au tabac</b>				
Oui	149		87%	0,734
Non	49	198	85%	
<b>Intoxication tabagique</b>				
< 20 paquets-années	71		71%	0,468
≥ 20 paquets-années	12	83	84%	
<b>Intoxication éthylique</b>				
Oui	42		89%	0,568
Non	148	190	84%	
<b>Performans Status</b>				
0-1	232		88%	0,198
≥ 2	15	247	77%	
<b>Comorbidité significative</b>				
Oui	129		88%	0,525
Non	129	258	86%	
<b>Antécédent de cancer ORL</b>				
Oui	13		76%	0,255
Non	241	254	85%	
<b>Epluchage de corde vocale</b>				
Oui	54		90%	0,515
Non	204	258	86%	
<b>Chirurgie laser</b>				
Oui	19		79%	0,186
Non	239	258	88%	
<b>Cordectomie</b>				
Oui	11		73%	0,092
Non	247	258	87%	
<b>Laryngectomie partielle</b>				
Oui	3		100%	0,512
Non	255	258	87%	
<b>Lésion précancéreuse</b>				
Oui	131		89%	0,403
Non	87	218	85%	
<b>Invasion :</b>				
In situ	32		97%	0,099
Invasif	95	127	84%	

**Tableau 19. Résumés des analyses statistiques pour la survie sans rechute locorégionale à 5 ans (partie 2)**

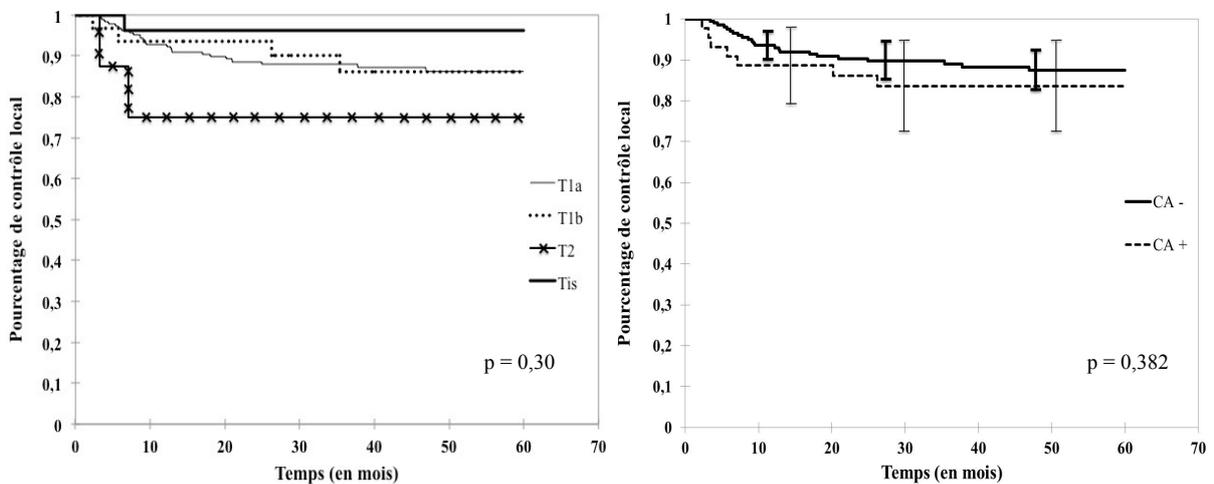
	n	N	Contrôle locorégional à 5 ans (%)	p value (log-rank)
<b>Différentiation</b>				
Bien	43		88%	0,252
Peu et modéré	89	132	77%	
<b>Commissure antérieure envahie</b>				
Oui	45		84%	0,382
Non	213	258	88%	
<b>Stade</b>				
Tis	28		96%	0,300
T1a	189		86%	
T1b	33		86%	
T2	8	258	75%	
<b>Centres</b>				
Le Mans	121		87%	0,028
Nantes	75		90%	
Tours	55		87%	
Orléans	7	258	46%	
<b>Délai de traitement</b>				
≤ 56 jours	164		86%	0,733
> 56 jours	84	248	85%	
<b>Techniques</b>				
2D	31		86%	0,864
3D	223	254	87%	
<b>Durée totale de traitement</b>				
≤ 50 jours	172		86%	0,915
> 50 jours	79	251	87%	
<b>Dose totale</b>				
≤ 60 Gy	14		100%	0,385
61 to 66 Gy	149		85%	
67 to 70 Gy	76	239	86%	
<b>Energies les plus utilisées</b>				
1,25 MV	27		80%	0,434
4 MV	55		92%	
6 MV	99		89%	
8 MV	58	239	82%	
<b>Taille de champs</b>				
≤ 35 cm <sup>2</sup>	129		87%	0,914
> 35 cm <sup>2</sup>	111	240	87%	
<b>Machines</b>				
Appareil au cobalt	28		80%	0,323
Accélérateur linéaire	225	253	87%	
<b>Utilisation de corticoïdes</b>				
Oui	81		83%	0,124
Non	174	255	89%	

### III-5-1-1b Courbes de pourcentage de contrôle locorégional à 5 ans

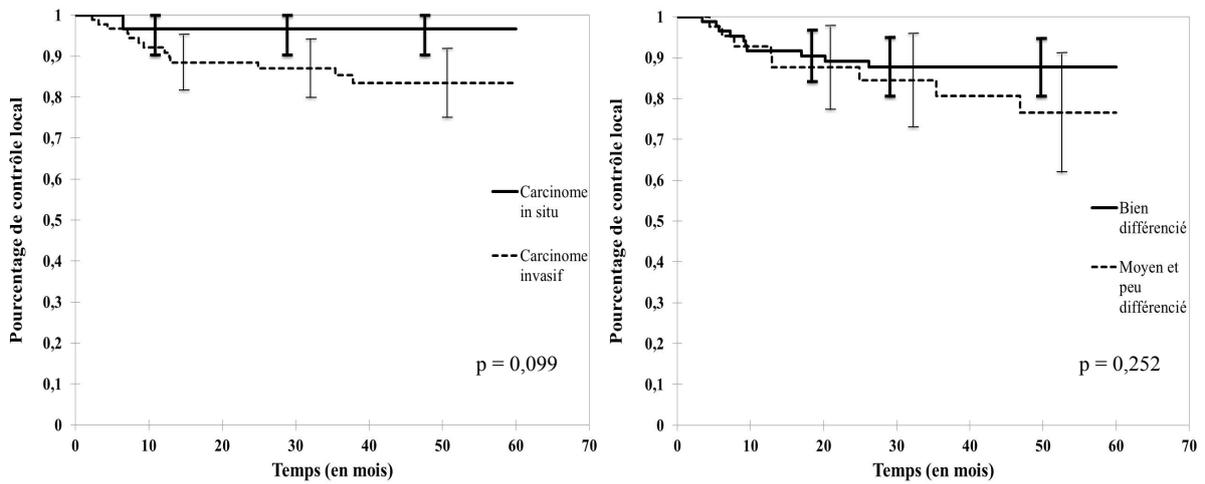
Les courbes de comparaison d'intérêts pour l'analyse des facteurs pronostiques pour le contrôle locorégional à 5 ans sont représentées dans les figures 41 à 50.



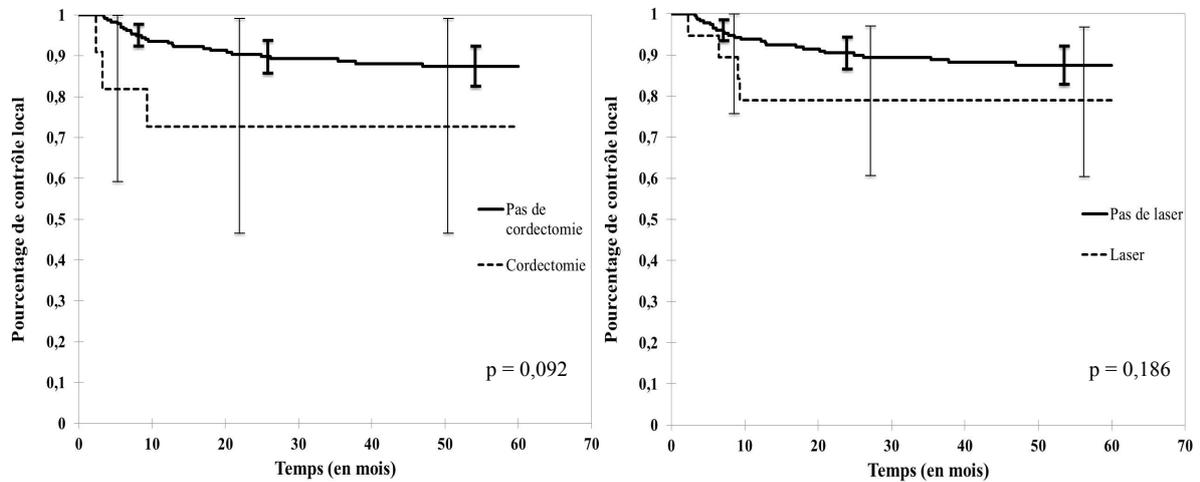
**Figure 41 et 42. Courbes de pourcentage de contrôle locorégional avec leurs intervalles de confiance à 95% : A gauche : selon le Performans Status / A droite : selon le sexe**



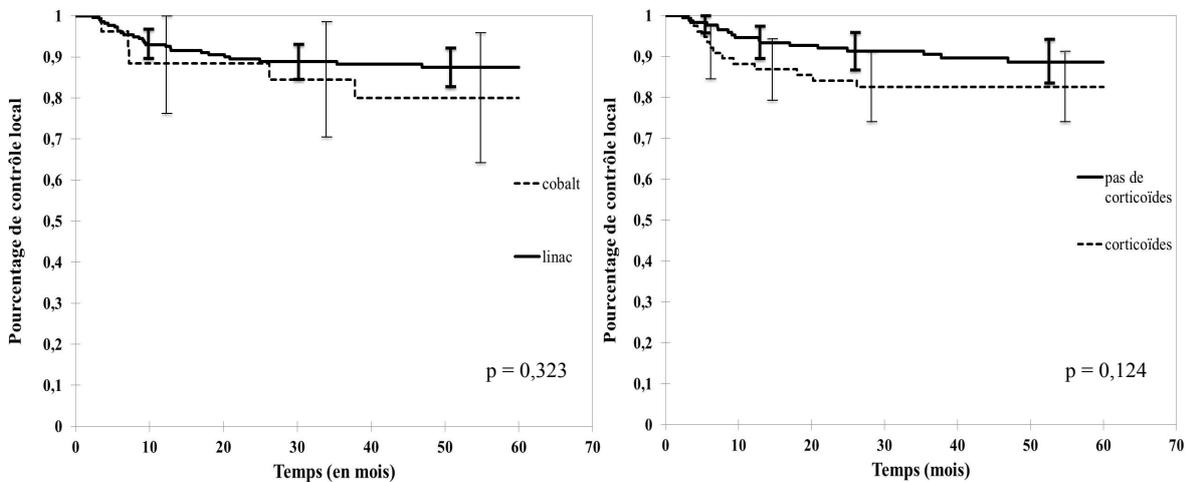
**Figure 43 et 44. Courbes de pourcentage de contrôle locorégional : A gauche : selon la classification TNM / A droite : selon l'invasion de la commissure antérieure, avec son intervalle de confiance à 95%**



**Figure 45 et 46. Courbes de pourcentage de contrôle locorégional avec leurs intervalles de confiance à 95% : A gauche : selon l'invasion / A droite : selon la différenciation**



**Figure 47 et 48. Courbes de pourcentage de contrôle locorégional avec leurs intervalles de confiance à 95% : A gauche : selon la cordectomie dans les 9 mois précédents la radiothérapie / A droite : selon la chirurgie au laser dans les 9 mois précédents la radiothérapie**



**Figure 49 et 50. Courbes de pourcentage de contrôle locorégional avec leurs intervalles de confiance à 95% : A gauche : selon la machine de traitement / A droite : selon l'utilisation de corticoïde pendant le traitement**

### III-5-2 Survie globale à 5 ans

Les données concernant l'analyse statistique pour les facteurs influençant la survie globale sont résumées dans le tableau 20 (parties 1 et 2).

**Tableau 20. Résumé des analyses statistiques pour la survie globale à 5 ans (partie 1)**

	Survie à 5 ans (%)	p value ( <i>Chi-2</i> ou test de Fisher)
Age		
< 65 ans	79%	<b><u>0,0485</u></b>
≥ 65 ans	63%	
Sexe		
Femme	80%	0,4334
Homme	70%	
Comorbidité significative		
Oui	57%	<b><u>0,001</u></b>
Non	82%	
Antécédent de cancer ORL		
Oui	70%	> 0,9999
Non	71%	
Exposition au tabac		
Oui	77%	0,4665
Non	68%	
Intoxication tabagique		
< 20 paquets-années	67%	> 0,9999
≥ 20 paquets-années	58%	
Intoxication éthylique		
Oui	62%	0,418
Non	73%	
Performans Status		
0-1	74%	<b><u>0,0162</u></b>
≥ 2	33%	
Invasion :		
In situ	57%	0,2729
Invasif	71%	
Différentiation		
Bien	73%	0,7737
Peu et modéré	68%	
Lésion précancéreuse		
Oui	63%	0,0683 (significatif à p = 0,1)
Non	80%	
Commissure antérieure envahie		
Oui	59%	0,1165
Non	74%	

**Tableau 20. Résumé des analyses statistiques pour la survie globale à 5 ans (partie 2)**

	Survie à 5 ans (%)	p value ( <i>Chi-2</i> ou test de Fisher)
Stade		
Tis	61%	0,7067
T1a	73%	
T1b	70%	
T2	60%	
Epluchage de corde vocale		
Oui	76%	0,5359
Non	69%	
Chirurgie laser		
Oui	62%	0,5246
Non	72%	
Cordectomie		
Oui	71%	> 0,9999
Non	71%	
Délai de traitement		
≤ 56 jours	73%	0,5495
> 56 jours	67%	
Techniques		
2D	86%	0,1899
3D	70%	
Durée totale de traitement		
≤50 jours	70%	0,8434
> 50 jours	73%	
Dose totale		
≤ 60 Gy	67%	0,5408
61 to 66 Gy	74%	
67 to 70 Gy	65%	
Energies les plus utilisées		
1,25 MV	81%	0,4575
4 MV	79%	
6 MV	65%	
8 MV	70%	
Taille de champs		
≤ 35 cm <sup>2</sup>	73%	0,8461
> 35 cm <sup>2</sup>	70%	
Machines		
Appareil au cobalt	81%	0,3124
Accélérateur linéaire	69%	
Utilisation de corticoïdes		
Oui	76%	0,5553
Non	71%	
Cancer secondaire ORL		
Oui	66%	0,7096
Non	73%	
Cancer secondaire		
Oui	68%	0,6752
Non	72%	

## III-6 Toxicités

### III-6-1 Aiguës

Il n'y a pas eu de décès toxique en cours de radiothérapie.

L'utilisation de corticoïde pendant ou au décours immédiat du traitement était de 31,4% (81 patients / 258). L'utilisation d'antalgique de pallier III en cours de radiothérapie était de 5,8% (15 patients / 258). Il y avait pour deux patients (0,8%) une pose de sonde nasogastrique d'alimentation pendant le traitement pour dysphagie de grade 3.

Il y avait une nécrose laryngée post-radique au décours immédiat de la radiothérapie, d'évolution favorable sous antibiotiques et corticoïdes pour un patient.

Il n'y avait pas de trachéotomie pendant ou au décours immédiat du traitement.

Le reste des toxicités aiguës est résumé pour l'ensemble de la population dans le tableau 21 et par centre dans le tableau 22.

**Tableau 21. Résumé des grades de toxicité aiguë au cours de la radiothérapie selon les grades CTCAE V4.0**

	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1-2</b>	<b>Grade 3-4</b>
Dysphonie (%)	75/259 (29%)	164/259 (63,3%)	20/259 (7,7%)
Dysphagie (%)	133/259 (51,4%)	119/259 (45,9%)	7/259 (2,7%)
Inflammation du larynx (%)	18/255 (7,1%)	200/255 (78,4%)	37/255 (14,5%)
Radiodermite (%)	104/259 (40,2%)	146/259 (56,4%)	9/259 (3,5%)
Toux (%)	218/259 (84,2%)	39/259 (15,1%)	2/259 (0,8%)
Hyposialie (%)	246/259 (95%)	13/259 (5%)	0/259
Dyspnée (%)	253/259 (97,7%)	6/259 (2,3%)	0/259
Fistule laryngée (%)	259/259 (100%)	0/259	0/259
Laryngospasme (%)	259/259 (100%)	0/259	0/259
Obstruction laryngée (%)	259/259 (100%)	0/259	0/259
Hémorragie laryngée (%)	259/259 (100%)	0/259	0/259

**Tableau 22. Répartition des grades de toxicité aiguë au cours de la radiothérapie par centre selon les grades CTCAE V4.0**

	Nantes	Le Mans	Orléans	Tours
Dysphonie				
Grade 1-2	36/77	81/120	6/7	40/55
Grade 3-4	1/77	16/120	0/7	3/55
Dysphagie				
Grade 1-2	14/77	65/120	5/7	34/55
Grade 3-4	0/77	5/120	0/7	1/55
Inflammation du larynx				
Grade 1-2	52/75	96/118	6/7	46/55
Grade 3-4	14/75	20/118	0/7	3/55
Radiodermite				
Grade 1-2	54/77	50/120	7/7	35/55
Grade 3-4	3/77	6/120	0/7	0/55
Toux				
Grade 1-2	11/77	15/120	2/7	10/55
Grade 3-4	0/77	2/120	0/7	0/55
Hyposialie				
Grade 1-2	3/77	6/120	0/7	4/55
Grade 3-4	0/77	0/120	0/7	0/55
Dyspnée				
Grade 1-2	1/77	3/120	0/7	2/55
Grade 3-4	0/77	0/120	0/7	0/55

### III-6-2 Chroniques

Les dysphonies de grades 1-2 étaient reportées dans les dossiers en moyenne jusqu'à 38 mois après la radiothérapie (avec une médiane de 24 mois). Les dysphonies de grade 3, pour huit patients, apparaissaient en moyenne 54 mois après traitement avec minimum de 7,5 mois, un maximum de 193 mois et une médiane de 25,8 mois.

Il y avait une trachéotomie pour dysphonie et dyspnée invalidante chez un patient insuffisant respiratoire chronique suite à une BPCO et deux trachéotomies pour sténoses laryngées sur paralysie des cordes vocales. Le délai moyen de trachéotomie était de 80.1 mois avec minimum de 24.5 mois et un maximum de 125 mois.

Il y avait dans le suivi, l'apparition de cinq hypothyroïdies post-radique (5/233 soit 2,15% des patients suivis).

Le délai d'apparition moyen était de 18 mois avec un minimum de 10 mois, un maximum de 28 mois et une médiane de 20 mois.

Il y avait dans le suivi l'apparition de quatre AVC (4/240 soit 1,67% des patients suivis) au décours de la radiothérapie (deux dans le centre du Mans, un dans le centre d'Orléans et un dans le centre de Tours) avec un délai moyen de 59 mois (minimum de 27 mois, maximum de 104 mois et une médiane de 52 mois). Un patient n'avait pas d'antécédents, un autre était obèse avec des antécédents cardiologiques, le troisième avait une sténose carotidienne connue, le dernier avait une sténose carotidienne connue et avait déjà fait des AVC.

Il a été diagnostiqué une sténose carotidienne, 104 mois au décours de la radiothérapie de manière concomitante d'un AVC ischémique.

Il n'y avait pas d'utilisation de sonde nasogastrique d'alimentation au long cours.

Il n'y avait pas de dysfonction des aryténoïdes de rapportée.

Il n'y avait pas de laryngectomie totale pour chondronécrose laryngée ou d'œdème avec dyspnée.

Les toxicités chroniques sont résumées pour l'ensemble de la population dans le tableau 23 et par centre dans le tableau 24.

**Tableau 23. Résumé des grades de toxicité chronique après la radiothérapie selon les grades CTCAE V4.0**

	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1-2</b>	<b>Grade 3-4</b>
Dysphonie (%)	119/226 (52,7%)	99/226 (43,8%)	8/226 (3,5%)
Dysphonie à 1 an (%)	166/219 (75,8%)	52/219 (23,7%)	1/219 (0,5%)
Dysphagie (%)	214/227 (94,3%)	12/227 (5,3%)	1/227 (0,4%)
Œdème laryngée (%)	145/224(64,7%)	75/224 (33,5%)	4/224 (1,8%)
Fibrose cervicale (%)	222/234 (94,87%)	12/234 (5,13%)	0/234
Toux (%)	214/231 (92,64%)	17/231 (7,36%)	0/231
Hyposialie (%)	215/231 (93,07%)	16/231 (6,93%)	0/231
Sténose laryngée (%)	226/229 (98,69%)	1/229 (0,44%)	2/229 (0,87%)
Hémorragie laryngée (%)	229/229 (100%)	0/229	0/229

**Tableau 24. Résumé des grades de toxicité chronique après la radiothérapie selon les grades CTCAE V4.0 par centre**

	<b>Nantes</b>	<b>Le Mans</b>	<b>Orléans</b>	<b>Tours</b>
Dysphonie :				
Grade 1-2	29/67	49/106	4/7	19/49
Grade 3-4	2/67	4/106	0/7	2/49
Dysphonie à 1 an :				
Grade 1-2	16/64	23/102	1/5	12/49
Grade 3-4	0/64	1/102	0/5	0/49
Dysphagie :				
Grade 1-2	0/66	9/106	0/6	3/49
Grade 3-4	0/66	1/106	0/6	0/49
Toux :				
Grade 1-2	5/67	10/108	0/7	2/49
Grade 3-4	0/67	0/108	0/7	0/49
Œdème laryngée :				
Grade 1-2	21/66	39/106	1/3	14/49
Grade 3-4	1/66	3/106	0/3	0/49
Hyposialie :				
Grade 1-2	3/67	2/108	1/7	10/49
Grade 3-4	0/67	0/108	0/7	0/49
Fibrose cervicale :				
Grade 1-2	5/67	7/110	0/7	0/50
Grade 3-4	0/67	7/110	0/7	0/50
Sténose laryngée :				
Grade 1-2	0/67	0/106	0/7	1/49
Grade 3-4	1/67	1/106	0/7	0/49

## IV Discussion

### IV-1 Généralités

La prise en charge des tumeurs localisées du plan glottique est toujours en 2016 un sujet pour lequel il n'existe pas d'étude de haut niveau de preuve, notamment en termes de comparaison directe entre la chirurgie et la radiothérapie. La majorité des études sont rétrospectives et les méta-analyses sont faites sur ces séries (avec des populations hétérogènes) exposant les études exploratoires à un certain nombre de biais.

Quant aux études randomisées de phases III récentes comparant la radiothérapie à la chirurgie (Coman et al. en 2003, EaStER et al. en 2006, Abdurehim et al. en 2009) (26) qui ont été mises en place, elles n'ont jamais abouties principalement par la faute d'un défaut de recrutement. La seule réalisée jusqu'à son terme par Ogol'tsova et al. en 1990 (32), compare 3 modalités de traitements (chirurgie, radiothérapie et chimioradiothérapie) sur une population recrutée sur une période de 1979 à 1990 et conclut sur un test statistique à 5% unilatéral à une absence de différence entre la radiothérapie (taux de survie sans rechute à 5 ans de 71,1% pour les T1 et 60,1% pour les T2) et la chirurgie (taux de survie sans rechute à 5 ans de 100% pour les T1 et 78,7% pour les T2).

Notre étude présente bien évidemment un faible niveau de preuve (niveau 4 ou grade C selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé) compte tenu de son caractère rétrospectif (biais multiples, information manquante dans les dossiers, interprétation de certains résultats) et non comparatif avec la chirurgie.

Une des principales faiblesses réside aussi dans le nombre important de cause de décès inconnus, lié à la difficulté pour récupérer cette information en dehors de recueil prospectif (ancienneté notamment de certains dossiers).

Mais compte tenu d'un nombre relativement important de patients pour cette localisation tumorale (la plus grande série rétrospective française), de son caractère multicentrique et du suivi médian (de 50,7 mois pour la survie globale et de 48 mois pour le contrôle locorégional), elle vient renforcer les données des séries de radiothérapie notamment en termes de contrôle local, de survie globale ainsi que de toxicité tardive.

L'analyse des facteurs pronostiques quant à elle est soumise à réserve, mais sera quand même discutée dans cette section.

Par ailleurs, nos résultats restent relativement représentatifs de ce que cela pourrait être si tous les patients avaient été traités par radiothérapie laryngée exclusive. Car dans le centre du Mans (qui représente 46% de la population de l'étude), compte tenu de la particularité de l'activité médicale locale, peu de patients étaient opérés et donc la plupart étaient irradiés.

## **IV-2 Population**

Concernant notre population, celle-ci était globalement comparable à la littérature avec une majorité d'homme à 87% (sex ratio de 6,5 :1). L'âge moyen au diagnostic était de 66 ans, celui-ci peut varier selon les séries entre 61 et 70 ans (tableau 25). La proportion de patients exposés au tabac était de 75% (73,5% dans la série de Spector et al. (33)) et à l'alcool de 22% (58,3% dans la série de Spector et al. (32)).

Les patients étaient majoritairement en bon état général (Performans Status à 0 pour 93.6% d'entre eux).

La répartition de la population dans les quatre centres était inhomogène avec un fort déséquilibre pour le centre d'Orléans qui ne compte que pour sept patients, rendant donc les analyses par centre déséquilibrées et ininterprétables à quatre centres.

L'histologie prédominante était les carcinomes épidermoïdes sans précisions à 90,4%, suivi des carcinomes à cellules fusiformes à 4% et verruqueux à 2,3%. En comparaison avec la série du Centre Médical du Mont Sinai (New York) de 1994 à 2003, il existe quelques variations dans notre série sur les proportions des sous types mineurs de carcinomes (Tableau 1). La moitié des carcinomes de notre étude était invasifs.

La commissure antérieure était envahie dans 18% des cas, ce qui est un peu faible en comparaison avec les séries de Sachse et al. (45%) (34), Sjogren et al. (34%) (35) et Stoeckli et al. (29% dans le groupe radiothérapie mais 16% dans la population totale) (36).

Quatre patients (1,5%) avaient un envahissement de la commissure postérieure.

La plupart des tumeurs étaient classées T1 (85,5%) suivi des tumeurs in situ (11%) et des T2 (3,5%). Dans les séries rétrospectives de taille similaire de Smee et al. (37) et de Khan et al. (38), il existait une proportion plus importante de tumeurs classées T2 (respectivement 27,2% et 38,3%) et une proportion moindre de Tis pour Smee et al. (4,6%).

L'espérance de vie au diagnostic dans notre population était de 12,8 années (IC95 : 10,8-15). A titre de référence, selon les données de 2013 de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques, l'espérance de vie à 66 ans pour les hommes est de 17,7 années et pour les femmes de 21,7 années. L'espérance de vie semblait donc plus faible que celle de la population générale mais beaucoup de patients avaient des comorbidités sévères notamment cardiologiques, pneumologiques, neurologiques, métaboliques et néoplasiques.

Pour le recueil des inducteurs de la carcinogenèse au niveau du larynx, il existe probablement des facteurs favorisants dont il est difficile de recueillir l'exposition et encore plus de la quantifier (par exemple pour l'amiante, le formol, les patients travaillant dans la métallurgie, les fonderies, la menuiserie, les chemins de fer).

### **IV-3 Contrôle local et survie globale**

Les résultats avec 87,2% de contrôle local à 5 ans et 84,5% à 10 ans avec 9,3% de laryngectomie totale de rattrapage sont bons et en accord avec la littérature et notamment vis-à-vis des précédentes séries prospectives et rétrospectives de radiothérapie (35,37–40).

Tout comme nos résultats concernant la survie globale de 77,5% à 5 ans et 63,4% à 10 ans, la survie spécifique de 95% à 5 ans et 91,6% à 10 ans et la survie sans laryngectomie finale de 87,5% (tableau 27).

Les études menées jusqu'à présent avec les méta-analyses de cohortes rétrospectives de Abdurehim et al. (41) ou Feng et al. (42), n'ont pas mis en évidence de différence significative en termes de contrôle local, de survie globale, de survie spécifique entre chirurgie laser et radiothérapie.

Avec la radiothérapie, le taux de préservation laryngée semble de manière non significative, légèrement inférieur par rapport à la chirurgie dans les études rétrospectives de comparaison directe de la radiothérapie versus la chirurgie.

Mais dans la méta-analyse d'Abdurehim et al. (41) en 2012, ce taux apparaît de manière significative en faveur de la chirurgie laser, en particulier après les années 2000 avec un OR à 8,23 (IC95 : 1,16-8,34).

Une sélection d'études comparatives avec la littérature concernant des séries de radiothérapie et/ou de chirurgie est représentée dans le tableau 25.

Les données concernant ces séries pour le taux de contrôle local à 5 ans, la survie globale à 5 ans, le taux de survie spécifique et le taux de préservation laryngé sont résumées dans les tableaux 26 et 27.

Le taux de survie globale après la première rechute dans notre étude était très mauvais avec une médiane de survie globale s'effondrant à 14,5 mois et une survie globale à 5 ans de 14,2%. Les patients qui avaient présentés une première rechute étaient donc de très mauvais pronostic par la suite avec une survie courte.

Il ne nous était pas paru pertinent de mesurer le taux de contrôle local après les traitements de rattrapage dans la mesure où le principal était la laryngectomie totale. Il s'agissait donc majoritairement de l'échec de l'un des principaux objectifs de la radiothérapie qui est de préserver la voix, avec un larynx fonctionnel.

Dans son étude Lyhne et al. (40) montre que le contrôle local ultime après la prise en compte des traitements de rattrapage passe pour les tumeurs T1 de 86% à 94% et pour les tumeurs T2 69% à 83% pour des patients traités entre 1971 et 2011.

Comme dans la publication prospective de Mahler et al. (43), les seconds cancers hors ORL les plus fréquents étaient d'origine pulmonaire.

**Tableau 25. Tableau résumé de la littérature pour des séries concernant la radiothérapie et la chirurgie des tumeurs localisées du plan glottique**

Série	Type d'étude	Age moyen ou médian	Comparaison	Critère de jugement	Résultat
Abdurehim et al. 2011 (41)	Méta-analyse de cohortes rétrospectives	ND	RT contre LS	CL, SG, SS et PL	RT = LS sauf PL : LS>RT
Bron et al. 2001 (44)	Comparaison de cohortes rétrospectives	RT : 64 ans CO : 61 ans	RT contre CO	CL	RT = CO
Cellai et al. 2005 (39)	Série de cas rétrospective	ND	ND	ND	ND
Feng et al. 2011 (42)	Méta-analyse de cohortes rétrospectives	ND	RT contre LS	CL	RT = LS
Hartl et al. 2011 (45)	Données de plusieurs comparaisons de cohortes rétrospectives et de séries de cas	ND	RT contre CO et LS	SG et CL	RT = CO et LS
Higgins et al. 2009 (46)	Méta-analyse de cohortes rétrospectives	ND	RT contre LS	CL	OR = 0,81 (0,51-1,3) en faveur de la RT=> RT = LS
Khan et al. 2012 (38)	Série de cas rétrospective	67 ans (33- 94)	ND	ND	ND
Lyhne et al. 2016 (40)	Cohorte prospective	65,7 ans	ND	CL, SG et PL	ND
Mahler et al. 2010 (43)	Comparaison de cohortes prospectives	66 ans (31- 90)	RT contre LS	CL	RT = LS
Rucci et al. 1991 (47)	Comparaison de cohortes rétrospectives	ND	RT contre CO	CL	RT > CO
Sachse et al. 2009 (34)	Série de cas rétrospective	62 ans	CO contre LS	CL	- CO = LS - CA mauvais pronostic LS = RT
Schrijvers et al. 2009 (48)	Comparaison de cohortes rétrospectives	RT : 67 ans (41- 83) LS : 64 ans (38-83)	RT contre LS	CL	LS = RT
Sjogren et al. Juin 2008 (49)	Comparaison de cohortes rétrospectives	70 ans (33-89)	RT contre LS	SG et CL	- CL et SG : LS = RT - PL : LS > RT
Sjogren et al. Octobre 2008 (35)	Série de cas rétrospective	66 ans (37-91)	ND	ND	ND
Smee et al. 2009 (37)	Série de cas rétrospective	293 ≤ 65 ans 229 > 65 ans	ND	ND	ND
Spector et al. 1999 (33)	Cohorte rétrospectives	61 ans (24- 93)	RT contre CO ou CE	CL	RT = CE ou CO
Stoeckli et al. 2003 (36)	Comparaison de cohortes rétrospectives	63 ans (41- 88)	RT contre LS	CL	LS = RT
Warner et al. 2014 (26)	Méta-analyse (un essai contrôlé randomisé multicentrique : Ogol'tsova et al. (32))	ND	RT contre RT-CT contre chirurgie	CL	Chirurgie > RT si CA ou T2

CA : invasion de la commissure antérieure ; CE : chirurgie endoscopique ; CL : contrôle local ; CO : chirurgie ouverte ; LS : chirurgie laser; ND : pas de données ou données hétérogènes ; PL : préservation laryngée ; RT : radiothérapie ; RT-CT : radio-chimiothérapie ; SG : survie globale ; SS : survie spécifique

**Tableau 26. Tableau comparatif avec la littérature pour la survie globale, la survie spécifique, le taux de contrôle de contrôle local et de préservation laryngé pour les traitements de chirurgie (50, 51)**

Série	Nombre de patient	Stade(s) TNM inclus	Taux de contrôle locorégional	Taux de survie globale	Taux de survie spécifique	Préservation laryngé
Abdurehim et al. 2011	ND	T1 et T2 CA	89%	82%	98%	96%
Bron et al. 2001	CO : 75 Total : 156	T1 et T2 CA	5 ans : 84%	70%	5 ans : 93%	ND
Feng et al. 2011	- 3 ans : LS : 205 Total : 428 - 5 ans : LS : 131 Total : 317	T1 et T2 CA	- 3 ans : 91% - 5 ans : 79%	ND	ND	ND
Hartl et al. 2011	ND	T1 et T2 CA	-LS = T1a : 85-100% T1 et T2 avec CA: 70-95% T2 :66-100% -CO = T1a :90-100% T1 et T2+CA: 86-98% T2 : 69-96%	ND	ND	T1 avec CA (CO + LS + RT) : 75-98%
Mahler et al. 2010	LS : 188 Total : 351	T1a	3 ans : 92,6%	3 ans :87,7%	98%	3 ans : 99,5%
Rucci et al. 1991	CO : 123 Total : 182	T1 et T2 CA	-74% -CA pure : 76.5%	ND	84%	
Sachse et al. 2009	CO : 68 LS : 51 Total : 119	T1 et T2 CA	-CO à 3 et 5 ans : 86% -LS à 5 ans : 70%	5 ans : -CO : 89% -LS : 86%	5 ans : -CO : 93% -LS : 86%	-CO : pT1a : 93% et pT2 : 80% -LS : pT1a : 94%
Schrijvers et al. 2009	LS : 49 Total : 100	T1a	5 ans : 71%	5 ans : 89%	5 ans : 100%	95%
Sjogren et al. Juin 2008	LS : 109 Total : 181	T1	5 ans : 90%	ND	ND	100%
Spector et al. 1999	CE : 61 CO : 404 Total : 659	T1	5 ans : 77%	5 ans : 84%	5 ans : 95%	90%
Stoekli et al. 2003	LS : 65 Total : 140	T1 et T2 CA	2 et 5 ans : -T1 : 86% -T2 : 89%	5 ans : -T1 : 85% -T2 : 83%	5 ans : -T1 : 96% -T2 : 83%	-T1 : 96 % -T2 : 89%
Warner et al. 2014	Chirurgie : 76 Total : 269	T1 et T2 CA	5 ans : - T1 : 100% - T2 : 78,7%	5 ans : - T1 : 100% - T2 : 97,4%	ND	ND

CA : invasion de la commissure antérieure ; CE : chirurgie endoscopique ; CL : contrôle local ; CO : chirurgie ouverte ; LS : chirurgie laser ; ND : pas de données ou données hétérogènes ; SG : survie globale

**Tableau 27. Tableau comparatif avec la littérature pour la survie globale, la survie spécifique, le taux de contrôle de contrôle local et de préservation laryngé pour les traitements de radiothérapie (50, 51)**

Série	Nombre de patient	Stade(s) TNM inclus	Taux de contrôle locorégional	Taux de survie globale	Taux de survie spécifique	Préservation laryngé
Abdurehim et al. 2011	ND	T1 et T2 CA	88%	78%	96,5%	88%
Bron et al. 2001 (44)	RT : 81 Total : 156	T1 et T2 CA	5 ans : 77%	77%	5 ans : 93%	ND
Cellai et al. 2005	Total : 831	T1	5 ans : 84%	5 ans : 77% -T1a : 84% -T1b : 81%	5 ans : 95%	87%
Feng et al. 2011	- 3 ans : RT : 223 Total : 428 - 5 ans : RT : 186 Total : 317	T1 et T2 CA	-3 ans : 88% -5 ans : 78%	ND	ND	ND
Hartl et al. 2011	ND	T1 et T2 CA	-T1a : 84-95% -T1 : 43-91% -T1/T2 : 58-74% -T2 : 50 à 85%	ND	ND	ND
Khan et al. 2012	Total : 141	T1 et T2 CA	5 ans : -T1a : 94% -T1b : 83% -T2a : 87% -T2b : 65%	5 ans : 76,8%	5 ans : 95,9%	86%
Mahler et al. 2010	RT : 163 Total : 351	T1a	3 ans : 90%	3 ans : 81.1%	97,2%	3 ans : 93.3%
Lyhne et al. 2016	T1 : 2721 T2 : 1369 Total : 4090	T1 et T2	5 ans : T1 : 85 % T2 : 68%	5 ans : T1 : 74% T2 : 62%	ND	5 ans : T1 : 67% T2 : 49%
Rucci et al. 1991	RT : 59 Total : 182	T1 et T2 CA	86% CA pur : 82%	ND	97,5%	ND
Schrijvers et al. 2009	RT : 51 Total : 100	T1a	5 ans : 73%	5 ans : 91%	5 ans : 98%	77%
Sjogren et al. 2008	RT : 72 Total : 181	T1	5 ans : 79%	ND	ND	86%
Sjogren et al. Octobre 2008	Total : 316	T1 CA	5 ans : 86% 10 ans : 84 %	5 ans : 80% 10 ans : 59%	5 et 10 ans : 97%	89%
Smee et al. 2009	Total : 522	T1 et T2 CA	-Tis + T1 + T2 : 91,6% -Tis : 87,5% -T1 : 94,7% -T2 : 84,5%	ND	-Tis + T1 + T2 : 91% -Tis : 87,5% -T1 : 94,7% -T2 : 82,4%	90%
Spector et al. 1999	RT : 194 Total : 659	T1	5 ans : -BD : 78% -HD : 89%	5 ans : -BD : 72% -HD : 83%	5 ans : -BD : 92% -HD : 95%	89%
Stoeckli et al. 2003	RT : 75 Total : 140	T1 et T2 CA	2 et 5 ans : -T1 : 85% -T2 : 67%	5 ans : -T1 : 88% -T2 : 78%	5 ans : -T1 : 93% -T2 : 93%	-T1 : 82 % -T2 : 77%
Warner et al. 2014	RT : 129 RT-CT : 64 Total : 269	T1 et T2 CA	5 ans : -T1 : 71,1% -T2 : 60,1%	5 ans : -T1 : 91,7% -T2 : 88,8%	ND	ND

BD : basse dose (55-65 Gy) ; CA : invasion de la commissure antérieure ; CL : contrôle local ; CO : chirurgie ouverte ; HD : haute dose (65-70 Gy) ; ND : pas de données ou données hétérogènes ; RT : radiothérapie ; RT-CT : radio-chimiothérapie ; SG : survie globale

## IV-4 Analyses exploratoires

Les données volumiques (GTV, CTV et PTV) sont rapportées à titre indicatif dans les tableaux 12 et 13 mais les analyses exploratoires les prenant en compte n'ont pas été réalisées compte tenu du manque de données.

Pour le seul facteur pronostic significatif pour le contrôle local à 5 ans, concernant le centre de traitement, celui-ci est bien sur ininterprétable compte tenu du faible effectif du centre concerné et n'était donc pas retenu comme un facteur pronostic défavorable. L'analyse comparative entre les trois autres centres est non significative (test du log-rank avec  $p = 0,924$ ).

Dans la grande série prospective du DAHANCA de 2016 (40), pour l'ensemble de leur population de cancer du larynx glottique (tous stades confondus), les facteurs influençant négativement le contrôle tumoral sont : le sexe masculin, le faible degré de différenciation, la taille tumorale importante, les stades avancés, la présence d'adénopathie, et les hautes classifications « T » de la TNM.

Quant aux facteurs influençant négativement la survie globale à 5 ans de manière significative (l'âge  $\geq 65$  ans, la présence de comorbidités significative et le Performans Status  $\geq 2$ ) ceux-ci sont totalement indépendants des caractéristiques tumorales ou du traitement de radiothérapie. Vernat et al. (52) retrouve dans son étude française rétrospective de 2007 ces 3 mêmes critères (avec pour l'âge une limite fixée à 70 ans) et avec en plus dans les critères influençant négativement la survie : le sexe masculin ( $p = 0.047$ ) et l'alcoolisme chronique ( $p = 0.0233$ ) Au seuil de risque 10%, les femmes ont un meilleur taux de contrôle local à 5 ans ( $p = 0,09$ ) que les hommes (97 % pour les femmes contre 85% pour les hommes) sans différence significative au seuil de risque 5% pour le contrôle local ou en termes de survie globale à 5 ans. D'autres études ne montrent pas non plus d'impact significatif au seuil de risque 5% du sexe dans le taux de contrôle local (35, 37, 38).

La survie globale n'était pas impactée par la survenue ultérieure de seconds cancers dans notre étude (ORL et hors ORL).

La prise de corticoïdes pendant ou au décours immédiat du traitement semblait, de manière non significative ( $p = 0,124$ ), influencer négativement le contrôle local à 5 ans mais pas la survie globale à 5 ans. Il n'existe pas pour ce point de données de comparaison dans la littérature. Par ailleurs aucunes données à ce jour ne permettent de prévaloir d'un tel effet sur l'efficacité de la radiothérapie en association avec une corticothérapie.

Concernant les patients prétraités avant la radiothérapie par une chirurgie avec du laser, la réalisation d'épluchage de corde vocale, la réalisation d'une cordectomie ou d'une laryngectomie partielle, il semblait que de manière non significative, ces paramètres influençaient négativement le contrôle local à 5 ans (mais sans effet sur la survie globale). Il n'existe pas de données de références pour comparer ces résultats.

Il pourrait exister un biais de recrutement avec des patients présentant des maladies déjà multi-traités (épluchage itératif) ou présentant des néoplasies plus agressives ou plus étendues, en échec d'une première ligne de traitement chirurgical (cordectomie et laryngectomie partielle).

Dans sa série, Lyhne et al. (40) montre un impact significativement négatif (hazard ratio à 3) de la chirurgie pour les tumeurs classées T1.

La présence de lésions précancéreuses était significativement associée, au seuil de risque 10%, à une moins bonne survie globale à 5 ans (63% contre 80%). Sjogren et al. (35) discute de ce facteur comme pronostic défavorable mais pour le contrôle local ( $p = 0,07$ ) et non pour la survie globale. Elle retrouve un risque relatif de rechute locale de 3 (IC95% : 1,2-7,2) dans la population présentant ce type de lésions.

Les patients ayant des carcinomes invasifs avaient un contrôle local à 5 ans moins bon que ceux ayant des carcinomes in situ (97% contre 84%) et de manière significative au seuil de risque 10% ( $p = 0,099$ ).

Nous avons retrouvé des taux de contrôles locorégionaux à 5 ans en fonction de la classification TNM en accord avec les groupes pronostiques, sans différence significative entre les différents groupes. Avec pour les tumeurs classées Tis un taux de 96%, un taux de 86% pour les tumeurs classées T1a et T1b et pour les T2 un taux moins bon avec 75% de contrôle local à 5 ans, sans différence significative ( $p = 0,3$ ).

Smee et al. (37) rapporte un taux de contrôle local pour les Tis seuls de 87,5%, Hartl et al. (45) dans sa revue de la littérature de 2011 rapporte pour la radiothérapie des taux de contrôles locaux pour les T1a de 84 à 95%, pour les T1 de 43 à 91% et pour les T1/T2 de 58 à 85%. Lyhne et al. (40) retrouve des taux de contrôle locorégionaux pour les tumeurs de stade I de 85% et pour les stades II de 68%

Concernant les limites à la classification TNM, elles se situent pour les carcinomes in situ bilatéraux, pouvant être classés comme Tis ou T1b. Par prudence il serait préférable de les classer T1b, notamment car il existe un risque de sous-estimation de l'invasion du chorion comme la pièce anatomopathologique est souvent une biopsie et non une corde vocale entière. Ce reclassement TNM par contre n'entraîne pas d'impact thérapeutique mais le groupe pronostic diffère légèrement en passant du stade 0 au I.

La classification TNM ne prend pas non plus en compte l'invasion de la commissure antérieure comme un facteur de mauvais pronostic alors que beaucoup d'études le montre (34, 39, 43, 53, 54). Le référentiel Oncocentre 2012, propose d'ailleurs de considérer les tumeurs envahissantes la commissure antérieure comme des T4.

Compte tenu de l'absence de prise en compte de ce facteur pronostic dans la TNM, Rucci et al. a proposé en 1996 une nouvelle classification TNM incluant la commissure antérieure (55). Mais cette proposition n'a pas donné de suite dans la pratique courante.

L'envahissement de la commissure antérieure n'était pas un facteur pronostic péjoratif dans notre étude pour le contrôle local ou la survie globale, tout comme dans d'autres séries (34, 55-57).

La taille tumorale est aussi un paramètre non pris en compte dans la classification TNM, pourtant la dernière publication de 2016 du DAHANCA (40) montre pour les tumeurs T1 et T2 du plan glottique (en analyse multivariée) que plus la taille est élevée, moins le contrôle local est bon. Cette notion est aussi retrouvée dans l'étude de Reddy et al. (59) avec la notion de tumeur « bulky » responsable d'une diminution du contrôle local tumoral.

D'un point de vue chirurgical, certaines équipes ne considèrent pas cet envahissement comme une contre-indication à une résection par voie endoscopique (60) alors que pour d'autres cela contre indique une cordectomie endoscopique au laser (61). Le traitement de référence pour les tumeurs envahissant la commissure antérieure, pour les patients éligibles, est la laryngectomie partielle par voie externe selon les référentiels Oncopal 2006 et Oncocentre 2012.

Sur les quatre patients qui avaient la commissure postérieure envahie, deux avaient rechutés localement. Ce qui confirme que cette extension de la néoplasie est très probablement un facteur de mauvais pronostic, bien qu'aucune analyse statistique n'ait été réalisée (compte tenu du faible nombre d'événements). La radiothérapie ne doit donc rester qu'une option dans cette situation d'extension postérieure du cancer (référentiel Oncocentre 2012).

La notion de volume tumoral est aussi un facteur pronostique important (38, 50, 60, 61) mais qui n'a pas pu être mesuré dans notre étude, car cette notion n'était pas notifiée dans les dossiers étudiés.

Notre groupe « dose totale  $\leq 60$  Gy » (contenant un patient ayant reçu 55 Gy et treize patients 60 Gy sur quatorze) présentait paradoxalement un meilleur pronostic, de manière non significative en analyse uni-variée ( $p = 0,385$ ) en comparaison au groupe « dose totale entre 61 et 66 Gy » et au groupe « dose totale entre 67 et 70 Gy » (dont les courbes de ces deux derniers étaient comparables).

Le groupe « dose totale  $\leq 60$  Gy » ne contenait pas de patients de meilleur pronostic par rapport aux deux autres : l'âge moyen était de 65 ans, sept patients avaient des comorbidités significatives, deux tumeurs étaient classées T2, neuf tumeurs étaient invasives, il y avait trois atteintes de la commissure antérieure, le délai de prise en charge moyen était de 77 jours et la durée du traitement était de 42 jours.

Certaines études montrent un impact significatif favorable de la dose totale : Le et al. (56) montre que la dose totale  $> 65$  Gy est pronostic pour les tumeurs T2 ; Cellai et al. (39) pour les tumeurs T1 et une dose  $> 65$  Gy.

Dans son étude en 1999, Spector et al. (33) a retrouvé une influence significative ( $p = 0,02$ ) de la dose totale sur le contrôle local (groupe faible dose « 50-65 Gy » : 78% et groupe haute dose « 60-72 Gy » : 89%) ainsi que sur le taux de préservation laryngé (groupe faible dose : 72% contre groupe haute dose : 93%). Mais il existe plusieurs réserves à cette conclusion : les groupes étaient traités sur des périodes de temps différentes, le groupe faible dose étaient traités par du cobalt-60 ou des photons de 4MV, à raison de 1,5 à 1,8 Gy/fraction, par des champs de 5 x 5 cm, alors que le groupe haute dose était traité par des photons de 4 ou 6 MV, à raison de 2 à 2,25 Gy/fraction, par des champs de 5 x 5 cm ou de 6 x 6 cm.

Devant cette hétérogénéité de traitement, il est difficile de conclure au seul effet de la dose pour l'amélioration du contrôle local dans cette étude.

Dans notre étude, ce facteur d'amélioration du contrôle local en diminuant la dose était donc probablement liée au hasard, compte tenu de la faiblesse de l'effectif, mais peut aussi faire discuter la notion d'importance de la dose totale car d'autres études ne montrent pas d'influence de la dose totale (34, 38, 53, 62).

Ce point pourrait être appuyé par la notion de sortie du champ en cours du traitement du larynx due à la déglutition et du probable sous traitement engendré : la déglutition durant en moyenne une seconde, se produisant deux à trois fois par minute, provoquant une ascension du larynx de deux à trois cm vers le haut. Soit une potentielle perte finale de 2 à 3 Gy au niveau du plan glottique sur un traitement de 60 Gy en comptant un temps d'irradiation moyen de deux minutes.

La dernière étude de 2016 de Lyhne et al. (40) sur plus de 4000 patients montre un effet positif de l'augmentation de dose dans le groupe « 66-68 Gy » pour le contrôle locorégional des tumeurs T1 et T2 contre les groupes « 60 Gy », « 62 Gy » et « 64 Gy » en 5 fractions de 2 Gy par semaine. Mais cet effet positif n'est significatif qu'avec un étalement accéléré de six fractions de 2 Gy par semaine. Le hazard ratio est à 0,5 pour les T1 et 0,7 pour le T2, en comparaison au groupe « 66-68 Gy » traité avec 5 séances de 2 Gy par semaine.

Les protocoles split course « 58-70 Gy » et faible-dose à 52 Gy en 13 fractions présentent eux un moins bon taux de contrôle locorégional pour les tumeurs T2, par rapport au groupe « 66-68 Gy » traité avec 5 séances de 2 Gy par semaine.

Et dans cette même étude les protocoles de chimioradiothérapie n'apportent pas de bénéfice pour le contrôle local pour les tumeurs de stades localisés.

Il n'a pas été fait de différence pour nos traitements en termes de dose par fraction, étant donné que nos limites du normofractionnement avaient été fixées entre 1,8 Gy/fraction et 2,25 Gy/fraction. Il n'a donc pas été possible de regarder l'effet de ce paramètre dans notre analyse.

Néanmoins, dans la littérature Yamazaki et al. (57), en 2006 montre dans une étude randomisée prospective que le fractionnement de 2,25 Gy/fraction est supérieur dans le contrôle local versus un bras standard « 2 Gy/fraction », respectivement de 92% et de 77%. Cette étude était stratifiée sur la taille de la lésion avec dans le bras « 2,25 Gy/fraction » pour les petites lésions une dose de 56,25 Gy en 25 fractions et les lésions incluant plus de 2/3 de la corde vocale une dose de 63 Gy en 28 fractions ; Dans le bras « 2 Gy/fraction », la dose totale pour les petites lésions était de 60 Gy en 30 fractions et pour les plus grosses lésions la dose était de 66 Gy en 33 fraction. Le profil de toxicité était comparable quel que soit les bras.

Yu et al. (64) retrouve aussi cette notion d'augmentation du taux de contrôle local avec des doses au-delà de 2 Gy par fraction sans augmentation de la toxicité. Mais là aussi la littérature est controversée sur ce point de discussion (24, 35).

Dans notre étude, de manière non significative en analyse univariée ( $p = 0,121$ ), il semblait y avoir un moins bon contrôle local à 5 ans pour les énergies photoniques faibles de 1,25MV (80%) et plus forte de 8MV (82%) contre les énergies des photons de 4MV (92%) et de 6MV (89%). Le rationnel dosimétrique de cette observation pourrait être que compte tenu du petit volume de traitement, le pic de libération maximum de l'énergie du faisceau serait soit trop avant (photons de 1,25MV) ou trop après le volume cible (photons de 8MV) alors que pour les énergies « moyennes » de photon de 4 et de 6MV, celui-ci se déposerait au bon endroit du volume cible.

Le débat dans la littérature est lui aussi ouvert concernant l'énergie de traitement avec des études qui pour certaines montre une efficacité moindre de la radiothérapie avec des photons de 1,25MV contre des photons de 6MV (39), d'autres avec des photons de 8-10MV contre un groupe avec les photons du cobalt-60 et les photons de 4MV (65).

Cependant la plupart des études ne montre pas de différence entre les photons du cobalt-60 et les photons de 2-4MV (66, 67).

Au vu de ces résultats, de ceux de notre étude, de la disparition du parc des machines de traitement au cobalt de radiothérapie en France et comme le propose Celai et al. (39), il semble souhaitable de traiter les patients atteints de tumeur localisée du plan glottique avec des photons de 4 à 6MV.

Concernant la taille de champs, des résultats contradictoires sont aussi rapportés dans la littérature (68). Un essai contrôlé randomisé a comparé la taille de champ de 5 x 5 cm contre 6 x 6 cm avec des photons de 4MV (69) et n'a pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes. Notre série ne retrouve pas non plus d'effet de la taille des champs (avec une limite fixée à 35 cm<sup>2</sup>).

Le délai de prise en charge (dont la limite était fixée à 2 mois après le diagnostic) et la durée de traitement (dont la limite était fixée à 50 jours) n'affectaient pas dans notre étude ni le contrôle local ni la survie globale à 5 ans.

Le QT et al. (56) montre que le temps total de traitement a un impact significatif sur le contrôle local des lésions classées T2 mais non significatif pour les tumeurs T1.

D'autres études montrent un impact négatif de l'allongement du temps total de traitement (58, 62, 67).

Paradoxalement une étude de Johansen et al. (70) opposant un bras de radiothérapie conventionnelle contre un bras en « split course » (avec une pause de 3 semaines) ne montre pas de différence de contrôle local (mais plus de toxicité tardive dans le bras « split course »).

Concernant les techniques modernes d'irradiation, l'avantage de l'IMRT se situe dans une meilleure conformation de l'irradiation au volume cible tout en limitant la dose aux carotides. Toutefois cette technique n'apparaît pas supérieure à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle dans l'irradiation localisée du larynx (71,72) étant donné la situation antérieure dans la région cervicale) et irradie de manière non nécessaire la moelle épinière cervicale et des aires ganglionnaires cervicales. Cette technique n'apporte pas non plus d'avantage quant à la question de la sortie hors du champ d'irradiation du larynx lors de la déglutition. De plus, du fait de la diffusion des faibles doses, cela peut rendre une ré-irradiation cervicale plus complexe.

Avec l'IMRT le contrôle local serait a priori similaire avec la technique standard de traitement (73).

A ce jour aucune étude n'a mis en évidence un sur-risque du taux de complications cliniques (sténose carotidienne, AIT, AVC) de la radiothérapie en « boîte laryngée », l'utilisation en routine de l'IMRT ne paraît donc pas pertinente (et actuellement par ailleurs non recommandée, en dehors d'essai).

Néanmoins, la question soulevée avec cette technique pour diminuer la dose aux carotides devrait faire rechercher de manière plus systématique, avec un écho-doppler des troncs supra-aortiques, les complications carotidiennes probablement sous-estimées à ce jour (le diagnostic ne se faisant seulement qu'au décours de complication).

Dans ce sens, il existe dans les dernières recommandations officielles de 2015, de suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures, une indication à réaliser un écho-doppler carotidien au moindre signe clinique (15).

## IV-5 Toxicités

Notre série ne retrouvait pas de décès toxique ou de complications nécessitant une laryngectomie totale (de type chondronécrose ou d'œdème laryngé avec dyspnée), et retrouvait seulement deux sténoses laryngées et une dysphonie de grade 3 avec dyspnée qui avaient nécessité un traitement par trachéotomie.

Le taux de complication chronique de grade 3-4 restait par ailleurs faible, le plus élevé étant de 3,5% pour la dysphonie (Tableau 23).

Khan et al. (38) retrouve dans sa série pour les complications chroniques, sans distinction de grade, 18,4% d'œdème avec un patient (0,7%) ayant nécessité une trachéotomie, 6,4% de dysphagie et un patient ayant nécessité une alimentation par sonde nasogastrique au long cours.

Quant à Smee et al. (37), sa série de 522 patients retrouve quatre nécroses laryngées traitées par laryngectomies totales, une nécrose de l'œsophage et de nombreux œdèmes laryngés chroniques.

Concernant les hypothyroïdies attribuées au traitement de radiothérapie, Sjogren et al. (35) rapporte trois cas sur 316 patients traités soit 1% de sa population suivie et dans notre population le taux était de 2,15%.

En population générale, l'hypothyroïdie touche de 0,4 à 2% des patients (74) avec une prévalence des formes patentes de 4 à 8%. Les taux retrouvés diffèrent donc peu des taux retrouvés de cette affection en pratique courante.

Nos taux de complications étaient donc dans la moyenne des séries de radiothérapie publiées (44,52).

Le taux d'AVC de 1,67% était faible dans notre étude pour les patients suivis, au vu du risque vasculaire élevé de notre population. Mais ce taux était probablement sous-estimé car un événement vasculaire de cette importance peut conduire au décès ou à une dégradation de l'état général conduisant à une perte de suivi.

Cet événement n'est pas rapporté dans les autres séries de la littérature.

## **IV-6 Qualité de la voix**

La qualité de la voix était difficilement interprétable car peu de patients avaient des tests vocaux qui pouvaient être comparés dans le temps.

Le taux de dysphonie à un an, était le critère retenu par la Cochrane Collaboration pour l'évaluation de la dysphonie, était dans notre série de 23,7% pour les grades 1-2 et de 0,5% pour les grades 3-4. La moitié des patients dysphoniques (avec des grades de 1 à 2) voyait leur symptomatologie s'améliorer au bout de deux ans, bien que celle-ci en pratique pouvait être fluctuante au décours du suivi.

Nos données ne nous permettent cependant pas de nous comparer à la littérature publiée.

Les études sur ce point sont de nouveau discordantes, certaines montrent que la qualité de la voix est meilleure avec la radiothérapie versus la chirurgie (25, 75), alors que d'autres montrent que la qualité de la voix est similaire quel que soit le traitement (40, 76).

## **IV-7 Coût**

Il n'avait pas été fait d'analyse de coût pour notre étude.

La méta-analyse de Higgins et al. (46) de 2011 portant sur les coûts de traitement montre un avantage à ce niveau pour la chirurgie au laser CO2 (coût de traitement de 2407,32 dollars américain par cas) contre la radiothérapie (coût de traitement de 4828,79 dollars américain par cas).

Goor et al. (77) a montré dans son étude néerlandaise de 2007 sur la prise en charge des T1a glottique, que le coût total moyen du traitement par radiothérapie est de 8322 euros et par corpectomie endoscopique de 4434 euros, en incluant le coût des possibles récurrences.

Vernat et al. (52) dans son étude française de 2013 montre un coût moins élevé de 3961,10 euros pour l'ensemble du traitement de radiothérapie.

Ridge et al. (68) porte la discussion sur la prise en compte de la distance du patient vis-à-vis du centre de traitement pour décider de la thérapeutique. Dans un pays avec de grands espaces comme les États-Unis, la question peut effectivement faire débat. Mais dans un pays comme la France avec des distances relativement courtes en comparaison, la question paraît perdre un peu de son importance. Mais le traitement de radiothérapie reste bien sûr plus coûteux que la chirurgie en termes de transport compte tenu du nombre de trajets nécessaires.

## V Conclusion

La radiothérapie est donc un traitement qui offre dans les tumeurs du plan glottique de stade I et II de bons résultats tant sur le plan carcinologique que sur la toxicité.

La mise en évidence de facteurs pronostiques n'était pas aisée dans notre étude, compte tenu du manque d'effectif et des biais dus à son caractère rétrospectif.

Un essai contrôlé randomisé comparant la radiothérapie à la chirurgie endoscopique au laser serait donc la meilleure alternative afin de pouvoir décider de la meilleure alternative thérapeutique ou à défaut l'organisation de recueils standardisés et prospectifs de série chirurgicales et de radiothérapie avec un endpoint fonctionnel sur la qualité de la voix.

Actuellement le choix du traitement se base donc sur la volonté de préservation de la qualité de la voix, sur des arguments médico-économiques et principalement sur le choix du patient.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Grades CTCAE V4.0

MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
10044391	Accidents ischémiques transitoires	Déficit neurologique léger confirmé ou non à l'imagerie	Déficit neurologique modéré confirmé ou non à l'imagerie	-	-	-	Trouble caractérisé par un épisode bref (< 24 h) de dysfonction cérébrale d'origine vasculaire sans déficit neurologique persistant.
10081103	Dermite radique	Faible érythème ou desquamation sèche	Erythème modéré à vif ; desquamation suintante en plaques, affectant principalement les plis et replis cutanés ; œdème modéré	Desquamation suintante en plaque, affectant d'autres zones que les plis et replis cutanés ; saignement induit par des traumatismes ou abrasions mineurs	Mise en jeu du pronostic vital ; nécrose cutanée ou ulcération de toute l'épaisseur du derme ; saignement spontané des sites affectés ; indication de greffe cutanée	Décès	Signe de réaction cutanée inflammatoire survenant après exposition à un niveau de radiations ionisantes suffisant pour obtenir un effet biologique.
10013950	Dysphagie	Symptomatique, alimentation normale	Symptomatique et troubles pour manger / déglutir	Troubles sévères pour manger / déglutir ; nécessitant une sonde de nutrition entérale ou une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par une difficulté à la déglutition.
10013983	Dyspnée	Essoufflement lors d'un effort modéré	Essoufflement lors d'un effort minime ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Essoufflement au repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par une sensation désagréable de difficultés respiratoires.
10065786	Fistule laryngée	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; nécessité d'un drainage par thoracostomie ou d'une prise en charge médicale ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une endoscopie ou une chirurgie (ex : stent ou fermeture)	Mise en jeu du pronostic vital ; intervention chirurgicale requise en urgence (ex : thoracoplastie, drainage ouvert ou thoracotomies itératives)	Décès	Trouble caractérisé par une communication anormale entre le larynx et un autre organe ou site anatomique.
10065759	Hémorragie laryngée	Légère toux ou trace d'hémoptysie ; signes à la laryngoscopie	Symptômes modérés ; nécessitant un traitement médical	Transfusion requise, nécessitant un examen radiologique, endoscopique ou une chirurgie (ex : hémostase)	Atteinte respiratoire mettant en jeu le pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : trachéotomie ou intubation)	Décès	Trouble caractérisé par un saignement du larynx.
10021114	Hypothyroïdie	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; nécessitant un traitement thyroïdien substitutif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par une diminution de la production d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde.
10065880	Inflammation de la muqueuse laryngée	Signes endoscopiques uniquement ; gêne légère sans altération de la prise orale	Gêne modérée ; altération de la prise orale	Douleur sévère ; altération sévère de la prise alimentaire/la déglutition ; nécessitant un traitement médical	Atteinte respiratoire mettant en jeu le pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : trachéotomie ou intubation)	Décès	Trouble caractérisé par une inflammation de la muqueuse du larynx.
10065735	Inflammation du larynx	Léger mal de gorge ; voix rauque	Mal de gorge modéré ; nécessitant un traitement antalgique	Mal de gorge sévère ; nécessité d'une endoscopie	-	-	Trouble caractérisé par une inflammation au niveau du larynx.
10023891	Laryngospasme	-	Épisode transitoire ; ne nécessitant aucun traitement	Épisodes répétés ; nécessitant une prise en charge non-invasive (ex : technique respiratoire, massage)	Épisodes persistants ou sévères associés avec une syncope ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : laryngoscopie, intubation, injection de botox)	Décès	Trouble caractérisé par des contractions musculaires spasmodiques paroxystiques des cordes vocales.
10028130	Mucosite orale	Asymptomatique ou symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement	Douleur modérée ; pas de modification de la prise alimentaire ; nécessitant une modification diététique	Douleur sévère ; interférant avec la prise alimentaire orale	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par une inflammation de la muqueuse buccale.
10023838	Œdème laryngé	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; nécessitant un traitement médical (ex : dexaméthasone, adrénaline, antihistaminiques)	Stridor ; détresse respiratoire ; hospitalisation requise	Atteinte respiratoire mettant en jeu le pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : trachéotomie ou intubation)	Décès	Trouble caractérisé par un gonflement lié à une accumulation excessive de liquide dans le larynx.
10023882	Sténose laryngée	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique (ex : respiration bruyante), mais sans détresse respiratoire ; nécessitant une prise en charge médicale (ex : corticoïdes)	Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; stridor ; nécessitant une endoscopie (ex : stent, laser)	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par un rétrécissement de la voie laryngée.
10011224	Toux	Symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés, nécessitant un traitement médical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par des contractions brutales, souvent répétées, spasmodiques de la cavité thoracique, conduisant à une libération violente d'air des poumons et généralement accompagnés d'un son particulier.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
2. Schultz P. Vocal fold cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2011 Dec;128(6):301–8.
3. Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France: *Eur J Cancer Prev*. 2004 Jun;13(3):165–72.
4. La Vecchia C, Zhang ZF, Altieri A. Alcohol and laryngeal cancer: an update. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2008 Apr;17(2):116–24.
5. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009 Apr;10(4):321–2.
6. Bozdayi G, Kemaloglu Y, Ekinici O, Dogan B, Ilhan MN, Aydil U, et al. Role of human papillomavirus in the clinical and histopathologic features of laryngeal and hypopharyngeal cancers. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale*. 2009 Feb;38(1):119–25.
7. Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens—Part F: Chemical agents and related occupations. *Lancet Oncol*. 2009 Dec;10(12):1143–4.
8. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol*. 2009 May;10(5):453–4.
9. Guerrier B, Remacle A. Pathologie tumorale de la corde vocale. Rapport de la Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou. 2004.
10. Barnes L. Pathology and genetics of head and neck tumours. Vol. 9. IARC; 2005.
11. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2004 Jun;4(6):905–13.
12. Zhuo W-L, Wang Y, Zhuo X-L, Zhu B, Zhu Y, Chen Z-T. Polymorphisms of CYP1A1 and GSTM1 and laryngeal cancer risk: evidence-based meta-analyses. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009 Aug;135(8):1081–90.

13. Aegerter P, Baujat B, Bensadoun JR, Chabolle F, et al. Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares. G1 - Tumeurs malignes primitives des fosses nasales et des sinus. Texte des recommandations [Internet]. [cited 2016 Feb 23]. Available from: <http://refcor.org/files/81/G3-vads-rare-recommandations.pdf>
14. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2005 Feb;14(2):467–75.
15. Pr Barry Béatrix, Dr de Raucourt Dominique, Pr Couloigner Vincent, Dr Tronche Sophie. RECOMMANDATION POUR LA PRATIQUE CLINIQUE : Actualisation de la recommandation de 2005 sur le suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS de l'adulte [Internet]. [cited 2016 Feb 23]. Available from: [file:///C:/Users/a-robert/Downloads/reco\\_suivi\\_post\\_therapeutique\\_carcinomes\\_epidermoides\\_adulte\\_2015%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/a-robert/Downloads/reco_suivi_post_therapeutique_carcinomes_epidermoides_adulte_2015%20(1).pdf)
16. Becker M, Burkhardt K, Dulguerov P, Allal A. Imaging of the larynx and hypopharynx. *Eur J Radiol*. 2008 Jun;66(3):460–79.
17. Lim YJ, Wu H-G, Kwon T-K, Hah JH, Sung M-W, Kim KH, et al. Long-Term Outcome of Definitive Radiotherapy for Early Glottic Cancer: Prognostic Factors and Patterns of Local Failure. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc*. 2015 Oct;47(4):862–70.
18. Ramroth H, Schoeps A, Rudolph E, Dyckhoff G, Plinkert P, Lippert B, et al. Factors predicting survival after diagnosis of laryngeal cancer. *Oral Oncol*. 2011 Dec;47(12):1154–8.
19. Levendag PC, Teguh DN, Keskin-Cambay F, Al-Mamgani A, van Rooij P, Astreinidou E, et al. Single vocal cord irradiation: a competitive treatment strategy in early glottic cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2011 Dec;101(3):415–9.
20. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Apr 1;101(7):498–506.
21. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Mar 1;31(7):845–52.
22. Debelleix C, Pointreau Y, Lafond C, Denis F, Calais G, Bourhis J-H. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : larynx et pharynx. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 Jul;14(4–5):301–6.
23. Brandenburg JH. Laser cordotomy versus radiotherapy: an objective cost analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001 Apr;110(4):312–8.

24. Groome PA, O'Sullivan B, Irish JC, Rothwell DM, Math KS, Bissett RJ, et al. Glottic cancer in Ontario, Canada and the SEER areas of the United States. Do different management philosophies produce different outcome profiles? *J Clin Epidemiol*. 2001 Mar;54(3):301–15.
25. Shah JP, Karnell LH, Hoffman HT, Ariyan S, Brown GS, Fee WE, et al. Patterns of care for cancer of the larynx in the United States. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 May;123(5):475–83.
26. Warner L, Chudasama J, Kelly CG, Loughran S, McKenzie K, Wight R, et al. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD002027.
27. Giovanni A. Prise en charge orthophonique en cancérologie ORL. Groupe de Boeck. 2010.
28. Núñez Batalla F, Caminero Cueva MJ, Señaris González B, Llorente Pendás JL, Gorriz Gil C, López Llamas A, et al. Voice quality after endoscopic laser surgery and radiotherapy for early glottic cancer: objective measurements emphasizing the Voice Handicap Index. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 May;265(5):543–8.
29. Cohen SM, Garrett CG, Dupont WD, Ossoff RH, Courey MS. Voice-related quality of life in T1 glottic cancer: irradiation versus endoscopic excision. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006 Aug;115(8):581–6.
30. Dornfeld K, Simmons JR, Karnell L, Karnell M, Funk G, Yao M, et al. Radiation doses to structures within and adjacent to the larynx are correlated with long-term diet- and speech-related quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jul 1;68(3):750–7.
31. Roh J-L, Kim A-Y, Cho MJ. Xerostomia following radiotherapy of the head and neck affects vocal function. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):3016–23.
32. Ogol'tsova ES, Paches AI, Matiakin EG, Dvoírin VV, Fedotenko SP, Alferov VS, et al. [Comparative evaluation of the effectiveness of radiotherapy, surgery and combined treatment of stage I-II laryngeal cancer (T1-2NoMo) based on the data of a cooperative randomized study]. *Vestn Otorinolaringol*. 1990 Jun;(3):3–7.
33. Spector JG, Sessions DG, Chao KS, Haughey BH, Hanson JM, Simpson JR, et al. Stage I (T1 N0 M0) squamous cell carcinoma of the laryngeal glottis: therapeutic results and voice preservation. *Head Neck*. 1999 Dec;21(8):707–17.
34. Sachse F, Stoll W, Rudack C. Evaluation of treatment results with regard to initial anterior commissure involvement in early glottic carcinoma treated by external partial surgery or transoral laser microresection. *Head Neck*. 2009 Apr;31(4):531–7.

35. Sjögren EV, Wiggenraad RGJ, Cessie SL, Snijder S, Pomp J, Jong RJB de. Outcome of radiotherapy in T1 glottic carcinoma: a population-based study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Oct 7;266(5):735–44.
36. Stoeckli SJ, Schnieper I, Huguenin P, Schmid S. Early glottic carcinoma: treatment according patient's preference? *Head Neck*. 2003 Dec;25(12):1051–6.
37. Smee RI, Meagher NS, Williams JR, Broadley K, Bridger GP. Role of radiotherapy in early glottic carcinoma. *Head Neck*. 2010 Jul;32(7):850–9.
38. Khan MK, Koyfman SA, Hunter GK, Reddy CA, Saxton JP. Definitive radiotherapy for early (T1-T2) glottic squamous cell carcinoma: a 20 year Cleveland Clinic experience. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2012;7:193.
39. 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 Biol Phys*. 2005 Dec 1;63(5):1378–86.
40. Lyhne NM, Johansen J, Kristensen CA, Andersen E, Primdahl H, Andersen LJ, et al. Pattern of failure in 5001 patients treated for glottic squamous cell carcinoma with curative intent - A population based study from the DAHANCA group. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2016 Feb;118(2):257–66.
41. Abdurehim Y, Hua Z, Yasin Y, Xukurhan A, Imam I, Yuqin F. Transoral laser surgery versus radiotherapy: Systematic review and meta-analysis for treatment options of T1a glottic cancer. *Head Neck*. 2012 Jan 1;34(1):23–33.
42. Yan Feng BW. Laser Surgery versus Radiotherapy for T1–T2N0 Glottic Cancer: A Meta-Analysis. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec*. 2011;73(6):336–42.
43. Mahler V, Boysen M, Brøndbo K. Radiotherapy or CO(2) laser surgery as treatment of T(1a) glottic carcinoma? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2010 May;267(5):743–50.
44. Bron LP, Soldati D, Zouhair A, Ozsahin M, Brossard E, Monnier P, et al. Treatment of early stage squamous-cell carcinoma of the glottic larynx: endoscopic surgery or cricohyoidoepiglottopexy versus radiotherapy. *Head Neck*. 2001 Oct;23(10):823–9.
45. 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. *Head Neck*. 2011 Nov;33(11):1638–48.
46. Higgins KM, Shah MD, Ogaick MJ, Enepekides D. Treatment of early-stage glottic cancer: meta-analysis comparison of laser excision versus radiotherapy. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale*. 2009 Dec;38(6):603–12.

47. Rucci L, Gallo O, Fini-Storchi O. Glottic cancer involving anterior commissure: surgery vs radiotherapy. *Head Neck*. 1991 Oct;13(5):403–10.
48. Schrijvers ML, van Riel EL, Langendijk JA, Dijkers FG, Schuurin E, van der Wal JE, et al. Higher laryngeal preservation rate after CO<sub>2</sub> laser surgery compared with radiotherapy in T1a glottic laryngeal carcinoma. *Head Neck*. 2009 Jun;31(6):759–64.
49. Sjögren EV, Langeveld TPM, Baatenburg de Jong RJ. Clinical outcome of T1 glottic carcinoma since the introduction of endoscopic CO<sub>2</sub> laser surgery as treatment option. *Head Neck*. 2008 Sep;30(9):1167–74.
50. Yoo J, Lacchetti C, Hammond JA, Gilbert RW, Head and Neck Cancer Disease Site Group. Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) compared with radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol Tor Ont*. 2013 Apr;20(2):e132–5.
51. Canis M, Ihler F, Martin A, Matthias C, Steiner W. Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: review of 404 cases. *Head Neck*. 2015 Jun;37(6):889–95.
52. Vernat SS, Pozet A, Bontemps P, Mercier M, Bosset J-F. Étude rétrospective de patients traités pour un carcinome des cordes vocales par irradiation exclusive. *Cancer/Radiothérapie*. 2007 Nov;11(6-7):407.
53. Marshak G, Brenner B, Shvero J, Shapira J, Ophir D, Hochman I, et al. Prognostic factors for local control of early glottic cancer: the Rabin Medical Center retrospective study on 207 patients. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 1999 Mar 15;43(5):1009–13.
54. Jin J, Liao Z, Gao L, Huang X, Xu G. Analysis of prognostic factors for T1N0M0 glottic cancer treated with definitive radiotherapy alone: experience of the cancer hospital of Peking Union Medical College and the Chinese Academy Of Medical Sciences. *Int J Radiat Oncol*. 2002 Oct 1;54(2):471–8.
55. Rucci L, Gammarota L, Gallo O. Carcinoma of the anterior commissure of the larynx: II. Proposal of a new staging system. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996 May;105(5):391–6.
56. Le QT, Fu KK, Kroll S, Ryu JK, Quivey JM, Meyler TS, et al. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Aug 1;39(1):115–26.
57. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, Koizumi M, Chatani M. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): Results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol*. 2006 Jan 1;64(1):77–82.
58. van der Voet JC, Keus RB, Hart AA, Hilgers FJ, Bartelink H. The impact of treatment time and smoking on local control and complications in T1 glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Sep 1;42(2):247–55.

59. Reddy SP, Hong RL, Nagda S, Emami B. Effect of Tumor Bulk on Local Control and Survival of Patients With T1 Glottic Cancer: A 30-Year Experience. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Dec 1;69(5):1389–94.
60. Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H, Bradley P, Chevalier D, Djukic V, et al. Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2007 May;264(5):499–504.
61. *La chirurgie conservatrice des cancers du larynx et du pharynx*. Paris, France: Amplifon; 2005. 168 p.
62. Mendenhall WM, Mancuso AA, Hinerman RW, Malyapa RS, Werning JW, Amdur RJ, et al. Multidisciplinary management of laryngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(2 Suppl):S12–4.
63. Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T, Teshima T, Inoue T. Radiation therapy for early glottic carcinoma: indication for the wedge filter. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al*. 1993 Nov;169(11):655–9.
64. Yu E, Shenouda G, Beaudet MP, Black MJ. Impact of radiation therapy fraction size on local control of early glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Feb 1;37(3):587–91.
65. Izuno I, Sone S, Oguchi M, Kiyono K, Takei K. Treatment of early vocal cord carcinoma with 60Co gamma rays, 8/10 MV x-rays, or 4 MV x-rays--are the results different? *Acta Oncol Stockh Swed*. 1990;29(5):637–9.
66. Dinshaw KA, Sharma V, Agarwal JP, Ghosh S, Havaldar R. Radiation therapy in T1-T2 glottic carcinoma: influence of various treatment parameters on local control/complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Oct 1;48(3):723–35.
67. Groome PA, O’Sullivan B, Mackillop WJ, Jackson LD, Schulze K, Irish JC, et al. Compromised local control due to treatment interruptions and late treatment breaks in early glottic cancer: Population-based outcomes study supporting need for intensified treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 15;64(4):1002–12.
68. Ridge JA, Lawson J, Yom SS, Garg MK, McDonald MW, Quon H, et al. American College of Radiology Appropriateness Criteria(®) treatment of stage I T1 glottic cancer. *Head Neck*. 2014 Jan;36(1):3–8.
69. Teshima T, Chatani M, Inoue T. Radiation therapy for early glottic cancer (T1N0M0): II. Prospective randomized study concerning radiation field. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Jan;18(1):119–23.

70. Johansen LV, Overgaard J, Hjelm-Hansen M, Gadeberg CC. Primary radiotherapy of T1 squamous cell carcinoma of the larynx: analysis of 478 patients treated from 1963 to 1985. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 Jun;18(6):1307–13.
71. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Carotid-Sparing Intensity-Modulated Radiotherapy for Early-Stage Squamous Cell Carcinoma of the True Vocal Cord. *Int J Radiat Oncol.* 2010 Aug 1;77(5):1380–5.
72. Rosenthal DI, Fuller CD, Barker JL, Mason B, Garcia JA, Lewin JS, et al. Simple carotid-sparing intensity-modulated radiotherapy technique and preliminary experience for T1-2 glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jun 1;77(2):455–61.
73. Zumsteg ZS, Riaz N, Jaffery S, Hu M, Gelblum D, Zhou Y, et al. Carotid sparing intensity-modulated radiation therapy achieves comparable locoregional control to conventional radiotherapy in T1-2N0 laryngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 2015 Jul;51(7):716–23.
74. Wemeau JL. Hypothyroïdie de l'adulte. *Rev Prat Monogr.* :423–6.
75. Dinapoli N, Parrilla C, Galli J, Autorino R, Miccichè F, Bussu F, et al. Multidisciplinary approach in the treatment of T1 glottic cancer. The role of patient preference in a homogenous patient population. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al.* 2010 Nov;186(11):607–13.
76. Peeters AJGE, van Gogh CDL, Goor KM, Verdonck-de Leeuw IM, Langendijk JA, Mahieu HF. Health status and voice outcome after treatment for T1a glottic carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2004 Nov;261(10):534–40.
77. Goor KM, Peeters AJGE, Mahieu HF, Langendijk JA, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM, et al. Cordectomy by CO2 laser or radiotherapy for small T1a glottic carcinomas: costs, local control, survival, quality of life, and voice quality. *Head Neck.* 2007 Feb;29(2):128–36.

Vu Le Directeur de Thèse

Vu le Doyen  
de la Faculté de Médecine de  
Tours



Académie d'Orléans –Tours

Université François-Rabelais

**Faculté de Médecine de TOURS**

***ROBERT Aurélien***

**Thèse n°**

128 pages – 27 tableaux – 50 figures

**Résumé**

**Titre :** Tumeurs limitées des cordes vocales, T1-T2N0, traitées par radiothérapie externe exclusive : série de cas rétrospective multicentrique de 258 patients.

**Introduction :** L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité à 5 ans de la radiothérapie exclusive laryngée sans irradiation prophylactique ganglionnaire des cancers localisés du plan glottique. Une analyse des facteurs de risque d'échecs et de la toxicité a également été conduite.

**Patients et méthodes :** Nous avons étudiés rétrospectivement 258 patients avec des carcinomes T1-T2N0 dans 4 centres Français de l'Ouest (Nantes, Orléans, Le Mans et Tours) irradiés sur la période d'avril 1987 à mars 2015 en incluant les patients prétraités (épluchage, laser, cordectomie chirurgicale, laryngectomie partielle, chimiothérapie d'induction). Les toxicités ont été analysées selon la classification CTCAE v4.0.

**Résultats :** Avec un suivi médian de 50 mois, il restait 40% de la population à 5 ans. L'âge médian était de 67 ans avec 87% d'hommes ; 90% avaient un carcinome épidermoïde et 85,5% une tumeur classée T1. La dose moyenne délivrée était de 66Gy, dans 99% des cas normofractionnée (1,8-2,25 Gy/fraction). A 5 ans, la survie globale était de 77,5% (IC95%: 71,4-83,5), le contrôle local était de 86,8% (IC95%: 82,3-91,3), le taux de survie spécifique était de 95% (IC95%: 92,2-97,9), le taux final de survie sans laryngectomie était de 87,5% (IC95% : 82,2-92,9). Aucun facteur pronostic n'a été mis en évidence pour le contrôle local à 5 ans. Pour la survie globale à 5 ans l'âge au diagnostic, la présence de comorbidités significatives et le Performans Status étaient des facteurs pronostics significatifs. La plupart des toxicités étaient de grade 1 et 2. La toxicité aigüe de grade 3 était de 15,5% pour la laryngite radique, de 3,5% pour la radio-épithélite et de 7,7% pour la dysphonie. La toxicité chronique de grade 3 était de 3,5% pour la dysphonie et il y avait 2 sténoses trachéales traitées par trachéotomie.

**Conclusion :** La radiothérapie est donc un traitement qui offre dans les tumeurs du plan glottique de stade I et II de bons résultats tant sur le plan carcinologique que sur le plan de la toxicité.

**Mots clés :** Cancer glottique, corde vocale, T1T2N0, radiothérapie localisée.

**Jury :**

**Président de Jury :** **Monsieur le Professeur Gilles CALAIS**  
**Membres du jury :** **Monsieur le Professeur Claude LINASSIER**  
**Monsieur le Professeur Sylvain MORINIERE**  
**Monsieur le Docteur Yoann POINTREAU**  
**Madame le Docteur Mélanie FESNEAU**  
**Monsieur le Docteur Etienne BARDET**

**Date de la soutenance :** le 30 Mai 2016