



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2017

Thèse N° 166/17

# LES ASPECTS ÉVOLUTIFS DU CANCER DU LARYNX ( à propos de 94 cas )

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/07/2017

PAR

M. KRITE Omar

Né le 24 Avril 1990 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer - Larynx - Survie - Complications

JURY

M. OUDIDI ABDELLATIF..... PRESIDENT  
Professeur d'Oto-rhino-laryngologie

M. EL MAZGHI SI ABDERRAHMAN..... RAPPORTEUR  
Professeur agrégé de Radiothérapie

M. LABIB SMAEL..... }  
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation

Mme. ARIFI SAMIA..... } JUGES  
Professeur agrégé de Biologie cellulaire

# SOMMAIRE

---

INTRODUCTION .....	3
CHAPITRE I : ETUDE DE NOTRE SERIE .....	5
I. Patients et méthodes .....	6
II. Résultats .....	7
A. Données épidémiologiques .....	7
B. Données cliniques .....	11
C. Examens complémentaires .....	13
D. Bilan d'extension .....	14
E. Bilan pré-thérapeutique.....	16
F. Classification.....	17
G. Données thérapeutiques .....	18
H. Données évolutives .....	22
CHAPITRE II : DISCUSSION .....	34
I. Epidémiologie .....	35
II. Etude clinique .....	38
III. Exploration du larynx .....	41
IV. Bilan radiologique .....	42
V. Etude histologique .....	46
VI. Classification et stadification .....	47
VII. Prise en charge thérapeutique .....	49
VIII. Surveillance et Pronostic .....	64
IX. Qualité de vie.....	75
CONCLUSION .....	77
RESUMES .....	79
ANNEXES .....	86
BIBLIOGRAPHIE .....	98

---

# INTRODUCTION

Le cancer du larynx est de plus en plus fréquent dans notre contexte marocain et pose un véritable problème socio-économique. Il est intimement lié au tabac et ne cesse de ronger la population active de notre communauté.

Son traitement dépend du stade évolutif de la tumeur et pose le défi de la conservation laryngée. Ce traitement oscille entre une chirurgie d'amputation très agressive et une chimio-radiothérapie encore prometteuse, sans omettre la place de la prévention comme volet thérapeutique certain.

Le pronostic de cette pathologie dépend de plusieurs facteurs dont le diagnostic précoce et le traitement adapté restent les plus déterminants.

Pour approcher cette maladie, nous allons consulter 94 dossiers de malades suivis pour cancer du larynx au service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès entre janvier 2012 et décembre 2014 et surtout concentrer notre travail sur l'étude des profils évolutifs de ces patients, tout en traçant les principales étapes épidémiocliniques de ces malades.

Notre travail va également s'intéresser à une exposition d'une revue de la littérature récente tout en comparant nos données à ceux rapportés dans la littérature.

**ETUDE**  
**DE NOTRE SERIE**

## I. Patients et méthodes :

### A- Patients :

Cette étude rétrospective porte sur 94 patients atteints d'un carcinome épidermoïde du larynx, suivis entre janvier 2012 et décembre 2014 au service de radiothérapie du CHU HASSAN II de Fès.

Nous avons utilisé comme source d'information le registre du service de radiothérapie du CHU Fès, qui nous a permis l'accès à la liste des patients ayant été suivis pour cancer du larynx.

Ont été inclus dans notre travail, les malades colligés au service entre 2012 et 2014 pour cancer du larynx, et dont le dossier est exploitable, avec une preuve histologique.

A été exclu de notre étude, tout patient pris en charge en dehors du dit intervalle, ayant un dossier incomplet, ou ne présentant pas de preuve histologique.

### B- Méthodes :

Une fiche d'exploitation, a été élaborée et comporte plusieurs paramètres visant à recueillir le maximum d'informations sur le patient, sa pathologie et son évolution. (Annexe 1)

A travers notre travail, nous avons étudié les résultats fonctionnels après chirurgie et/ou radiothérapie ainsi que les aspects évolutifs chez nos malades. On a également mis le point sur l'étude des récurrences, seconds cancers, métastases et de la survie ainsi que d'autres paramètres pouvant les influencer (âge, le siège tumoral, stade TNM).

## II – Résultats :

### A- Données épidémiologiques :

#### 1- Fréquence :

Durant les 3 années de notre étude, nous avons remarqué que le recrutement annuel des cancers laryngés dans le service est sensiblement variable. En effet, la fréquence la plus élevée a été notée en 2014 (37 cas), la plus basse en 2013 (25 cas).

Ce nombre de malades est loin de représenter la réalité étant donné qu'un pourcentage important de malades consulte en dehors de nos formations. A cela s'ajoute la population des zones reculées qui se heurtent à la barrière financière compromettant leur accès aux soins.

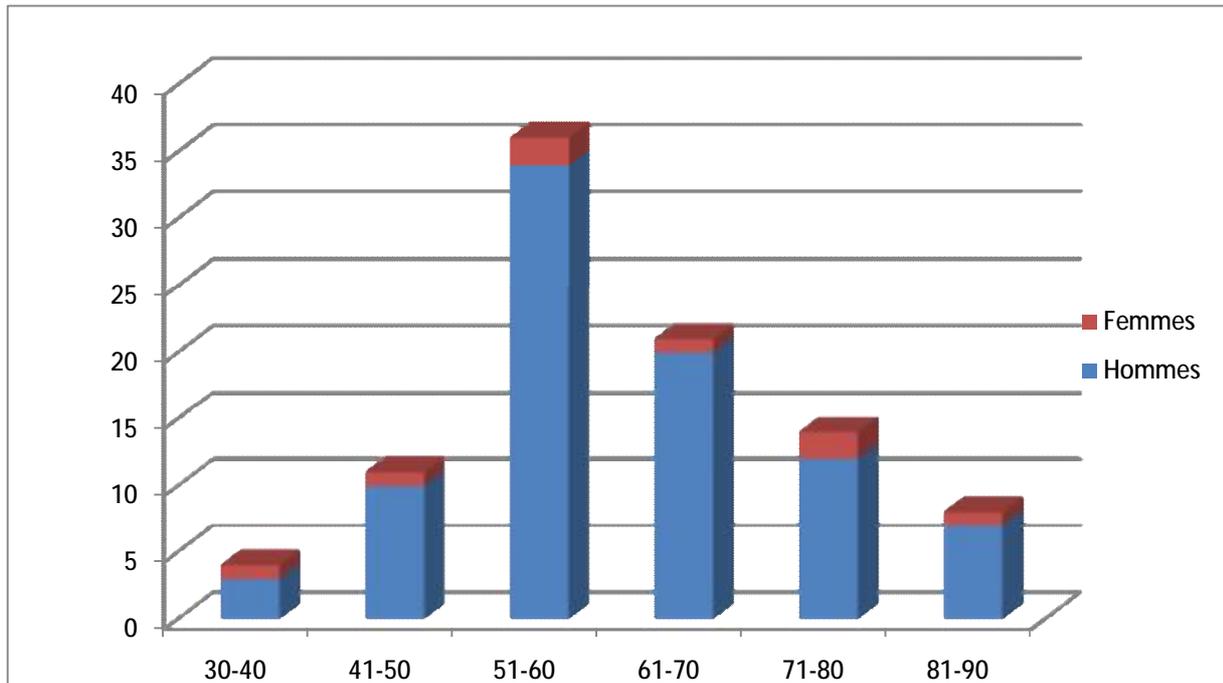
#### 2- Sexe :

Une nette prédominance masculine caractérise notre série ; 86 hommes (91.5%) pour 8 femmes.

#### 3- Age :

L'âge moyen de nos patients est de 48 ans avec des extrêmes allant de 32 à 90 ans.

La cinquième et la sixième décennie sont les tranches d'âge les plus représentées.



Histogramme 1 : Répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe.

#### 4- Facteurs de risques :

##### 4.1- L'intoxication tabagique :

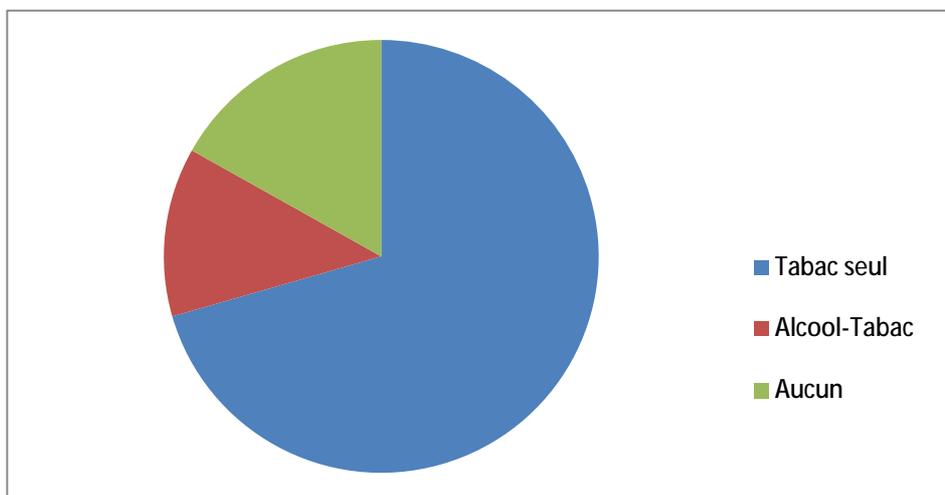
Soixante-dix-neuf de nos patients sont des tabagiques chroniques (84%) à raison moyenne d'un paquet/jour pendant 20 ans. Le tabac industriel noir est le mode de consommation principal.

##### 4.2- L'intoxication alcoolique :

Soixante-seize de nos patients ne rapportent aucune notion de consommation d'alcool soit 80%. Alors que 12 déclarent une consommation occasionnelle (12.8%), cinq étaient éthyliques chroniques (5.32%).

L'association du tabagisme à l'alcool est notée chez 17 de nos patients (18%).

Par ailleurs 15 de nos patients (16%) ne déclarent aucune consommation de tabac ou d'alcool.



Histogramme 2 : Répartition des patients selon les facteurs de risque.

5- Tares associées :

- Deux de nos malades présentaient une hypertension artérielle sous antihypertenseurs.
- Un seul patient connu diabétique était sous antidiabétiques oraux, 2 autres étaient sous insuline.
- 3 patients étaient suivis pour des cardiopathies : un patient pour une cardiopathie ischémique, un deuxième pour une cardiomyopathie dilatée et sténose de l'IVA, et la pathologie cardiaque du troisième n'étant pas documentée.
- 3 patients déclarent un antécédent de tuberculose pulmonaire dite guérie, et 1 patient rapporte un antécédent de tuberculose ganglionnaire.
- Un patient souffre d'une schizophrénie et est sous neuroleptiques.
- Un patient présentait une silicose.
- 3 patients ont rapporté des antécédents néoplasiques dans notre série (côlon, prostate et pavillon de l'oreille) (4%).

**B- Données cliniques :****1- Délai de consultation :**

Le délai moyen de consultation dans notre série est de 14 mois avec des extrêmes allant de 2 mois à 36 mois, par conséquent le diagnostic est souvent posé tardivement et à un stade avancé.

**2- Motifs de consultation et symptomatologie clinique :**

76 de nos malades ont consulté au stade de dysphonie (81%) alors que la dyspnée concernait 61 de nos patients (65%).

Chez 37 patients (39%) une trachéotomie de sauvetage était nécessaire vu le tableau de détresse respiratoire.

32 de nos patients (34%) ont présenté une dysphagie associée ou non à une dysphonie et à une dyspnée.

Tableau 1 : principaux signes cliniques retrouvés chez nos patients

SIGNES CLINIQUES	NOMBRE DE PATIENTS	%
Dysphonie	76	81%
Dyspnée	61	65%
Dysphagie	32	34%
ADP cervicales	28	29.8%
Altération de l'état général	16	17%
Douleurs cervicales	3	3.2%
Toux	4	4.25%
Hémoptysie	2	2%
Hypersialorrhée	2	2%
Odynophagie	2	2%
Otalgie	2	2%

### 3- Exploration Laryngée :

#### 3.1- La laryngoscopie indirecte et ou nasofibroscopie :

Réalisée chez 31 patients, a permis de détecter un processus lésionnel dans tous les cas (lésion ulcéro-bourgeonnante, épaissement, ulcération) :

- Immobilité des cordes vocales: 10 patients
- Mobilité diminuée: 12 patients
- Mobilité conservée: 9 patients

Ces données ont été confirmées par la laryngoscopie directe.

#### 3.2- laryngoscopie directe :

Elle a été réalisée chez tous nos malades et nous a permis de les répartir en fonction du siège et de l'extension des lésions :

Tableau 2 : répartition des malades selon la localisation de la tumeur.

Localisation de la tumeur	Nombres de malades	%
Etage glottique	14	14.9%
Etage glotto-sus-glottique	31	33%
Etage glotto-sous-glottique	11	11.7%
3 étages	38	40.4%

Plus de (85%) de nos malades avaient une extension à 2 ou 3 étages du larynx.

Au terme de la laryngoscopie, tous nos patients ont bénéficié d'une biopsie dont l'étude anatomopathologique a révélé qu'il s'agit d'un carcinome épidermoïde dans 100% des cas.

## C- Examens Complémentaires :

### 1-Tomodensitométrie laryngée :

Elle a été réalisée chez tous nos malades et a permis de mieux préciser l'extension vers les régions difficilement exploitable par l'endoscopie, de classer la tumeur et aussi d'évaluer l'atteinte ganglionnaire, et a été associée à l'exploration de l'étage thoracique chez presque tous les patients.

L'envahissement de la loge HTE a été retrouvé chez 56 patients dont 31 avaient une atteinte glotto-sus glottique à la laryngoscopie directe et 19 avaient une atteinte des trois étages.

La commissure antérieure a été envahie dans 52 cas :

- 36 cas avaient une atteinte glotto-sus glottique à la laryngoscopie directe.
- 10 patients avaient une atteinte des trois étages.
- 6 patients avaient une atteinte glotto-sous glottique.

L'atteinte de l'hémilarynx gauche concernait 42 de nos patients, l'envahissement l'hémilarynx droit a été noté chez 27 patients.

L'extension aux espaces graisseux paralaryngés a été retrouvée chez 32 patients.

Le sinus piriforme a été envahi chez 37 patients.

Le cartilage cricoïde a été atteint chez 16 patients. Quant au cartilage thyroïde, sa lyse a été notée chez 25 de nos patients.

Les replis ary-épiglotiques eux sont atteints chez 22 patients.

Des adénopathies cervicales nécrosées ont été retrouvées chez 10 de nos patients.

L'extension pré-vertébrale a été remarquée chez 5 patients.

La thyroïde a été envahie chez 5 patients.

L'extension a atteint le muscle sterno-cléido-mastoiïdien concerne 4 de nos patients.

## D- Bilan d'extension :

### 1- Radiographie thoracique :

Elle est réalisée de façon systématique dans notre contexte.

Aucun cas de métastase pulmonaire n'a été retrouvé à la radiographie thoracique.

Par ailleurs, un épanchement pleural de faible abondance a été noté chez un patient.

### 2- Echographie abdominale :

Réalisée chez 42 patients sans pour autant avoir présenté de symptomatologie digestive ou abdominale particulière. Son intérêt était d'éliminer une localisation secondaire avant l'initiation d'un protocole thérapeutique.

Elle a montré :

- ✓ Chez 1 patient une lésion hépatique angiomateuse de 16 mm.
- ✓ Un foie dysmorphique chez un autre patient.
- ✓ Un kyste biliaire chez un troisième patient.
- ✓ Une vésicule lithiasique chez 2 de nos patients.

### 3- la tomодensitométrie thoracique :

Elle a été prescrite chez presque tous nos patients pour une exploration plus précise de l'étage thoracique et une extension secondaire ou une anomalie.

Elle a objectivé :

- des micronodules parenchymateux chez 24 patients ayant nécessité une surveillance à long terme de leur évolution.
- Une dilatation de bronches chez 8 patients.

- Des emphysèmes pleuraux chez 3 patients.
- Une métastase pulmonaire avant le début du protocole de radiothérapie chez un patient.

#### 4- la tomodensitométrie abdominale :

A été demandé chez 18 patients chez des patients ayant manifesté une symptomatologie abdominale ou digestive, elle a été parfois préférée à l'échographie abdominale.

Elle a objectivé :

- Un adénocarcinome gastrique chez un patient.
- Un processus tumoral tissulaire du rein gauche.
- Chez un patient, des lésions nodulaires hépatiques.
- Et chez deux de nos patients, un kyste hépatique.

## E- Bilan Pré-thérapeutique:

### 1- Bilan standard :

Tous nos malades ont bénéficié d'un bilan pré-thérapeutique standard:

- Bilan biologique :

(NFS, bilan de fonction rénal (créatinine et clairance, urée)) : ayant révélé chez 3 patients, candidats à une chimiothérapie d'induction, une clairance basse nécessitant un avis néphrologique.

Une thrombopénie à 7000 éléments/mm<sup>3</sup> découverte chez un patient a nécessité le report des cures de chimiothérapie d'induction.

L'ionogramme : n'a révélé aucune anomalie nécessitant un report thérapeutique.

- Exploration cardiaque :

A été demandé chez deux patients ayant été ou sont suivi pour des cardiopathies. La fraction d'éjection chez eux a été de 60% et 68%.

### 2- Explorations fonctionnelles respiratoires :

Elles ont été demandé chez deux patients ayant gardé une détresse respiratoire importante malgré la trachéotomie.

Elle a objectivé un trouble ventilatoire sévère chez l'un, et un trouble ventilatoire obstructif modéré non réversible aux B2 mimétiques chez le deuxième patient.

**F- Classification :**

Selon la classification TNM de l'UICC de 2009, nos malades ont été répartis en :

Tableau 3 : T : classification des malades selon le statut tumoral :

Localisation	Nombre de patients	%
T1	0	0%
T2	9	9,57%
T3	37	39,36%
T4	48	51,06%

Tableau 4 : N : Classification des patients selon le statut ganglionnaire :

Adénopathies	Nombre de malades	%
N0	50	53,19%
N1	13	13,82%
N2	22	23,4%
N3	9	9,57%

M : Métastase à distance : 1 seul cas de métastase pulmonaire avant le début de traitement, 2 cas découverts au cours de la radiothérapie et un cas de métastase hépatique au cours du suivi post thérapeutique.

## G- Données Thérapeutiques :

Dans notre série, 19 patients jugés inopérables ont été adressés directement pour radio chimiothérapie exclusive vu leur stade avancé, l'altération de leur état général, l'extension importante et la découverte d'une métastase.

Par ailleurs, 21 patients ont bénéficié du protocole de préservation d'organe.

Une patiente de 32 ans enceinte de 12 semaines a dû subir une interruption thérapeutique de grossesse avant d'entamer sa radio-chimiothérapie concomitante.

### 1- Chirurgie :

Pour le reste des malades, 49 ont bénéficié d'une laryngectomie totale dont 5 avec thyroïdectomie associée vu l'envahissement des lobes thyroïdiens, et ont été adressés pour une radiothérapie complémentaire. Deux patients ont bénéficié d'une reconstruction avec le muscle grand pectoral.

La laryngectomie partielle a été réservée à 5 de nos patients.

2 patients ont refusé l'intervention chirurgicale.

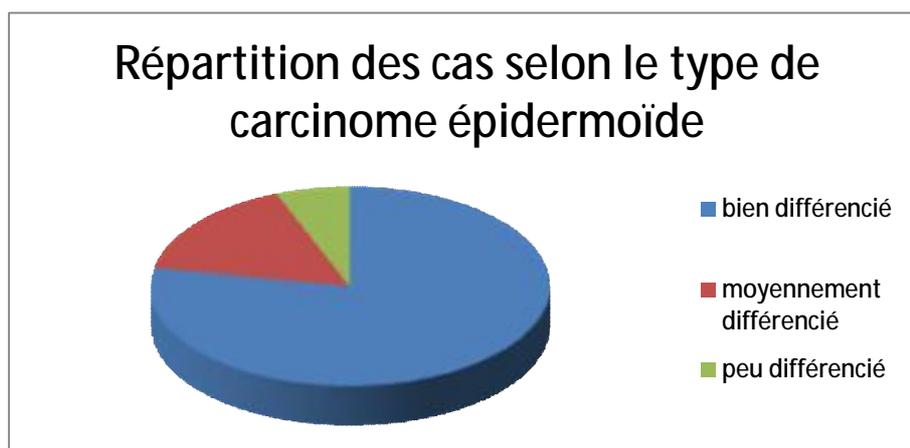
Un patient a été repris chirurgicalement en raison d'un lâchage de sutures.

Un curage ganglionnaire cervical sur le mode fonctionnel chez 39 patients.

Un curage ganglionnaire radical modifié a été pratiqué chez 2 patients, alors qu'un curage radical a été nécessaire chez 2 autres malades.

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire, a confirmé le type histologique carcinome épidermoïde dans 100% des cas dont le type bien différencié est le prédominant (78%), suivi du type moyennement différencié (16%) et le type peu différencié qui représente 6% des cas.

Histogramme 3 :



A part chez 2 patients, les limites d'exérèses sont passées en zones saines chez tous nos malades opérés. L'analyse anatomopathologique des pièces de curage, a montré un envahissement ganglionnaire chez 34 patients soit (36.2%) avec une rupture capsulaire chez sept d'entre eux.

Le cartilage thyroïde a été envahi chez 28 patients.

## 2. La Radiothérapie :

### 2.1- Délai entre chirurgie et radiothérapie :

Malheureusement le délai entre la chirurgie et la radiothérapie est souvent tardif avec une moyenne de 75 jours avec des extrêmes oscillant entre 21 jours (3 semaines) et 210 jours (7 mois).

Bien que ce délai ait été amélioré depuis l'inauguration du centre de radiothérapie et curiethérapie du CHU Hassan II de Fès, passant de 83 jours à 75 jours, il demeure cependant élevé vu le flux important de malades sur le centre.

### 2.2- Protocole de radio-chimiothérapie :

- ✓ 39 patients ont bénéficié d'une radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions sur le larynx et les aires ganglionnaires avec une dose totale de 70 Gy à raison de 2 Gy par fraction sur 35 séances, en associant une cure de chimiothérapie à base de Carboplatine chez 14 d'entre eux, et à base de Cisplatine à dose de 30mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire ou quotidienne sur 5 jours chez 9 patients.

15 de ces patients ont eu en plus un complément aux électrons sur les aires ganglionnaires cervicales à la dose de 24 Gy, 6 ont reçu un complément de protons X haute énergie.

- ✓ 51 patients ont bénéficié d'une irradiation sur le larynx par deux champs latéraux et un champ antérieur sus-claviculaire avec une dose totale de 46 Gy en 23 séances à raison de 2Gy par séance.
- ✓ Les 34 malades qui ont eu un envahissement ganglionnaire à l'histologie, ont reçu une irradiation sur les aires ganglionnaires.

Par ailleurs, 4 patients ont été perdus de vue avant la fin de leur protocole de radiothérapie.



Image 1 : Accélérateur linéaire de particules Clinac® « Varian ».



Image 2 : Scanner simulateur « Siemens Somatom Sensation Open ».

Tableau 5 : répartition des patients selon le type de traitement reçu.

Type de traitement	Nombre de patients	%
Radio-chimiothérapie exclusive	19	20.21%
Protocole de préservation laryngée	21	22.34%
Radiothérapie complémentaire à la laryngectomie totale	49	52.12%
Radiothérapie complémentaire à la laryngectomie partielle	5	5.31%
Total	94	100%

## H- Données évolutives :

Le rythme de surveillance adopté par le service de radiothérapie, est fait d'une consultation régulière tous les 3 mois pendant les deux premières années, puis tous les 6 mois pendant 5 ans puis 1 fois par an.

Le recul moyen de suivi de nos patients, est de 20 mois, avec des extrêmes qui varient entre 2 mois et 36 mois.

On a étudié la récurrence et la survie selon le type de traitement :

### 1- Radio chimiothérapie exclusive :

Parmi les 19 patients ayant bénéficié d'une radio chimiothérapie exclusive vu le stade avancé et l'état général altéré, on a noté :

- Le décès de 8 malades après la fin de l'irradiation avec un recul allant de 3 mois à 14 mois.
- Deux cas de métastases pulmonaires découvertes au cours de la radiothérapie chez 2 patients classés T4N2.
- 3 patients ont présenté une récurrence tumorale après un délai allant de 5 mois à 1 an de la fin de l'irradiation et ont été adressés en oncologie pour chimiothérapie palliative.

- 5 patients ont été perdu de vue après la fin de leurs séances, contactés, 4 sont décédés en moins de 6 mois selon leurs proches, le dernier malade est resté injoignable.
- Un patient a raté son premier rendez-vous de surveillance et s'est manifesté 7 mois après la dernière séance d'irradiation dans un tableau clinique déplorable et une progression tumorale à la TDM cervicale, il fût adressé en oncologie pour chimiothérapie palliative.

Radio-chimiothérapie exclusive		
Évènements	Nombre de patients	%
Vivants sans rechute	0	0%
Décès	8	42,1%
Récidives loco-régionales	4	21%
Métastases	2	10,5%
Perdus de vue	5 (4 décédés, 1 injoignable)	26,3% (dont 21% décédés)
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>100%</b>

## 2- Radiothérapie complémentaire à la laryngectomie partielle :

Parmi les 5 patients ayant bénéficié d'une laryngectomie partielle, 1 seul est toujours vivant sans métastase ni récurrence et en bon état général.

Un deuxième est décédé après 1 an selon la famille.

Les 3 autres ont été perdus de vue après 8 mois et 1 an.

Radiothérapie complémentaire à la laryngectomie partielle		
Évènements	Nombre de patients	%
Vivants sans rechute	1	20%
Décès	1	20%
Récidives loco-régionales	0	0%
Métastases	0	0%
Perdus de vue	3	60%
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>100%</b>

### 3- Radiothérapie complémentaire à la laryngectomie totale :

49 patients ont bénéficié d'une laryngectomie totale, suivie d'une radiothérapie complémentaire, l'évolution a été marquée par :

- Le décès de quatre patients classés T4N2, T4N1 et T3N1 après un délai allant de 6 mois à 1 an de la dernière séance de radiothérapie.
- Un patient a présenté des métastases pulmonaires confirmées et a été adressé pour chimiothérapie palliative.
- Un patient a présenté une progression tumorale laryngée après 9 mois de sa radiothérapie avec 2 lésions hépatiques métastatiques et fut adressé en oncologie pour chimiothérapie palliative.
- 3 patients ont présenté une récurrence tumorale : 2 après 1 an et un patient après 2 ans, ils ont été adressés pour chimiothérapie palliative.
- Chez un patient qui a manifesté des douleurs osseuses au cours de son suivi post radiothérapie à 6 mois, la scintigraphie osseuse a décelé des anomalies de fixation en L2 et L5 suspectes de localisation secondaire. Une TDM lombaire et pelvienne a été demandé pour trancher, mais le patient a été perdu de vue depuis et est resté injoignable.
- Un patient a présenté au cours de son suivi à 8 mois post radiothérapie, un épaississement laryngé avec réduction de la lumière laryngée. Pour trancher entre une récurrence tumorale et un simple remaniement inflammatoire, une laryngoscopie directe avec biopsie a été demandé, mais le patient a été perdu de vue et est injoignable.
- 13 patients ont été perdus de vue après la fin d'irradiation d'un délai allant de 3 mois à 7 mois, et ne se sont pas présentés aux consultations de surveillance. Contactés, 6 d'entre eux sont décédés au cours de l'année selon leurs proches. Les 7 autres sont restés injoignables.
- 25 patients sont vivants sans récurrences ni métastases, leur durée de vie post radiothérapie varie entre 3 mois et 48 mois (4 ans) et se présentent toujours à leur rendez-vous de surveillance.

- Les cinq patients qui avaient subi une thyroïdectomie totale associée, ont été adressés à la consultation d'endocrinologie où un traitement substitutif a été instauré.

Radiothérapie complémentaire à la laryngectomie totale		
Événements	Nombre de patients	%
Vivants sans rechute	25	51%
Décès	4	8,16%
Récidives loco-régionales	3	6,12%
Métastases	2	4%
Perdus de vue	15 (6 décédés, 9 injoignables)	30,6% (dont 12,2% décédés et 18,3% injoignables)
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100%</b>

#### 4- Protocole de préservation laryngée :

- 21 patients ont bénéficié d'une préservation laryngée faite dans un premier temps de l'association CDDP-5FU.
- 11 patients ont présenté une bonne évolution avec réduction du volume tumoral, ils bénéficièrent alors dans un deuxième temps d'une radio-chimiothérapie concomitante et sont toujours vivants.
- 3 patients ont présenté des récurrences locorégionales et ont été opérés.
- 4 patients ont été perdus de vue.
- On déplore par ailleurs le décès de 3 patients.

Protocole de préservation laryngée		
Evénements	Nombre de patients	%
Vivants sans rechute	11	52,38%
Décès	3	14,28%
Récidives locorégionales	3	14,28%
Métastases	0	0%
Perdus de vue	4	19%
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100%</b>

5- Tolérance et plaintes fonctionnelles :

La tolérance de la radiothérapie a été bonne chez 59 patients (69.2%), moyenne chez 22 patients (25.5%) et mauvaise chez 5 autres (5.3%).

Pour rappel, 8 de nos patients ont été perdu de vue avant d'entamer leur traitement.

Les plaintes au cours et après la radiothérapie étaient diverses chez nos patients :

Plaintes fonctionnelles	Nombre de patients
Hyposialie	17
radiomucite	14
infection de l'orifice de trachéotomie	8
œdème cervical	7
douleur de l'épaule et de la région scapulaire	5
odynophagie	4
dysphagie	4
perte de poids	4
douleur osseuse des membres inférieurs	3
hypoacousie	3
vertige	2
voix rauque	2
pharyngostome	1
abcès pharyngolaryngé	1
fistule oeso-laryngée	1
fistulisation à la peau d'une adénopathie	1
neutropénie aapyrétique	1
céphalées	1
limitation de l'ouverture buccale	1

#### 6- Surveillance post-radiothérapie :

Comme précisé ci-dessus, le rythme de surveillance adopté par le service de radiothérapie, est fait d'une consultation régulière tous les 3 mois pendant les deux premières années, puis tous les 6 mois pendant 5 ans puis 1 fois par an.

Cette surveillance se base d'abord sur le volet clinique. En effet, un interrogatoire concis a été de mise chez tous nos malades qui se présentaient à leurs consultations de surveillance en recherchant les plaintes que rapportaient les malades, leur sévérité et leur impact sur leur vie quotidienne.

Tous nos malades ont bénéficié au cours de leur suivi d'un examen clinique cervicale recherchant des adénopathies cervicales d'apparition récente et appréciant l'état du trachéostome chez nos malades laryngectomisés. Un examen général complétait dans tous les cas l'examen cervical à la recherche de signes susceptibles d'orienter vers d'éventuelles localisations secondaires.

Le deuxième volet primordial que comportait la surveillance à long terme est la réinsertion psychosociale chez nos malades laryngectomisés. Pour cela, le degré de satisfaction du patient par sa fonction vocale était recherché, et surtout comment se fait sa réinsertion psychosociale et professionnelle.

Pour les malades ayant présenté un retentissement psychologique important influençant leur quotidien, un psychologue attaché au service a été à leur disposition.

Un orthophoniste a également encadré les malades pour retrouver une fonction vocale la plus satisfaisante possible.

Des examens complémentaires d'imagerie ont été demandés :

- Une TDM cervicale de contrôle a été demandée chez tous nos patients au bout de 6 mois (tous les 6 mois la première année, puis une fois par an)

- Une TDM thoracique a été demandé chez 6 patients pour surveiller des nodules pulmonaires suspects et apprécier leur évolution.
- L'échographie abdominale a été demandé chez 3 patients ayant présenté des signes digestifs.
- Une scintigraphie osseuse a été demandé chez 4 patients qui se sont plaint de douleurs osseuses.
- Un complément de TDM lombaire et pelvienne a été demandé chez un patient chez qui la scintigraphie a décelé des anomalies de fixation au niveau de L2 et L3.
- Une radio de thorax a été demandé chez 12 patients ayant présenté au cours de leur suivi des signes respiratoires à type de dyspnée, détresse respiratoire, toux productive et douleurs thoraciques.
- Une TDM cérébrale a été demandé chez un patient qui s'est plaint de céphalées intenses rebelles au traitement antalgique simple.

7- Evènements au cours du suivi :

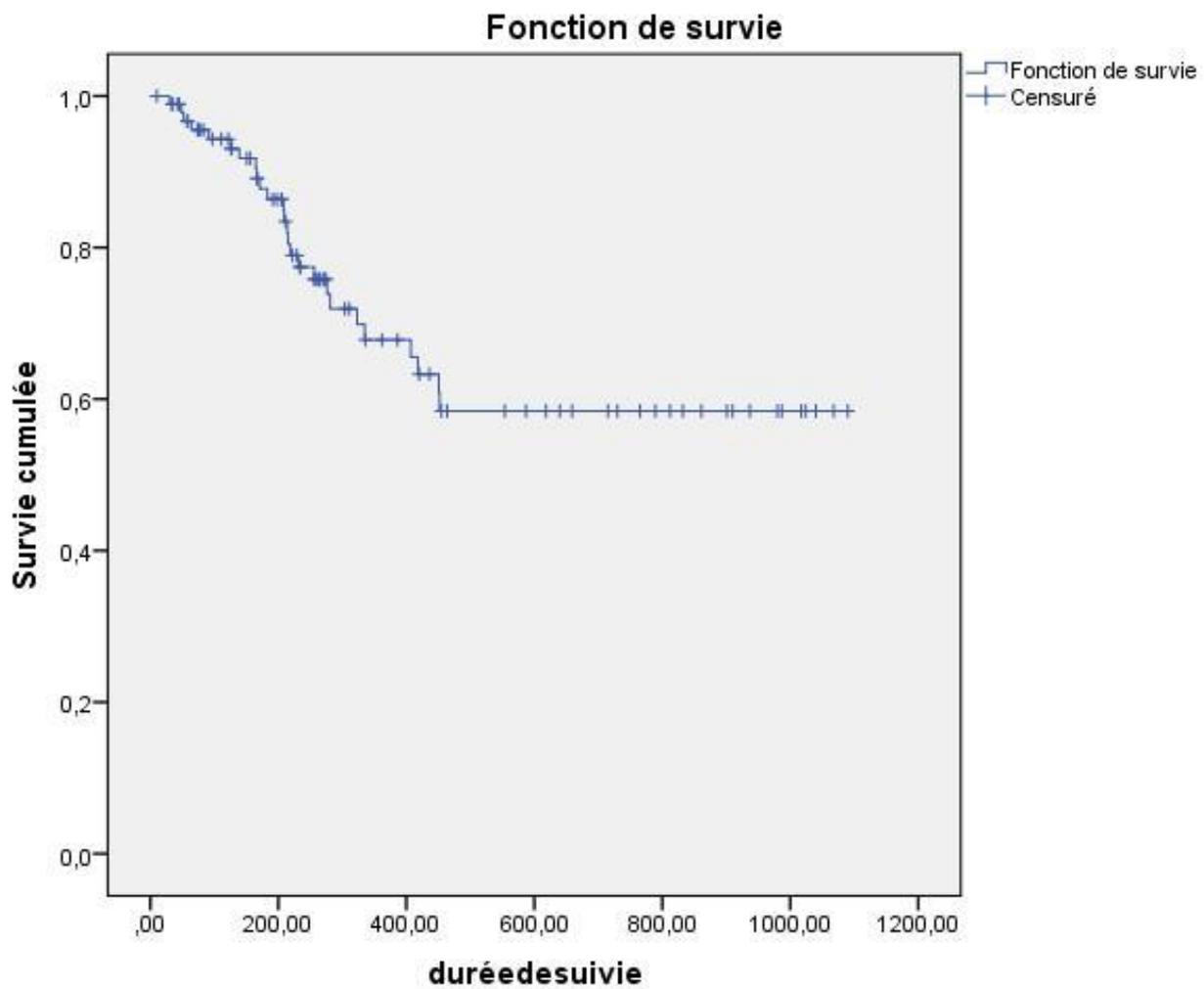
Evènement	Conduite
Un patient a accusé des douleurs osseuses inflammatoires	<ul style="list-style-type: none"> <li>•élimination d'une localisation secondaire.</li> <li>•Avis rhumatologique et suivi.</li> </ul>
Un patient a présenté une paralysie du membre supérieur droit	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Avis neurologique : Il s'agissait d'une lésion vasculaire ischémique ancienne.</li> </ul>
Patient avec un abcès pharyngolaryngé sans amélioration sous antibiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drainage par les ORLs.</li> </ul>
Un patient a présenté des signes de prostatisme	<ul style="list-style-type: none"> <li>•ECBU a été demandé revenant normal.</li> <li>•PSA augmentée.</li> <li>•patient référé en urologie pour suivi.</li> </ul>
1 patient a présenté une dysphagie totale	<ul style="list-style-type: none"> <li>•jéjunostomie d'alimentation a été nécessaire.</li> </ul>
aggravation de la dyspnée chez 2 patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Patients trachéotomisés.</li> </ul>
Une tuberculose pulmonaire a été décelée chez un patient	<ul style="list-style-type: none"> <li>•traitement anti-bacillaire fût démarré après confirmation.</li> </ul>
Un patient a retiré son trachéostome	<ul style="list-style-type: none"> <li>•remplacement</li> </ul>

Par ailleurs, une laryngoscopie direct avec biopsie au cours du suivi a été demandé chez 11 patients ayant présenté un épaissement laryngé à la TDM cervicale, une réapparition de signes laryngés, un œdème cervical, une tuméfaction ou des adénopathies cervicales pour éliminer une récurrence tumorale.

## 7- Facteurs pronostiques et survie :

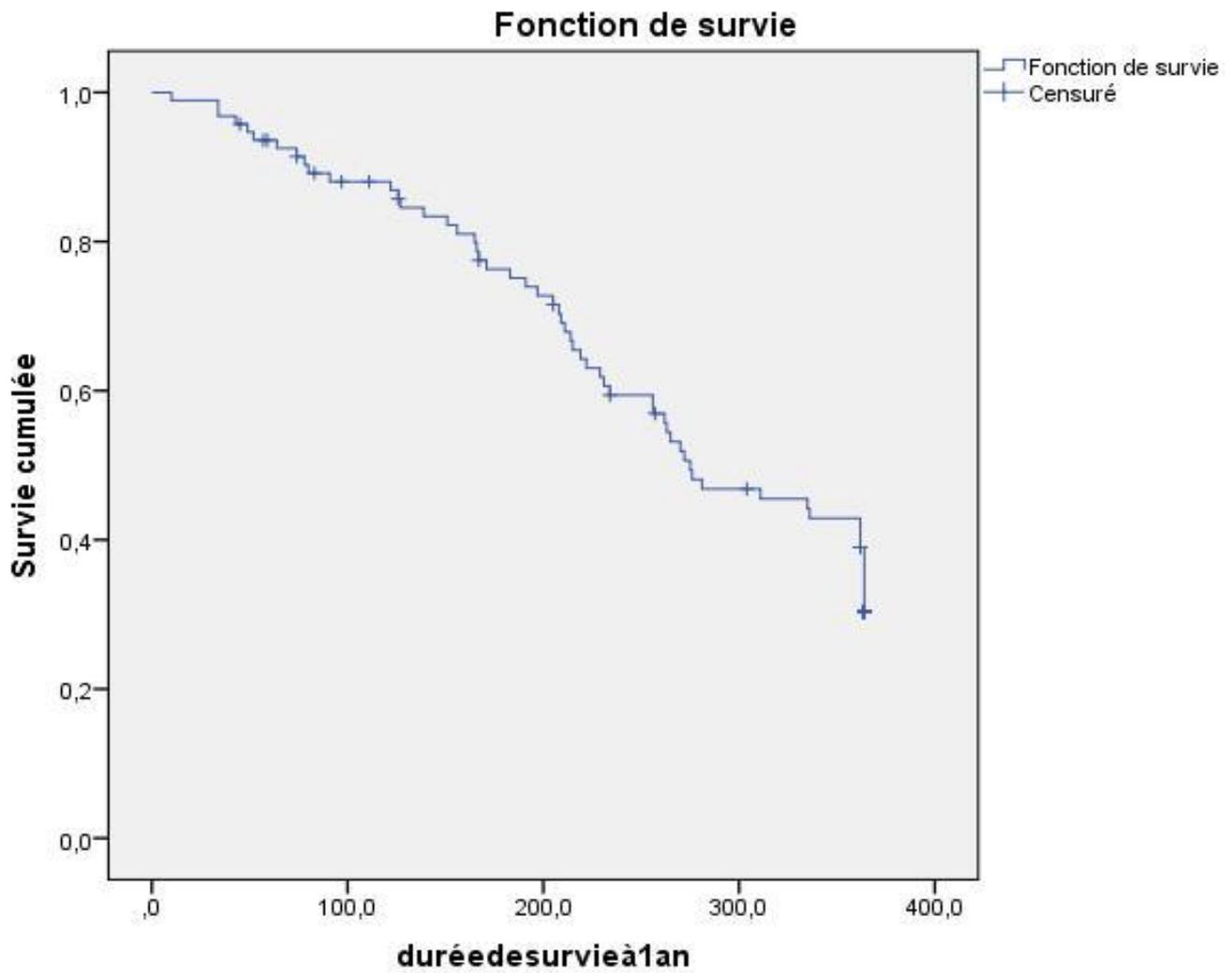
### 7.1- La survie globale :

Pour notre série de 94 patients la survie globale est de 58,4% à 3 ans.

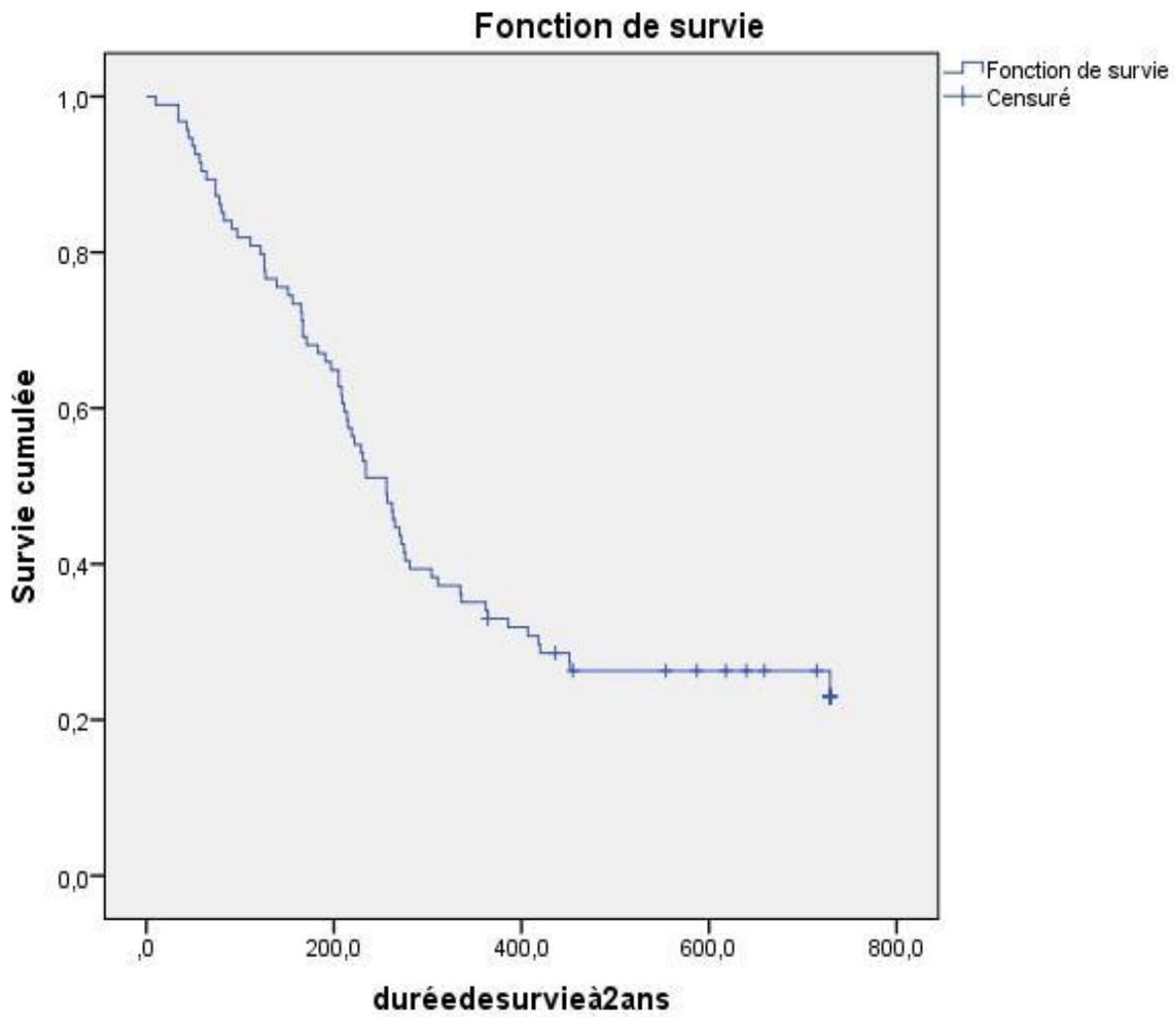


7.2 – La survie sans maladie :

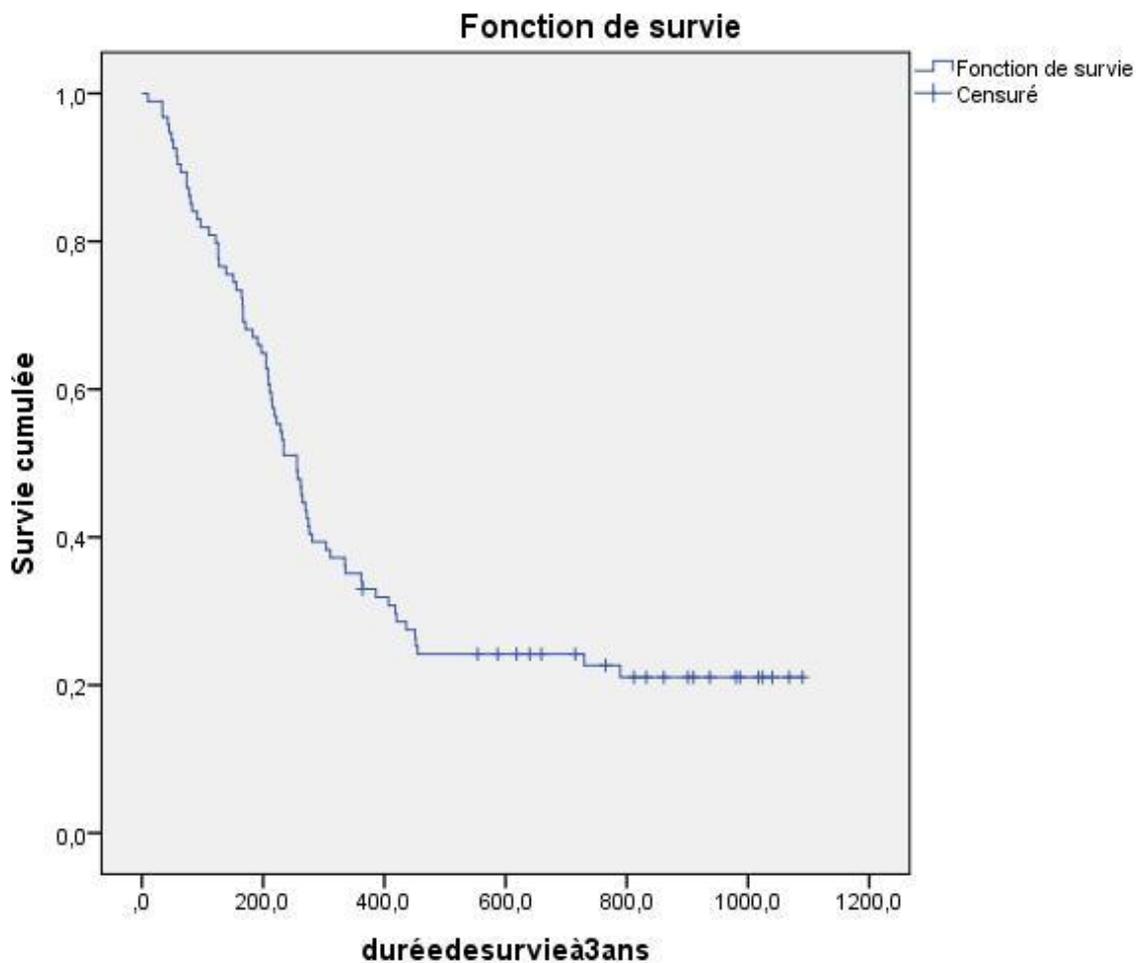
- 30,3% à 1 an



- 23% à 2 ans



- 21,1% à 3 ans



### 7.3- La survie en fonction de l'âge:

Pour un âge inférieur à 50 ans, le taux de survie était 55.6% à 3ans.

Pour un âge supérieur à 60 ans, il était de 48%

### 7.3- La survie en fonction du sexe :

Dans notre série, la survie ne semble pas être influencée par le sexe.

### 7.4- la survie en fonction de T (classification TNM) :

Le stade TNM ne semble pas influencer le taux de survie dans notre série.

# DISCUSSION

## I. Epidémiologie

### A. Sexe :

Il existe une nette prédominance masculine aussi bien dans la littérature que dans notre série, sur le plan national autant qu'à l'échelle mondiale. Cependant, Une étude rapporte une augmentation de l'incidence de ce cancer chez les femmes passant de 11.3% entre 1983 et 1986 à 20.7% entre 2007 et 2010(9).

Tableau 1 : répartition du cancer du larynx selon le sexe

Série	Sexe masculin	Sexe féminin
Tian-Run Liu (1)	98.2%	1.8%
Lévy (2)	88%	12%
Rosenthal (3)	81%	19%
Diakité (4)	91%	9%
Notre série	91.5%	8.5%

### B- Age de survenue :

Le cancer du larynx survient essentiellement chez l'homme (95 % des cas) entre 45 et 70 ans. Il est rare avant 40 ans (5 %) et exceptionnel chez l'enfant [5].

L'âge moyen dans notre série est de 48 ans avec des extrêmes allant de 32 à 90 ans, ce qui concorde avec les données de la littérature, mais reste relativement plus jeune.

Les données épidémiologiques prouvent que le cancer du larynx est moins fréquent avant l'âge de 40 ans (5), le pic de fréquence est situé à la cinquième et la sixième décennie dans les séries marocaines ainsi que dans notre série.

Cependant on observe une recrudescence du cancer chez des sujets de plus en plus jeune en rapport avec la précocité de l'intoxication alcoolo-tabagique, ceci a été également retrouvé dans notre série.

Tableau 2 : Age moyen et extrêmes d'âge des patients selon les séries :

Série	Moyenne d'âge	Extrêmes
Kamal (6)	58,91	26-98 ans
Diakité (4)	58	22-90 ans
Skóra (7)	57	34-89 ans
Brandstorp-Boesen(8)	65,2	14-93 ans
Laccourreye (9)	52	16-88 ans
Notre série	48	32-90 ans

### C- Facteurs de risque

Les facteurs de risques du cancer du larynx sont nombreux, mais l'association alcoolo tabagique reste la plus incriminée.

#### a- Tabac :

Soixante-dix-neuf de nos patients sont des fumeurs chroniques soit 84%. Chez les autres patients non-fumeurs, la notion de tabagisme passif n'a pas été précisée dans leurs dossiers.

Il est identifié par plusieurs études épidémiologiques analytiques comme étant le principal agent causal. En effet, le risque est de 2 à 12 fois supérieur chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (10).

- Ainsi, FRANCHESHI(10) a retrouvé 95% des fumeurs dans une série de 162 cancers avec une moyenne de consommation de 24 paquets par an.
- Nallathambi (11) a mis en évidence dans sa série de 116 cas, 107 fumeurs chroniques soit 92.2% avec une consommation dépassant 15 paquets par an chez 91.4% d'eux.

Ces résultats concordent avec notre série.

b- Alcool :

L'association alcool tabac est retrouvée chez 17 de nos patients :

- 5 patients éthyliques.
- 12 patients en consomment occasionnellement.

L'alcoolisme chronique semble jouer un rôle important dans la survenue du cancer du larynx mais les arguments sont moins probants que ceux du tabac (12).

Les études épidémiologiques montrent que la consommation d'alcool est un facteur causale de cancer du larynx (13) ; Tout les types d'alcool (vins, bière, spiritueux....) entraînent une augmentation du risque qui augmente avec la dose d'alcool pur contenu dans les boissons alcoolisées sans effet de seuil.

L'ensemble des auteurs confirment ce rôle, à des pourcentages différents :

- El achkar (15) dans une série de 80 cas a trouvé 48% des patients qui dépassent 42g /j.
- Winder (14) retrouvait que plus de 86% des patients, atteints d'un cancer du larynx, consommaient plus de 40g d'alcool par jour

Dans notre série 18% consomment l'alcool de façon fréquente ou occasionnelle. La détermination de la quantité dans notre contexte est difficile. En effet, lorsqu'on pousse l'interrogatoire avec les patients sur leurs habitudes toxiques, ils ont généralement tendance à nier leurs habitudes alcooliques, contrairement au tabagisme, ceci explique les résultats de notre série, qui retrouve un pourcentage d'alcoolisme bas par rapport aux autres séries.

L'association Alcool-Tabac dans notre série concernait 18%, étant donné que tous les patients qui buvaient fumaient également, l'inverse n'est pas toujours vrai.

## II. Etude Clinique :

### A- Délai de la consultation :

Le délai de la consultation représente le temps écoulé entre l'apparition des signes symptomatiques et la consultation médicale, elle varie dans la littérature en fonction des séries, il est généralement court dans les pays développés par rapport aux pays du tiers monde ou le délai peut s'étaler sur plusieurs années, ainsi:

- Diakité [4] rapporte un délai médian de consultation de 8 mois.
- Smith (16) a objectivé dans sa série américaine de 250 patients, que le délai moyen de consultation dans une structure de soins primaire entre 2005 et 2013 était de 119,2 (soit environ 3 mois) avec une augmentation de 30,5 jours par rapport à la période 1993-2004.
- Villiers (17) dans sa série sud-africaine de 50 patients, a déterminé qu'un mois et demi sont nécessaires pour qu'un patient décide de consulté la première fois, avec des extrêmes allant d'un mois à 5 mois.
- Cherkaoui [18] rapporte un délai moyen de consultation de 13 mois avec des extrêmes allant d'un mois à 24 mois.

Dans notre série, nous avons constaté que le délai moyen est de 14 mois avec des extrêmes allant de 2 à 36 mois. Bien que nos résultats concordent avec les séries nationales, ils contrastent dramatiquement avec ceux des pays développés.

Plusieurs raisons pourrait expliquer ce délai tardif : La banalisation de certains symptômes (la dysphonie, la dysphagie) malgré leur persistance, l'absence de douleur initiale et la difficulté d'accès aux soins.

En Effet, Bourha (19) dans sa série Néerlandaise de 117 malades, a établi que 52% des patients ont considéré le symptôme initial de dysphonie comme étant insignifiant. Toujours dans la série de Bourha, le délai de référence d'une tumeur

localisée à l'étage glottique était deux fois supérieur à celui tumeur supra glottique, les médecins généralistes pensant pouvoir aisément traiter une dysphonie isolée, contrairement à une dysphonie associée à une dysphagie ou à une odynophagie. Ceci met l'accent sur un autre facteur qui retarde d'autant plus l'établissement du diagnostic, qui est le délai professionnel défini comme étant le temps écoulé entre la consultation médicale générale et la référence à un médecin ORL.

En plus de la sous-estimation par le patient de ses symptômes, le retard de consultation peut aussi être attribué au recours d'abord à la médecine traditionnelle et l'éloignement des services spécialisés.

En fin, s'ajoute le délai de diagnostic qui représente le temps entre la consultation d'un ORL et l'établissement histologique du diagnostic, ainsi que le délai d'initiation du traitement.

Ce délai étant très long, permettant l'évolution et l'extension des lésions tumorales, d'où la nécessité d'un diagnostic précoce seule garant d'un traitement curatif et fonctionnel efficace, d'où l'intérêt d'une sensibilisation de la population sur les symptômes à ne pas négliger comme il se fait pour d'autres cancers, et notamment celui du sein.

**B- Symptomatologie clinique:**

Les signes cliniques évoquant un cancer du larynx sont classiquement la dysphonie, la dysphagie, la dyspnée. Ils sont plus ou moins présents selon le point de départ et l'évolution de la tumeur. Le cancer dont le diagnostic est le plus précoce est celui de la corde vocale où la dysphonie, lorsqu'elle persiste, amène le patient à consulter plus tôt et le volume tumoral est souvent moindre, mais à condition que le délai de consultation ne soit pas long [5].

Les signes cliniques déjà évoqués peuvent être complétés par une toux sèche, irritative mais persistante, une sensation de corps étranger, l'otalgie réflexe du côté de la lésion tumorale qui a été trouvé chez un seul patient, plus rarement, des crachats hémoptoïques attirent l'attention et vont amener à consulter[5].

Le tableau ci-dessous illustre la fréquence (en %) des symptômes dans des séries nationales et internationales, montrant ainsi une bonne corrélation avec les données de notre série :

Série	DYSPHONIE	DYSPNEE	DYSPHAGIE
Kamal (6)	85.7	45,2	26,2
Diakité (4)	90	40	23,2
Cherkaoui (18)	95	65	-
Bouzid (20)	85,2	34,3	32,4
Notre série	81%	65%	34%

### III. Exploration du Larynx :

L'examen clinique de la pathologie laryngée et précisément tumorale, fait appel à des matériaux qui rendent l'accès possible à cet organe creux :

#### A- La laryngoscopie indirecte :

Actuellement supplantée par la nasofibroscope, elle permet de découvrir la lésion et de préciser son siège, ses limites, ses extensions, sa forme macroscopique ainsi que la dynamique laryngée dont l'importance est primordiale pour évaluer les possibilités d'un traitement conservateur.

#### B- La laryngoscopie directe :

Sous anesthésie générale, elle peut faire appel à la suspension et au microscope opératoire.

Elle a pour objectif de préciser l'extension locale de la tumeur, d'examiner l'ensemble de la muqueuse des voies aéro-digestives supérieures à la recherche d'une autre localisation synchrone ainsi que de procéder à des biopsies.

□□Diakité (18) rapporte que La tumeur intéressait les trois étages dans 41% des cas, elle était glotto-sus glottique dans 26 % et glotto-sous glottique dans 13 %. L'atteinte était limitée à un seul étage laryngé dans 20 % des cas.

□□Ramroth(21) a retrouvé dans sa série une atteinte des 3 étages dans seulement 5,9% des cas, une atteinte sus glottique estimée à 23.2%, sous glottique à 1,9%, l'atteinte de l'étage glottique seul a été trouvé dans 61,8% des cas.

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une laryngoscopie directe. L'extension à 2 et 3 étages dans notre série est de 85.1% ce qui concorde avec les études surtout nationales ou des pays en voie de développement où la fréquence

élevée du diagnostic au stade d'atteinte multi étage peut être expliquée par le long délai entre le début des symptômes et le diagnostic.

Elle contraste cependant avec les séries des pays développés où le délai de consultation est nettement inférieur.

#### IV- Bilan Radiologique :

L'existence de certaines zones difficilement accessibles à l'examen endoscopique et la possibilité d'infiltration profonde (cartilage, péri larynx) constituent une indication aux explorations radiologiques dont la hiérarchie devrait être judicieusement choisie en fonction du coût, de la disponibilité et surtout des performances respectives de chaque technique (22).

L'imagerie apporte surtout des informations complémentaires à l'endoscopie sur l'extension en profondeur. Les radiographies de cou et les tomographies ne sont plus réalisées.

#### A- Radiographie de thorax :

Dans les cancers liés au tabac et à l'alcool, toute la muqueuse aérodigestive peut être le siège de transformation maligne ; L'atteinte synchrone ou métachrone des poumons doit être recherchée systématiquement.

La radiographie de thorax permet de détecter des métastases pulmonaires ou une autre localisation tumorale, elle garde une place importante dans le suivi des patients atteints de cancer laryngé, et en cas de lésion suspecte, une fibroscopie et un scanner thoracique seront demandés.

De ce fait, elle a été réalisée de façon systématique dans notre série. Aucun cas de métastase pulmonaire n'a été retrouvé à la radiographie thoracique.

Par ailleurs, un épanchement pleural de faible abondance a été noté chez un patient.

## B- Echographie abdominale

L'échographie abdominale trouve son intérêt dans la recherche d'une localisation à distance.

Dans notre série, elle fut réalisée chez 42 patients sans pour autant avoir présenté de symptomatologie digestive ou abdominale particulière.

Elle a objectivé une lésion angiomateuse hépatique chez un patient, une vésicule lithiasique chez 2 malades, un kyste biliaire chez un quatrième patient, et enfin un foie dysmorphique chez un autre.

## C- TDM Cervico-Thoraco-Abdomino-Pelvienne (CTAP) :

À la base de l'imagerie en coupe, cet examen est de loin le plus utile pour compléter le bilan d'extension. Le scanner est actuellement l'examen le plus couramment pratiqué pour évaluer l'extension initiale des cancers du larynx. Le scanner spiralé et la technique des multi-barrettes permettent d'effectuer des coupes fines et des reconstructions dans différents plans de l'espace (23).

La tumeur se traduit par une masse plus ou moins infiltrante ou exophytique, parfois ulcérée rehaussée par le produit de contraste créant une asymétrie des parties molles laryngées [24].

Cette analyse en étage du larynx est importante car elle permettra de classer la tumeur en stades ; une tumeur atteignant plus d'un étage est classée T2 et ainsi établir une stratégie thérapeutique adéquate. (5)

L'exploration doit être élargie à la région médiastinale et thoracique : l'acquisition spiralée, du fait de sa rapidité, permettant facilement la réalisation de coupes thoraciques à la recherche d'autres localisations tumorales, de métastases

ou d'adénopathies. Elle a permis entre autres de déceler une métastase pulmonaire avant d'entamer le protocole de radiothérapie chez un patient.

Les avantages de l'acquisition spiralée sont : (25)

- la possibilité d'explorer l'ensemble du pharyngo-larynx et des VADS en une seule acquisition de moins de 20 secondes ;
- la réduction des artefacts de mouvement et de déglutition ;
- la réalisation de manœuvres dynamiques comme la phonation ou la manœuvre de Valsalva ;
- la réalisation de reconstruction bi-dimensionnelle frontale ou sagittale ;
- l'optimisation de l'injection de produit de contraste qui permet une étude avec bonne imprégnation tumorale et ganglionnaire et, dans le même temps, une opacification vasculaire correcte ;
- la possibilité d'explorer l'ensemble des territoires ganglionnaires de la base du crâne à la région sus-claviculaire. (25)

La TDM joue également un rôle très important pour assurer la surveillance des patients traités, dépister les éventuelles complications du traitement et de rechercher des signes de récives (apparition d'une masse, épaissement d'adénopathie...) (5)

L'exploration de l'étage abdominal trouve son intérêt chez les patients ayant manifesté une symptomatologie abdominale ou digestive suspecte et chez qui l'échographie abdominale n'a pas été performante, mais également pour évaluer l'extension. Elle a objectivé un adénocarcinome gastrique chez un patient, un processus tumoral tissulaire du rein gauche chez un deuxième, des lésions nodulaires hépatiques chez un autre, et des kystes hépatiques chez 2 malades.

Enfin, l'exploration est complétée par l'exploration de l'étage pelvien à la recherche d'éventuels métastases bien que rares à ce niveau.

### D- IRM CERVICALE:

La place de l'IRM dans le bilan d'extension des tumeurs du larynx est très réduite, contrairement à son utilisation large pour tous les autres cancers de la sphère ORL. Elle ne doit être réalisée qu'en seconde intention.

Cet examen est plus sensible pour détecter les extensions minimales, en particulier vers le cartilage, mais le scanner semble plus spécifique. (5)

### E- Tomographie par émission de positrons (TEP) :

La TEP fusionnée aux images TDM corporelles totales joue un rôle grandissant dans l'évaluation pré-thérapeutique des carcinomes des voies aérodigestives supérieures et leur surveillance. Le 18-F fluoro-désoxyglucose (18-FDG) est le traceur le plus utilisé rapportant une sensibilité de détection tumorale de 85 à 95% et une spécificité de 80 à 90% pour les carcinomes des voies aérodigestives supérieures. (35)

L'intérêt de la TEP/TDM est également la détection des adénopathies cervicales métastatiques uni- et/ou bilatérales et de sites non habituels comme la région rétropharyngée, les secondes localisations tumorales, les métastases à distance ou les tumeurs synchrones d'autres organes. (35)

### F- Autres :

Les autres examens sont demandés en fonction des signes d'appels (scintigraphie osseuse en cas de douleur osseuse, TDM cérébrale en cas de signes neurologiques.)

## V- Etude histologique :

Le carcinome épidermoïde représente la forme histologique dominante des tumeurs malignes du larynx. Ceci est retrouvé dans l'ensemble des séries rapportées dans la littérature.

Diakitè (4) a retrouvé dans sa série de 404 malades un seul cas de carcinome adénoïde kystique, le carcinome épidermoïde était rencontré chez tous les autres malades.

Nallathambi (11) retrouvait 98,3% de carcinome épidermoïde, contre 1 seul cas de carcinome verruqueux (variante du carcinome épidermoïde) et un autre carcinome neuroendocrine.

Pour Haapaniemi (26), 98% des patients étaient porteurs de carcinome épidermoïde, les autres types histologiques étaient un carcinome adénoïde kystique, un sarcome et un carcinome muco-épidermoïde.

Dans notre série, les carcinomes épidermoïdes représentent 100%, ce qui va avec la plupart des résultats rapporter dans la littérature. La forme bien différenciée représente 78%, alors que la forme moyennement différenciée représente 16%, l'aspect peu différencié quant à lui constitue 6%.

## VI. CLASSIFICATION TNM ET STADIFICATION

### A- CLASSIFICATION TNM :

La classification actuellement en cours, est celle de l'union internationale contre le cancer (UICC), 7<sup>ème</sup> édition (annexe 2).

Elle se base sur l'évaluation de 3 paramètres :

□T: tumeur primitive.

□N: absence ou présence de métastases ganglionnaires.

□M : présence ou absence de métastases à distance.

Tableau 4 : Classification des tumeurs selon les séries

Série	T1	T2	T3	T4
Ramroth (21)	44,6%	24,2%	14,8%	14,3%
Brandstorp-Boesen(8)	41%	24%	14%	21%
Velliers (17)	8%	14%	50%	28%
Nallathambi(11)	11,2%	16,4%	31%	41.35%
Kamal (6)	2 %	8 %,	17 %	73 %.
Notre série	-----	9.57%	39.36%	51.07%

Nous constatons que dans notre série le stade T1 est inexistant et le stade T2 est moins fréquent que les stades T4 et T3. Ceci peut probablement être expliqué par le fait que la chirurgie conservatrice est de première intention dans ces cas, associée à une surveillance classique, et étant donné que nos cas sont colligés au sein du service de radiothérapie.

En effet, Mlynarek (27), dans sa série de 36 patients où il compare la chirurgie et la radiothérapie dans le traitement des stades T1-T2 en matière de contrôle, complications, cout et qualité de la voix, a conclu que les deux sont efficaces en ce qui concerne le contrôle local et régional du carcinome du larynx, cependant, la

chirurgie tend à être plus bénéfique en coût avec moins de complications et une bonne évolution de la voix.

Le fait que les stades T3-T4 soient si fréquents est dû à ce que la plupart de nos malades consultent tardivement et que la plupart des séries étudient des populations présélectionnées. Par ailleurs nos résultats s'approchent des séries sud-africaines et indiennes (tiers monde).

Tableau 5 : répartition selon l'atteinte ganglionnaire

Série	N0	N1	N2	N3
Mucha-Matecka (28)	63%	20%	15%	2%
Rosenthal (29)	33%	19%	40%	7%
Notre série	53.2%	13.8%	23.4%	9.6%

Tableau 6 : Répartition des métastases dans notre série

Métastase	Nombre de patients
M0	90
M1	4

## B/STADIFICATION

La stadification des cancers publiés par l'AJCC (American joint comite on cancer) est plus pratique pour certains et permet des prises en charges thérapeutiques plus adaptées à chaque stade. (30)

Plus de 90% de nos patients sont de stades III ce qui confirme la consultation tardive de nos malades.

Dans la série de Fassi Fihri (31), la majorité des patients, soit 62,7% ont été diagnostiqués au stade avancé IVa.

## VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Trois méthodes sont disponibles : la chirurgie par voie externe ou par endoscopie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

Les stratégies dites de « préservation laryngée » combinent au mieux les méthodes précédentes afin d'éviter une mutilation morphologique et fonctionnelle du larynx.

### A- MOYENS THERAPEUTIQUES :

#### 1. La chirurgie :

L'objectif de la chirurgie est de réaliser l'exérèse de la tumeur en tissu sain, avec une marge suffisante, ne laissant persister aucun résidu tumoral, et des séquelles fonctionnelles acceptables [5].

##### a) la laryngectomie totale (LT):

Elle réalise l'exérèse complète du larynx. Elle est indiquée lorsque l'extension locale de la tumeur primitive contre-indique la réalisation d'une laryngectomie partielle fonctionnelle [32].

Indiquée pour les carcinomes laryngés présentant une extension cartilagineuse et/ou sous-glottique avec atteinte du cricoïde [5].

La trachéostomie est confectionnée par amarrage de la trachée à la peau.

Les suites opératoires sont le plus souvent simples. L'étanchéité du pharynx est contrôlée vers le 10<sup>ème</sup> jour par la réalisation d'un test au bleu ou d'un transit pharyngé aux hydrosolubles.

b) Chirurgie endoscopique des cordes vocales :

## • Plan glottique :

La cordectomie est la principale indication de la chirurgie endoscopique (5),

Car, les cordes vocales sont dans un plan pratiquement perpendiculaire aux instruments et au rayon laser. En 2000, la Société européenne de laryngologie a proposé une classification des cordectomies laser, révisée en 2007 :

La cordectomie de type I est sous-épithéliale.

La cordectomie de type II est sous-ligamentaire.

La cordectomie de type III est transmusculaire (muscle thyroaryténoïdien).

La cordectomie de type IV est exomusculaire et atteint le périchondre interne de l'aile thyroïdienne.

La cordectomie de type Va s'étend à la commissure antérieure et au pli vocal controlatéral.

La cordectomie de type Vb comprend en arrière l'aryténoïde.

La cordectomie de type Vc intéresse la sous-glotte.

La cordectomie de type Vd inclut le ventricule laryngé.

La cordectomie de type VI concerne les carcinomes ayant comme origine la commissure antérieure. Elle emporte la commissure antérieure et la partie antérieure des deux cordes vocales. (35)

## • Plan supraglottique :

En 2009, la Société européenne de laryngologie a proposé une classification des différentes laryngectomies supraglottiques endoscopiques (LSGE) : (35)

la LSGE de type I réalise une exérèse d'une partie limitée de la supraglotte ;

la LSGE de type II emporte l'épiglotte suprahyoïdienne (type IIa) ou l'ensemble de l'épiglotte supra- et infrahyoïdienne (type IIb) ;

la LSGE de type III concerne l'épiglotte et la loge hyo-thyro-épiglottique (type IIIa). L'exérèse peut inclure la bande ventriculaire (type IIIb) ;

la LSGE de type IV emporte la région des trois replis et la bande ventriculaire si nécessaire (type IVa).

Si la tumeur s'étend plus en arrière, l'aryténoïde peut être inclus dans la résection (type IVb).

#### c) Chirurgie partielle par voie externe :

La réalisation de cette chirurgie partielle découle du souhait de certains patients qui consentent à la résection d'une partie de leurs larynx, à condition de sauvegarder la déglutition, la respiration et la phonation [5].

#### d) Évidements ganglionnaires cervicaux

Le statut ganglionnaire initial des patients atteints de carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures est un facteur influençant le pronostic. Les patients ne présentant pas d'atteinte ganglionnaire ont un pronostic favorable alors que la dissémination métastatique ganglionnaire réduit nettement la survie.

Dans notre série, 46.8% des patients présentent des métastases ganglionnaires cervicales.

## 2. La radiothérapie :

### a- Radiothérapie exclusive :

- Pour les carcinomes supra-glottiques et de l'épilarynx, la radiothérapie est effectuée sur le volume tumoral et les aires ganglionnaires de façon bilatérale, en raison de la forte lymphophilie.
- Pour les carcinomes glottiques, la radiothérapie n'est délivrée que sur le volume cible tumoral en raison de la faible lymphophilie.

- Pour les carcinomes sous-glottiques, la radiothérapie exclusive est plus rarement proposée en raison de la difficulté de définition du volume cible tumoral (35).

La prise en charge des aires ganglionnaires est le plus souvent fonction du traitement initial de la tumeur primitive :

- Si la chirurgie tumorale est retenue, un curage (fonctionnel plus ou moins modifié ou radical) est réalisé, suivi d'une surveillance (stade pN0) ou d'une radiothérapie (éventuellement avec chimiothérapie en cas de rupture capsulaire).
- Si la radiothérapie est retenue pour le traitement initial de la tumeur primitive, alors l'irradiation des aires ganglionnaires est faite au même temps. (34)

#### b- Radiothérapie postopératoire :

Après une laryngectomie totale, la radiothérapie est délivrée par deux champs opposés et parallèles sur la zone d'exérèse tumorale et les aires ganglionnaires cervicales. Elle tient compte des critères histopathologiques de la pièce opératoire : analyse des recoupes de la zone d'exérèse tumorale, nombre d'adénopathies métastatiques et leur rupture capsulaire, lymphangite carcinomateuse et embolies. (35)

Après une laryngectomie partielle, la radiothérapie n'est pas systématiquement effectuée :

- la radiothérapie n'est pas réalisée si les recoupes tumorales sont saines et les adénopathies non métastatiques ;
- la radiothérapie n'est délivrée qu'aux aires ganglionnaires cervicales si les recoupes de la zone d'exérèse tumorale sont saines. Sont pris en compte pour cette irradiation, le nombre d'adénopathies atteintes et leur rupture capsulaire. Le larynx opéré est alors protégé. Si les adénopathies cervicales

métastatiques présentent une rupture capsulaire, la radiothérapie est potentialisée, soit par les sels de platine, soit par une thérapie ciblée de type cétuximab. (35)

### 3. la chimiothérapie :

Longtemps considérée comme un traitement destiné aux tumeurs récidivantes et/ou métastatiques, la chimiothérapie a fait une entrée en force dans les traitements à visée curative avec l'apparition, à la fin des années 1970, des sels de platine et leur association avec le 5-fluoro-uracile. Elle a depuis acquis une place incontestable dans l'arsenal thérapeutique des cancers laryngés et a, en particulier, ouvert le vaste champ de la recherche en préservation laryngée (5, 32).

La chimiothérapie fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique des carcinomes des VADS localement évolués. L'association concomitante avec la radiothérapie est actuellement le traitement de référence de ces formes.

En cancérologie ORL, le traitement systémique a aujourd'hui une place validée dans :

- l'utilisation en induction, préalable aux traitements locorégionaux avec l'objectif d'une préservation d'organe ;
- l'utilisation concomitante à la radiothérapie postopératoire ou sur des tumeurs en place inopérables avec l'objectif d'un effet radiosensibilisant et systémique ;
- l'utilisation exclusive dans les formes métastatiques et/ou les récives inaccessibles à un traitement locorégional avec un objectif symptomatique et d'amélioration éventuelle de la survie sans compromettre la qualité de vie.

a) Substances utilisables :

- Les sels de platine sont les agents cytotoxiques les plus utilisés comme le cisplatine ou le carboplatine.
- Le 5-fluorouracile (5FU) est en général employé en association avec les sels de platine.
- Les taxanes sont le plus souvent utilisés en association avec les sels de platine et le 5FU lors des chimiothérapies d'induction notamment. (35)

b) Chimiothérapie d'induction :

Le concept de chimiothérapie d'induction a des avantages théoriques : réduction du volume tumoral, réduction du risque métastatique, évaluation de la réponse au traitement et possibilités de préservation d'organe. Par ailleurs, les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures sont chimio-sensibles et les taux de réponse avec un traitement d'induction utilisant un sel de platine varient entre 60 et 80 % (39, 40,41).

Le concept de chimiothérapie d'induction a fait l'objet d'un regain d'intérêt dans les dix dernières années du fait de la mise en évidence de l'efficacité des taxanes (paclitaxel et docétaxel) dans ce type de tumeurs, notamment en association avec des schémas incluant un sel de platine. Cependant, un état des lieux des données scientifiques disponibles (39).

A ce jour s'impose. Deux situations cliniques doivent être distinguées. La stratégie de préservation laryngée et la chimiothérapie d'induction pour les formes localement évoluées non résécables.

c)- Radiothérapie associée à une chimiothérapie dans le cadre d'une stratégie de « préservation laryngée » :

On estime habituellement que 30 % seulement des patients atteints d'une tumeur localement évoluée sont éligibles à un traitement curatif chirurgical ou par irradiation. Les récurrences locales représentent la principale cause d'échec thérapeutique (60 %), devant l'évolution métastatique (30 %) et la survenue de nouveaux cancers primitifs. Afin d'améliorer ces résultats, les différentes techniques de radiothérapie ont été optimisées et l'association avec la chimiothérapie a été développée selon deux stratégies distinctes :

- sous la forme d'un traitement d'induction préradiothérapie ;  
et/ou sous la forme d'association concomitante à l'irradiation. (34)

Les premiers essais de chimioradiothérapie datent des années 1960. L'objectif principal de cette association était d'accroître l'effet antitumoral de ces deux agents thérapeutiques : la radiothérapie agissant préférentiellement sur la maladie locale et la chimiothérapie détruisant les micrométastases à distance. La coopération entre radiothérapie et chimiothérapie présente ainsi théoriquement deux avantages :

- une coopération spatiale, les deux agents agissent sur des sites anatomiques différents de façon indépendante ;
- une coopération temporelle, les deux agents agissent de façon simultanée ou séquentielle avec succession des deux types de traitement.

L'association est optimale si l'administration des deux traitements n'augmente pas la toxicité et si l'efficacité de l'association est supérieure à la somme des effets de chaque agent (effet supra-additif). C'est le cas de l'association de la radiothérapie avec les sels de platine très utilisée pour les cancers des VADS, et plus récemment avec les taxanes. Une méta-analyse a montré un bénéfice de 8 % en survie par rapport une radiothérapie seule, en particulier pour des chimioradiothérapies

concomitantes à base de cisplatine. Le taux de récurrences métastatiques était cependant similaire, suggérant la nécessité d'améliorer les thérapeutiques systémiques, notamment *via* l'apport de la chimiothérapie d'induction à la radiochimiothérapie concomitante. (34, 36, 37)

L'étude historique américaine du Département des vétérans en 1991 comportait 332 patients avec un carcinome de stade III, IV du larynx, T1N1 exclu, randomisée en deux bras : laryngectomie totale suivie d'une radiothérapie (50 à 74 Gy) versus chimiothérapie d'induction CDDP-5FU (deux cycles) suivie d'un troisième cycle en cas de bonne réponse puis d'une radiothérapie (66 à 76 Gy). La chimiothérapie d'induction a permis une préservation laryngée de 64% à deux ans, sans différence de survie globale entre les deux bras (68 %). Une laryngectomie totale de rattrapage a été nécessaire pour 56% des patients classés T4. (35, 38)

Pignon et al. en 2009 ont étudié l'apport de la chimiothérapie dans 93 essais incluant 17 346 patients. Le bénéfice sur la survie globale à cinq ans est de 4,5% quand une chimiothérapie de type CDDP est associée à la radiothérapie. Le meilleur bénéfice est observé pour la stratégie de chimioradiothérapie concomitante, permettant un gain de 6,5 %, comparée à la chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie. (35, 42)

#### d)- Chimiothérapie palliative :

Elle reste, malgré l'apparition de nouveaux médicaments, assez décevante avec des médianes de survie qui ne dépassent guère, en pratique quotidienne, 7 à 8 mois. Elle doit toutefois être considérée en parallèle avec les traitements de soutien (antalgiques en particulier) tant par l'amélioration temporaire physique que psychique que peuvent apporter les stabilisations et régressions tumorales, même si celles-ci sont éphémères [5].

e)- thérapies ciblées :

Les « thérapies ciblées » concernent actuellement surtout l'utilisation du cétuximab.

L'épidermal growth factor receptor (EGFR) est un récepteur transmembranaire de la thyrosine kinase intervenant dans la survie et la prolifération cellulaire mais aussi l'angiogénèse. Le niveau d'expression de l'EGFR dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures est de l'ordre de 90 %. La surexpression de ce récepteur est corrélée à un mauvais pronostic des carcinomes glottiques débutants, favorisant notamment les récives locorégionales après radiothérapie. La protéine E5 de l'HPV peut stimuler l'expression d'EGFR [43, 35].

Le cétuximab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G (IgG) dirigé exclusivement sur EGFR. Des études in vitro et in vivo ont montré la synergie entre cétuximab et radiothérapie [44].

Bonner (98) a démontré dans son étude que l'association de la radiothérapie au cétuximab dans le traitement des carcinomes épidermoïdes avancés de la tête et du cou permettait un contrôle locorégional de 24.4 mois contre 14.9 mois pour ceux traités par radiothérapie seule. Par ailleurs, il a noté également une prolongation significative de la survie globale chez les patients ayant bénéficié de cette combinaison (49 mois contre 29.3 mois chez ceux traités par radiothérapie seule) et cela sans augmentation de la toxicité de la radiothérapie.

---

## B- LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

### 1- Carcinomes glottiques

- § Les carcinomes glottiques limités au bord libre de la corde vocale d'un côté (T1a) ou des deux côtés avec atteinte commissurale antérieure ou postérieure (T1b) et mobilité normale sont traités par une résection transorale laser avec hydrodissection ou une radiothérapie, plus rarement une chirurgie partielle par voie externe. (35)
- § Une laryngectomie frontale antérieure avec épiglottoplastie peut être proposée pour les carcinomes glottiques (T1b ou T2), étendue superficiellement à la commissure antérieure (45, 46,35).
- § Les carcinomes glottiques avec ou sans altération de la mobilité cordale (stade T2) :
- lorsque la mobilité cordale est strictement normale, les options thérapeutiques peuvent être une laryngectomie supracricoidienne, une résection transorale laser de type IV ou V (voir moyens thérapeutiques) ou une radiothérapie ;
  - lorsque la mobilité cordale est altérée, une chirurgie par voie externe supracricoidienne est préférable
- § Les carcinomes glottiques avec fixité cordale et/ou atteinte de l'espace paraglottique et/ou infiltration mineure du cartilage thyroïde (stade T3) font discuter une stratégie non chirurgicale de préservation laryngée avec radiochimiothérapie, et une laryngectomie totale. (35)
- § Les carcinomes glottiques avec extension transfixiant le cartilage thyroïde, envahissant les tissus au-delà du larynx (trachée, base de langue, œsophage, thyroïde) correspondent à des stades T4a : une laryngectomie totale avec

radiothérapie postopératoire est une option préférable à une radiochimiothérapie concomitante ou une radiothérapie. (35,47)

§ Les carcinomes laryngés avec extension aux muscles prévertébraux, au médiastin ou à l'axe carotidien (stade T4b) font discuter l'opportunité d'un traitement chirurgical probablement non carcinologique par rapport à une radiochimiothérapie, une radiothérapie exclusive ou un traitement palliatif symptomatique. (35)

## 2- Carcinomes supraglottiques :

- Les carcinomes supraglottiques limités à un site anatomique avec mobilité cordale normale (stade T1) font discuter une résection transorale laser type I ou une radiothérapie exclusive [35, 48, 49].
- Les carcinomes supraglottiques de la face laryngée de l'épiglotte et de la moitié antérieure de la bande ventriculaire, avec une mobilité cordale normale, sans atteinte du plan glottique ou du ventricule, ni extension cartilagineuse (stade T2) font discuter une laryngectomie horizontale supraglottique, une résection transorale laser type II ou III, une radiothérapie exclusive ou une radiochimiothérapie [35, 48, 49, 45].
- Les carcinomes supraglottiques de la face laryngée de l'épiglotte, de la totalité de la bande ventriculaire avec infiltration de l'espace paraglottique et/ou de l'espace préépiglottique avec ou sans érosion mineure du cartilage thyroïde mais avec fixité de la corde vocale (stade T3) font discuter une stratégie non chirurgicale de préservation laryngée avec radiochimiothérapie ou une laryngectomie totale.
- Les carcinomes supraglottiques de stade T4 ont des indications identiques dans leurs principes à celles des carcinomes glottiques de même stade. (35)

### 3)- Carcinomes sous-glottiques :

Les carcinomes superficiels nés aux dépens de la sous-glotte ont une évolution proche de celle d'un carcinome trachéal [48]. Ils ne sont pas en règle accessibles à une résection transorale laser et une radiochimiothérapie peut se discuter.

Pour les carcinomes ulcéro-infiltrants, les plus nombreux, les indications se rapprochent des carcinomes glottiques de stades T3, T4. La laryngectomie totale est la seule indication chirurgicale. Elle est en règle étendue dans son exérèse inférieure à au moins quatre anneaux trachéaux, avec une analyse extemporanée de la recoupe chirurgicale inférieure. (35)

### 4)- Métastases ganglionnaires cervicales :

Pour les carcinomes glottiques : en dehors des carcinomes du bord libre du plan glottique où le traitement des aires ganglionnaires n'est pas conseillé, un curage ganglionnaire cervical est toujours discuté, homolatéral ou bilatéral si la lésion atteint la ligne médiane (commissure antérieure par exemple). Les niveaux ganglionnaires II, III, IV sont analysés. Une extension sousglottique fait explorer les aires ganglionnaires centrales de façon bilatérale [47, 45, 35].

Pour les carcinomes supraglottiques, le traitement bilatéral des niveaux ganglionnaires II, III, IV est recommandé [48].

Pour les carcinomes sous-glottiques, le traitement bilatéral des niveaux ganglionnaires II, III, IV et VI est conseillé. La dissection des chaînes lymphatiques récurrentielles doit être poursuivie le plus bas possible et l'extension à la glande thyroïde est envisagée [48, 35].

---

## C- RESULTATS THERAPEUTIQUES CARCINOLOGIQUES ET FONCTIONNELS:

La survie globale à cinq ans des patients traités pour un carcinome laryngé varie de 0 à 100 %, avec une moyenne de 64,2 %, en fonction de la localisation tumorale, de l'approche thérapeutique, du stade T, N et M, et des comorbidités associées [50, 35].

### 1)- Carcinomes de l'étage glottique :

#### a- Carcinomes glottiques n'atteignant pas la commissure antérieure (T1a) :

- La radiothérapie exclusive permet un contrôle local de 84 à 95 %. La chirurgie partielle par voie externe ou transorale laser offre un contrôle local de 85 à 100%. L'ensemble de ces résultats provient de travaux généralement non randomisés [47].
- La radiothérapie et la chirurgie laser transorale donnent des résultats jugés comparables en termes de qualité vocale. Le résultat vocal dépend de l'importance de la cordectomie laser mais 45% des patients retrouvent une voix normale après cordectomie pour un carcinome T1a.

Enfin, sur le plan médico-économique, la chirurgie laser transorale est préférable [35, 47, 51].

#### b- Carcinomes glottiques T1a et T1b avec extension à la commissure antérieure :

Les résultats se heurtent aux difficultés d'analyse de l'atteinte cartilagineuse thyroïdienne sous-évaluée ou surévaluée dans près de 50% des cas: une lésion infiltrante naissant de la commissure antérieure n'est pas la même qu'une tumeur superficielle du plan glottique étendue à la commissure.

Le contrôle local avec préservation laryngée varie de 75 à 98% après radiothérapie, chirurgie par voie externe ou cordectomie transorale laser.

La chirurgie offre un meilleur contrôle local que la radiothérapie (84 versus 74 %) pour les tumeurs infiltrantes naissant de la commissure antérieure [47, 35].

c- Carcinomes glottiques de stade T2 :

- Les carcinomes T2 avec une mobilité cordale normale autorisent un contrôle local variant de 84 à 95% après radiothérapie, chirurgie par voie externe ou cordectomie transorale laser, sans preuve formelle en faveur de l'une ou l'autre option thérapeutique [46].
- Pour les carcinomes T2, avec altération de la mobilité cordale, la radiothérapie seule ne donne que 76% de contrôle local.

Une laryngectomie supracricoidienne offre un excellent contrôle local dans 88 à 94% des cas [46–52]. Néanmoins, l'altération de la fonction vocale, le risque de fausses routes persistantes et les comorbidités associées doivent être prises en compte dans la décision thérapeutique. (35)

d- Carcinomes glottiques de stades T3–T4 :

- Une préservation laryngée fonctionnelle avec radiochimiothérapie concomitante peut atteindre 92% des patients à deux ans pour des carcinomes T3 pharyngolaryngés [53].
- Pour les carcinomes laryngés T4, une étude a montré une amélioration de la survie globale pour les patients traités par laryngectomie totale suivie de radiothérapie comparée à ceux traités par chimio-radiothérapie ou radiothérapie seule [35, 54].

## 2)- Carcinomes de l'étage supraglottique :

Ils ont un pronostic global à cinq ans moins bon que celui des carcinomes glottiques [55, 35].

### a- Carcinomes supraglottiques de stades T1-T2 :

- La chirurgie endoscopique laser offre une survie globale de 93% à trois ans [35, 56, 57].
- La chirurgie supraglottique par voie externe contrôle 90 à 95% des tumeurs T1 et 80 à 90% des tumeurs T2.
- la radiothérapie seule donne des résultats un peu inférieurs avec 80 à 90% de contrôle local pour les tumeurs T1 et 70 à 80% pour les tumeurs T2 [50, 58].

### b- Carcinomes supraglottiques de stades T3-T4 :

Les résultats de survie spécifique à cinq ans de la chirurgie partielle ou totale par voie cervicale suivie de radiothérapie pour les carcinomes T3/T4 varient de 50 à 94 %. Les résultats de survie spécifique à cinq ans de la radiothérapie exclusive suivie d'une chirurgie de rattrapage éventuelle varient de 45 à 74% (35).

## 3)- Carcinomes de l'étage sous-glottique

Les études sont rares et analysent peu de patients mais le pronostic apparaît en règle médiocre. La survie spécifique à cinq ans après chirurgie première est de 44% pour les tumeurs de stade précoce contre 33% pour les tumeurs de stade avancé. Une laryngectomie totale élargie ne donne que 53% de contrôle local [35, 59].

## VIII- Surveillance et pronostic :

### A- Surveillance :

#### 1- Rythme

Tous les malades porteurs d'un cancer des voies aéro-digestives supérieures justifient une surveillance régulière et prolongée. Elle repose sur un examen clinique ORL et général tous les 3 ou 4 mois pendant les 2 premières années au cours desquelles se produisent la majorité des évolutions locales, régionales et métastatiques ; puis tous les 6mois, pendant 5ans, puis tous les ans à la recherche d'une rechute.

#### 2- Modalités :

La technique d'irradiation de référence est la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI). Cependant, la toxicité aiguë et tardive post-radique restent fréquente et peut avoir un impact important sur la qualité de vie. Leur prévention et leur prise en charge précoces restent indispensables. Enfin, les patients en situation de rémission complète après traitement d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures sont exposés à un risque de second cancer non négligeable (2 à 5 % par an) [60, 61, 62].

Les objectifs du suivi post-thérapeutique sont l'évaluation du contrôle de la maladie, la mesure et la prise en charge de la toxicité post-radique et la détection précoce de seconds cancers.

Le suivi des six premiers mois ou « suivi à court terme » vise à apprécier la cicatrisation des effets de la toxicité aiguë et à évaluer la réponse au traitement ; le suivi à long terme évalue les séquelles tardives et permet le dépistage des secondes localisations ou des récurrences à distance. (60)

a)- Suivi à court terme :

a1. Prise en charge de la toxicité aiguë :

Malgré l'avancée technique de la RCMI, la mucite reste inévitable et plus importante lors de l'association concomitante de chimiothérapie et de radiothérapie. Une mucite de grades 2 ou 3 survient progressivement à partir de la troisième semaine de traitement et nuit à la qualité de l'alimentation. Elle nécessite des soins de support associant antalgiques et support nutritionnel adapté (compléments alimentaires, sonde nasogastrique voire gastrostomie). Une consultation un mois environ après la fin du traitement(en cas d'association thérapeutique) permet d'évaluer la cicatrisation de l'épidermite et de la mucite. (60)

a2. Évaluation de la réponse :

L'évaluation de la réponse aux traitements est clinique et paraclinique. En plus de l'examen clinique général, l'examen spécifique de la sphère ORL avec nasofibroscopie est indispensable. Le premier bilan carcinologique clinique est recommandé environ 2 mois après la fin de la radiothérapie(60).

Le bilan paraclinique est réalisé environ 6 mois après la fin du traitement (63). Il comprend au moins une scanographie cervico-thoracique avec injection, en coupes millimétriques.

L'imagerie doit être revue si possible par un praticien ayant réalisé le bilan d'extension initial ou la prise en charge thérapeutique, afin de bien différencier les évolutions tumorales des modifications anatomiques post-thérapeutiques. (60)

Le suivi précoce permettra de proposer un traitement à visée curative de sauvetage en cas de poursuite évolutive locale ou locorégionale rattrapable.

Plusieurs facteurs paraissent déterminants dans la survenue des récurrences, notamment :

- une taille tumorale initiale supérieure à 4 cm
- un statut ganglionnaire supérieur à N1 (probabilité de survie sans progression à cinq ans de 41% au stade T3-4 contre 72% au T1-2 et de 43% au stade N2-3 contre 72% au stade N1) [64].
- l'absence de sevrage alcoolique (probabilité de survie sans progression à deux ans de 40% contre 65%) et tabagique (probabilité de survie sans progression à deux ans de 43% contre 73%) [65].
- le grade histologique élevé, la rupture capsulaire, la marge de résection R1 et l'existence d'emboles lymphatiques [66].

Ø Les signes évocateurs d'une poursuite évolutive :

- Une douleur persistante, croissante ou d'apparition récente.
- Une perte de poids.
- tout signe fonctionnel anormal persistant [67].

Il est donc important d'informer le patient des signes d'alerte tels que dysphagie, dysphonie ou dyspnée, qui doivent amener à une consultation rapide (60).

En cas de progression, le bilan doit être complété d'une panendoscopie sous anesthésie générale et d'une histologie afin d'envisager un traitement de rattrapage. (60)

b)- Suivi à long terme :

b1. Évaluation du contrôle carcinologique :

Pour les patients en rémission complète après le traitement initial, le suivi à long terme a pour objectif d'évaluer le maintien dans le temps du contrôle local, ganglionnaire et métastatique.

Après le bilan initial, la surveillance ultérieure doit être rapprochée les deux premières années, avec un examen clinique tous les 2 à 3 mois, puis tous les 4 à 6 mois jusqu'à 5 ans [63,68].

Le suivi post radiothérapie est essentiellement clinique. La scanographie cervico-thoracique avec injection et, selon la localisation, l'IRM, sont les examens d'imagerie les plus appropriés en cas de doute clinique [60,69].

Ø *Les récurrences locales :*

- La reprise chirurgicale, quand elle est possible, reste le traitement de choix. La ré-irradiation postopératoire avec chimiothérapie concomitante après une chirurgie de rattrapage est une option en cas de facteurs de pronostic défavorable. Elle permet un taux de contrôle local supérieur à 50% à cinq ans sans modification de la survie globale [71].
- Si le taux de réussite des traitements de rattrapage est bon pour les patients ayant bénéficié d'un traitement initialement conservateur pour un cancer localisé, il est médiocre pour les patients ayant subi un traitement radical initial (60).

Ø *Les métastases à distance :*

- Le statut ganglionnaire initial est le principal facteur pronostique concernant l'apparition de métastases à distance. 85% des diagnostics de métastases sont réalisés dans les deux ans après le diagnostic initial [60,63].
- Les sites les plus fréquents de métastases sont le poumon (66%), les os (22%) et le foie (10%). Dans 58% des cas, le seul site métastatique est le poumon. Il y a chez la moitié des patients métastatiques une évolution locorégionale en même temps [73].

- En cas de maladie polymétastatique, la chimiothérapie palliative (platine, 5-fluoro-uracile, cétuximab) est bénéfique en terme de survie globale [72].

#### b2. Dépistage des seconds cancers :

Le second cancer est défini par l'apparition d'une tumeur maligne au moins 6 mois après la néoplasie initiale, d'histologie différente ou de même histologie mais séparé d'au moins deux centimètres de muqueuse saine de la localisation initiale [74].

L'intoxication tabagique est le principal facteur de risque de développer un second cancer (consommation tabagique moyenne de 56 paquets-années pour les patients atteints d'un second cancer contre 39 pour ceux n'en ayant pas été atteints sur 5 ans) [75].

Le deuxième cancer survenant en territoire irradié est la principale cause de décès chez les patients initialement traités pour un cancer de pronostic favorable. La probabilité de survie globale est de 26% à cinq ans après une seconde localisation contre 69% après un premier cancer [60, 75,].

La prévention des seconds cancers (aide au sevrage éthylo-tabagique, limitation des autres facteurs de risque) et une surveillance de longue durée à visée de dépistage sont nécessaires. Cette surveillance est clinique et s'appuie sur les mêmes critères que la recherche de récurrence : douleur, perte de poids, dysphagie. (60)

#### b3. La toxicité tardive :

Elle est le plus souvent irréversible et peut avoir un fort impact sur la qualité de vie du patient, notamment en cas de rémission complète avec reprise d'activité professionnelle ou sociale. L'examen clinique et les investigations paracliniques doivent s'attacher à une évaluation des séquelles tardives et de leur impact sur la vie quotidienne des patients. La xérostomie, la fibrose sous-cutanée, la douleur selon ses composantes nociceptive et neuropathique sont gradées à chaque consultation

selon une échelle reproductible comme celle de la CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ou celle du Radiation Therapy Oncology Group et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (RTOG-EORTC) (60), (annexe 3).

Ø *La douleur :*

Immédiatement après le traitement, les douleurs liées à la mucite sont fréquentes et disparaissent en quatre à six semaines, voire plus en cas de chimioradiothérapie [76]. La persistance d'une douleur doit en premier lieu évoquer une reprise évolutive tumorale. Cependant, les remaniements radio-induits comme l'œdème, la fibrose sous-cutanée, les attitudes vicieuses post-chirurgicales et l'atrophie musculaire peuvent être à l'origine de douleurs d'intensité variée.

En l'absence de signe clinique et radiologique de présence tumorale, une prise en charge pluridisciplinaire comprenant une kinésithérapie de rééducation, des règles hygiéno-diététiques et un sevrage éthylo-tabagique peut permettre de limiter les douleurs post-thérapeutiques. Les paliers du traitement antalgique ainsi que la forme galénique doivent être adaptés [77].

Ø *La réhabilitation nutritionnelle :*

- Si une sonde nasogastrique ou une gastrostomie a été mise en place pendant le traitement, la reprise rapide d'une alimentation orale doit être encouragée. La sonde doit être retirée dès la reprise de poids amorcée, après la première évaluation clinique, pour limiter le risque de dysphagie persistante suite à l'atrophie musculaire de la filière digestive haute (60).
- Même si la RCMI permet de limiter leur survenue, l'hyporsialie radio-induite, la limitation de l'ouverture buccale, la dysgueusie, les troubles de sensibilité et l'atrophie musculaire peuvent être à l'origine de difficultés à la reprise alimentaire et de fausses routes. Une prise en charge par un kinésithérapeute ou un orthophoniste peut être utile (60).

Ø *Réhabilitation phonatoire laryngée post-thérapeutique :*

- La restauration vocale après une laryngectomie totale fait appel à plusieurs méthodes : la prothèse trachéo-oesophagienne, la voix œsophagienne, l'électrolarynx ou l'écriture. Une étude récente a rapporté les résultats d'un questionnaire de qualité de vie, le Voice Handicap Index (VHI), après laryngectomie totale : aucune différence statistique significative n'est démontrée vis-à-vis du mode de réhabilitation, de l'âge ou de l'ancienneté de l'intervention, même si le score du VHI est meilleur pour les patients porteurs d'une prothèse phonatoire [35].
- Après une laryngectomie partielle supra-cricoidienne, une rééducation de la phonation et de la déglutition est essentielle : l'évaluation de la déglutition comprend l'observation clinique (test du verre d'eau), l'analyse endoscopique au fibroscope et la vidéo-fluoroscopie radiologique. Une restauration de la déglutition est obtenue pour 75 à 100% des patients. Néanmoins, au-delà de cinq ans, des épisodes de fausses routes peuvent survenir avec leur risque de complications pulmonaires. La qualité vocale n'est pas meilleure qu'après une laryngectomie totale, même si le temps maximal de phonation est plus court (35).
- Après une laryngectomie horizontale supraglottique standard, la reprise d'une déglutition normale est obtenue entre un et trois mois.
- Après une laryngectomie horizontale supraglottique étendue, la dysphagie est toujours plus prolongée [78].
- Après exérèse endoscopique supraglottique laser, la déglutition se normalise rapidement entre une et trois semaines. (35)
- Après cordectomie laser pour les carcinomes glottiques de stade précoce, l'altération vocale dépend de l'importance de la résection : si la cordectomie

préserve le ligament vocal et la commissure antérieure, le résultat phonatoire peut être proche de la normale [79].

- Chez les patients avec conservation laryngée, des troubles phoniques peuvent également survenir suite à l'œdème et la fibrose radio-induits. Une rééducation peut également être utile. (60)

Ø *L'hygiène buccale :*

L'hyposialie concerne 57 à 83% des patients après radiothérapie des voies aérodigestives supérieures et a un impact important sur la qualité de vie [80].

En cas de gêne importante, des sialagogues comme la pilocarpine ou l'anétholtrithione peuvent être utilisés mais leur effet est limité et ils comportent souvent des effets secondaires cholinergiques ou digestifs désagréables. Les substituts salivaires sont quant à eux d'efficacité médiocre [81].

Les soins dentaires doivent être réalisés avec précaution. L'application d'un gel hyperfluoré (2000 ppm) aide à maintenir un état dentaire satisfaisant et doit être réalisée à l'aide de gouttières thermoformées souples, en silicone, quotidiennement après le brossage des dents et durant cinq minutes. Cette fluoroprophylaxie doit être débutée dès la mucite cicatrisée et prolongée le plus souvent à vie [63].

Dans le cas des dents incluses dans le volume irradié, les soins dentaires doivent être particulièrement précautionneux car il y a un risque d'ostéoradionécrose mandibulaire, majoré par la dénudation liée à la mucite, l'hyposialie et l'hypovascularisation radio-induite [82].

Malgré les précautions prises et si la dose à l'os est supérieure à 35 Gy, une ostéoradionécrose peut survenir. Une exposition osseuse, une fracture mandibulaire spontanée ou une douleur persistante doivent systématiquement faire suspecter une radionécrose et conduire à la réalisation d'un panoramique dentaire et d'une scanographie. (60)

Ø *L'hypothyroïdie :*

En cas de symptômes évocateurs d'hypothyroïdie, un dosage de la TSH doit être réalisé. (60)

## B- PRONOSTIC :

### 1- Facteurs pronostiques:

Plusieurs facteurs déterminent le pronostic de ces malades :

#### a) Sièges de la tumeur:

Les malades ayant un cancer supra glottiques ont une survie plus courte que ceux atteints d'un cancer glottique, 70% et 81% respectivement, mais il faut prendre en considération que les cancers supra glottiques sont souvent diagnostiqués tardivement en comparaison avec les tumeurs glottiques [83].

La survie globale à 5 ans est entre 80 et 85% pour les carcinomes glottiques, entre 65 et 75% pour les cancers de localisation supra-glottique et environ 40% quand il s'agit du siège sous-glottique (84).

Ramroth (21) a retrouvé dans sa série allemande de 594 patients étalée de 1998 à 2004, une survie globale à 5 ans de 75,8% chez les patients avec une atteinte glottique, 56,8% chez ceux avec une localisation supra-glottique contre 45.5% pour les carcinomes sous-glottiques.

#### b) Stade tumoral:

Le stade I et II étant de meilleur pronostic que les stades III et IV, par exemple dans les tumeurs glottiques, la survie globale à 5ans pour le stade III est 50-60%, diminuant à 30-40% pour le stade IV.

Concernant la mortalité, les patients avec T3, T4 ont un risque doublé de décès que les patients T1, T2 [21].

Skora a retrouvé un taux de survie globale à 5 ans pour les tumeurs T3-T4 à 59% (7).

Dans l'étude de Yilmaz (91), le risque d'une rechute locorégionale chez les patients classés T3 et T4 était 2,19 et 2,53 plus grand que ceux classés T1.

Ni le siège ni le stade tumoral ne semblent affecter significativement la survie dans notre série.

c) Facteurs histopathologiques prédictifs:

Ø *Les marges de resection :*

L'excision complète de la tumeur est le principe le plus important en chirurgie carcinologique. Des marges de résection négatives sont généralement associées à une récurrence diminuée et une survie augmentée (86).

Ø *Infiltration lymphovasculaire et péri-neurale :*

La pénétration des cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques est associée à une tendance augmentée d'atteinte des ganglions lymphatiques et et/ou de métastases à distance.

Parallèlement, l'invasion péri-neurale est associée avec un haut risque de récurrence locale, de métastases ganglionnaire et une survie diminuée (86).

Ø Statut ganglionnaire :

L'extension lymphatique est un majeur facteur pronostic, vu que dans la littérature, les patients avec un statut N2 ou N3 avaient un pourcentage compris entre 20 et 30% de chance à survivre à 5 ans après le traitement.

Un pronostic péjoratif est aussi retrouvé en cas de rupture extra capsulaire, définissant une relation causale, tant que le nombre augmente des métastases ganglionnaires avec rupture extra capsulaire, le pronostic est défavorable, expliqué par des taux de survie globale et sans rechute très bas en rapport avec des récurrences locorégionale et métastases à distance.

Le pourcentage des patients en vie après un suivi de 2ans en fonction de l'analyse de pN (étude anatomopathologique des aires ganglionnaires reséqués) est le suivant : 88.1% : groupe pN0; 65.4% : groupe N+ sans rupture extra capsulaire; 46.2% : groupe N+ REC+ (1 seule ADP) et 15.4%: groupe N+ REC+ (plus d'une ADP) [21, 85].

2- Facteurs liés au terrain :

## a) L'âge :

Plusieurs études récentes montrent qu'une population âgée peut parfaitement bénéficier d'un traitement curatif aussi bien chirurgical que radiothérapeutique (87) avec une survie sans récurrence comparable aux patients jeunes (88), mais des méta-analyses ont montré que la chimiothérapie a moins d'effet bénéfique pour les sujets âgés de plus de 65 ans [90].

Dans notre série, et pour un âge inférieur à 50 ans, le taux de survie était 55.6% à 3ans. Tandis que pour un âge supérieur à 60 ans, il était de 48%

## b) Le sexe :

Malgré que certains auteurs aient retrouvé un meilleur pronostic chez les femmes, il semble bien qu'il n'y ait pas de différence en rapport avec le sexe (89).

## c) Les comorbidités:

L'association d'un cancer du larynx et une pathologie non néoplasique, est modérément augmentée dans la population âgée, et elle peut influencer le pronostic par le choix de traitement qui tend vers le palliatif plutôt que le curatif, mais aussi sur le risque accru de complication après le traitement [90].

3- Survie globale :

Tableau 7 : taux de survie globale à 3 ans dans les cancers du larynx :

Auteurs	Santos (92)	Col (14)	Balakrishna (93)	Notre série
survie à 3ans	61.4%	54,9%	45,7%	57,9%

4- Survie sans maladie :

Dans la série portugaise de Santos (92) rassemblant 121 patients, la survie sans maladie à un an était de 81.3% contre 63.5% à 3 ans.

Dans notre série, elle est estimée à 30.3 % à un an et 21.1% à 3 ans.

## IX. Qualité de vie :

Il existe un large consensus pour affirmer que la qualité de vie est un concept multidimensionnel incluant au minimum les domaines physiques, psychiques et sociaux ainsi que les symptômes liés à la maladie et aux traitements (94, 95)

La Food and Drug Administration a recommandé que la qualité de vie soit le critère de jugement principal de l'efficacité d'un traitement si celui-ci n'a pas d'impact sur la survie [96].

Si la qualité de vie est de plus en plus évaluée dans les essais thérapeutiques, elle ne l'est pas en pratique quotidienne et particulièrement en radiothérapie. Il devient primordial d'évaluer son utilisation en routine afin d'offrir l'opportunité au patient que leur ressenti soit pris en compte tant dans un essai que dans leur traitement standard.

✚ Instruments de qualité de vie et de satisfaction des soins :

Deux éléments thérapeutiques principaux sont impliqués dans la genèse des complications : la radiothérapie et la chimiothérapie. Pratiquement, toutes les études sont concordantes pour affirmer que l'association des deux agents est plus toxique qu'un seul des traitements.

Dans une enquête réalisée chez plus de 500 spécialistes ORL, 75 % des médecins interrogés justifiaient une possible réduction de la probabilité de survie si celle-ci était obtenue au prix d'une altération majeure de la qualité de vie. (97)

La perception de la qualité de vie est meilleure après radiothérapie qu'après chirurgie ou chimiothérapie.

La perception de la qualité de vie par le médecin n'est pas univoque. Les médecins sous-estiment la symptomatologie de leur patient. Les questionnaires qui leur sont proposés sont complémentaires pour analyser la tolérance et prendre en charge précocement les effets ressentis par les malades :

Ø *EORTC QLQ C30 (questionnaire de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] sur la qualité de vie) et son module spécifique tête et cou QLQHN35 :*

Composé de 30 items, a permis d'identifier 15 dimensions et de calculer 15 scores. Ils correspondent à cinq scores d'aptitude fonctionnelle (capacité physique, aptitude à travailler ou à accomplir une tâche ménagère, les capacités cognitives, l'état émotionnel et l'état social). Un score de qualité de vie globale, un score de problème financier et huit scores de symptômes complètent l'analyse. (97)

Ø *Enhanced quality of life (EQOL) :*

Il est composé de deux parties. La première est constituée de 16 items explorant cinq dimensions : mobilité, autonomie de la personne, activité courante et sociale, douleurs/gênes, anxiété/dépression. La seconde est une échelle visuelle analogique évaluant l'état de santé global de 0 à 100. (97)

Ø *EORTC SAT 32 (satisfaction with care):*

Composé de 32 items permettant d'évaluer auprès de patients atteints d'un cancer la perception qu'ils ont de la qualité des soins et de leur relation avec les médecins et infirmières ainsi que l'organisation des soins et de l'environnement global de l'hôpital. (97)

Le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a introduit d'autres paramètres d'analyses associant la qualité de vie à la stratégie thérapeutique pour évaluer la préférence des patients et leur confort. (97)

Ø *Échelles spécifiques à l'alimentation*

La dénutrition, fréquemment observée en cancérologie, conduit à une moindre efficacité des thérapeutiques, à une majoration de leur toxicité et impacte sur la qualité de vie des patients [29].

# CONCLUSION

Le cancer du larynx est une pathologie lourde, que ce soit par sa répercussion ou par sa prise en charge.

L'absence d'une stratégie nationale concernant cette pathologie et la sous-estimation des premiers symptômes font très souvent que le diagnostic est posé à un stade tardif ce qui explique l'absence des cancers superficiels dans notre série. Ce même délai diagnostique se trouve par ailleurs alourdi par un délai thérapeutique long en raison du grand afflux des patients sur l'unique service de radiothérapie et d'oncologie médicale de la région.

La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie constituent le traitement de choix pour le cancer du larynx et dont la tendance actuelle opte pour des attitudes thérapeutiques de plus en plus conservatrices en usant du mieux de cet arsenal.

La surveillance médicale doit être régulière et prolongée pour déceler une évolution carcinologique, traiter d'éventuelles complications, suppléer à la toxicité des rayons et accompagner le malade dans sa lutte en étant à son écoute au cours du suivi.

Le pronostic du cancer du larynx reste relativement assez bon avec des taux de survie allant de 50% à 60% à 3 ans, un taux en constante évolution.

Enfin, la lutte contre l'intoxication alcoolo-tabagique reste le meilleur moyen pour diminuer son incidence.

# RESUMES

## RESUME

Nous rapportons une étude rétrospective de 94 cas de cancers laryngés colligés au service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès entre Janvier 2012 et Décembre 2014.

Une nette prédominance masculine a été mise en évidence (86 hommes/ 8 femmes). L'âge moyen tout sexe confondu est de 48 ans avec des extrêmes de 32 et 90 ans.

Le tabagisme chronique est incriminé dans 84% des cas et la notion d'éthylisme n'a été retrouvée que chez 18% des cas.

Le carcinome épidermoïde est le type histologique prédominant (100%), l'extension à 2 ou 3 étages était objectivée dans 85% des cas.

Dans notre série, 19 patients jugés inopérables ont été adressés directement pour radio chimiothérapie exclusive vu le stade avancé et l'état général altéré. Le protocole de préservation laryngée a été réservé à 21 malades. Par ailleurs, la radiothérapie complémentaire à la chirurgie a été dédiée à 54 patients dont 49 après laryngectomie totale et 5 après chirurgie conservatrice.

Le délai moyen entre la chirurgie et la radiothérapie est estimée à 75 jours avec des extrêmes oscillant entre 21 jours et 210 jours.

Le protocole de radio-chimiothérapie était basé sur une radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions sur le larynx et les aires ganglionnaires cervicales avec une dose totale de 70 Gy chez 39 patients, couplée à une chimiothérapie à base de Cisplatine ou Carboplatine. 51 patients ont reçu une radiothérapie prophylactique à la dose de 46 Gy.

Le rythme de surveillance adopté était fait d'une consultation régulière tous les 3 mois pendant les deux premières années, tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis 1 fois par an.

Pour les suites carcinologiques dans notre série, les récurrences locales ont été détectées chez 11 malades (4 après radio-chimiothérapie exclusive et furent adressés pour chimiothérapie palliative, 4 après radiothérapie complémentaire à la laryngectomie totale dont 1 patient a présenté en plus des métastases hépatiques et 3 malades ayant bénéficié d'une préservation laryngée), des métastases ont été retrouvées chez 3 autres malades, toutes de siège pulmonaire (2 d'entre eux ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie exclusive et un patient d'une radiothérapie complémentaire à la laryngectomie totale).

Dans notre série, les complications et effets secondaires post-radiothérapie étaient diverses dont : l'hyposialie et radiomucite concernaient 33% des patients, 8 cas d'infection de l'orifice de trachéotomie, 7 cas d'œdème cervical, les autres plaintes concernaient des douleurs scapulaires, des odynophagies, des dysphagies, des pertes de poids, des hypoacusies...le degré de satisfaction du patient par sa fonction vocale et la réinsertion socio-professionnelle ont également fait partie intégrante du suivi de nos patients. Le recours au psychologue attaché au service et à orthophoniste était de mise chaque fois que cela fut nécessaire.

Le suivi de nos patients, nous a permis de trouver :

- § 37 malades vivants sans récurrence ni métastase au terme de l'étude.
- § Une survie globale de : 64.6% à 1 an, 58.4% à 2 ans et 57.9% à 3 ans.
- § Une survie sans maladie de : 30.3% à 1 an, 23% à 2 ans et 21.1% à 3 ans.
- § On déplore le décès de 26 malades sur les 3 ans.
- § 34 patients sont perdus de vue soit 36%.

## SUMMARY

We report a retrospective study based on a sample of 94 cases of laryngeal cancer collected at the department of radiotherapy of the Hassan II University Hospital Center of Fez between January 2012 and December 2014.

We report a male predominance (86 men/ 8 women), the mean age of our patients, regardless of sex, was 48 years; the age span is from 32 to 90 years old.

The review of medical history pointed to, 84% of smoking chronic while the concept of alcoholism has been noted in only 18% of cases.

The predominant histologic type was epidermoid carcinoma (100%) and the extension to 2 or 3 floors was reported in 85% of cases.

In our sample, 19 patients, that have been deemed to be inoperable, were referred for an exclusive concomitant radio-chemotherapy because of the advanced stage and the altered general condition. The larynx preservation strategy has been reserved for 21 patients. Furthermore, a postoperative radiotherapy was dedicated to 54 patients; 49 of whom after a total laryngectomy and 5 after a conservative surgery.

The average duration between surgery and radiotherapy was 75 days with extremes ranging from 21 to 210 days.

The chemoradiation protocol consisted of a 3-dimensional conformal radiation therapy on larynx and cervical lymph nodes with a total radiation dose of 70 Gy by 39 patients, coupled with a chemotherapy based on Cisplatin or Carboplatin. Moreover, a radiation at a dose of 46 Gy was reserved to 51 patients.

The standard follow-up schedule is made of a regular check-up every 3 months for the first two years, then every 6 months for five years, then once a year.

For carcinological results, local recurrences were detected in 11 patients (4 after exclusive concomitant radio-chemotherapy and were referred for a palliative chemotherapy, 4 after total laryngectomy associated with a complementary radiotherapy of whom one patient developed also a hepatic metastasis, and 3 patients who received preservation protocol). Lung metastases were detected in 3 patients (2 of them have received an exclusive concomitant radio-chemotherapy and one after a total laryngectomy associated with complementary radiotherapy).

In our study, various post radiotherapy complications and side effects were noted: xerostomia and mucositis concerned 33% of patients, 8 cases of tracheostomy stoma infection, 7 cases of cervical edema, other complaints concerned scapular pains, odynophagia, dysphagia, weight losses, hypoacusis...the level of satisfaction with his phonatory function and the socio-professional reintegration were also an integral part of the patients monitoring. The recourse to a psychologist and a speech-language pathologist took place whenever necessary.

The survey of our patients, allow us to conclude that:

- § 37 patients are alive without any notion of recurrence or metastasis.
- § We deplore the death of 26 patients over the three years.
- § The overall survival rate is: 64.6% at one year, 58,4% at 2 years and 57.9% at 3 years.
- § The disease free-survival rate was: 30.3% at one year, 23% at two years and 21.1% at three years.
- § 34 patients were lost to follow-up representing 36%.

## مطى

عملنا هو دراسة اادية تهه 94 اله من مرضى سوط ان الحنجره تهته بههم خلال لفتره الممتده ابين  
يناير 2012 وديسبر 2014 في مصلحه العلاج لأ شعبة المراكينه شفا المثلج لمعي . العلقن اني فسل .

الديطواله ذكورية وضحده بئخصيهه 86 ورضه انمقو ابل 8 اعم عدل الأعم ل هو 48 سنة مع  
حد أدنى هو 32 سنة وأقصى هو 90 سنة.

التدخين المزمن هم 84% ملحه الات فيه الم لتهج اللإمه ان على الكحول إلاعد 18% من  
المرضى.

النوع النديليل اءد هو اللوط انه شويه (100%) معلته شواء اللوط ان إلى ابلقن اني أولقن الت  
في 85% ملحه الات.

في عملنا ذا ، تحصل 9 مررضه اغور وهلين للجراحه بببته قم المرض ولد اللعه للمتمدهوره ،  
على العلاج لأ شعبة والملاحيمه يائي فيه اخصصت لقرات بلإيهه قاء على الحنجره ل 21 مررضه . من جهه  
أخرى لملتهف اء 54 مررضه من علاج لأ شعبة المكملة للجراحه ، 49 بعد ببلتهف ال كلي للحنجره ، و 5 بعد  
جراجه ذويه.

تقر المده المتوسطه بين الجراحه اولأ شعبة 75 مر ، مع 21 يوم كحد أدنى و 210 يوم كحدأقصى .

لر تكوال علاج لأ شعبة على العلاج شبع اعى ثل اني به الله شكل موجه على الحنجره والغللله ف لويه  
العدقيه بجرعه 70 GY ل 39 مررضه ا إلى انب علاج يائي مكون من اللد ببلاتين الأكر بو بلاتين فيه ا  
لملتهف اء 51 مررضه من جراعه اع قءر 46 GY .

منهجالقه ابعبه الندبه للمرضى تمثلت في فحط بي كل 3 شهر خلال السنه بلالأوليهين ، و كل 6  
أشهر لمدده 5 سنوات ثم مر قادهه في السنه .

ب الندبه للظور ، لحصه اء 1 اءه من عودا قه شل الووحلاي ا (4) الاتبعده علاج شبع اعى و  
كيمه يائي ديه لهد التهم على الملاحيمه يائي لظويه ، عند 4 مرضى بعد علاج شبع اعى كميله لبلتهف ال  
الكلي للحنجره ، منهم مريض واحد كتهف عندهف افة إلى نالقبهات الورم على مللوك بد ، وعند 3 مرضى  
الإتم قاء على الحنجره عندهم) ، في ديه نهه شفا 3 الات الملقن بتهه اتجله اعلى مستق الوئولقن إلى انوا  
قءتصلوا على علاج كيمي يائي وو احد اعلى اعم كمل لبلتهف ال كلي للحنجره).



# ANNEXES

**ANNEXE 1 :**

*Fiche d'exploitation :*

Dossier N° : .....

Nom, Prénom : .....

Adresse : .....

Statut marital : .....

Date d'entrée en service : .....

Date de sortie du service : .....

IP : .....

1- Sexe : M  F

2- Age : ..... ans

3- Profession : .....

*A) Antécédents et facteurs de risque :*

4- Tabagisme : Oui  (Paquets/an : ..... pendant ..... ) Non

5- Alcoolisme : Oui  Non

6- Exposition à la fumée de fours de bois : Oui  Non

7- Infection à HPV connue : Oui  Non

8- Laryngites chroniques : Oui  Non

9- Comorbidité : Oui  Non  à si Oui, laquelle :

.....

10- Antécédent familial : Oui  Non

*B) Intervalle Symptomatologie / Consultation / Diagnostic / Traitement :*

Délai entre le début de la symptomatologie et la première consultation :

.....

Délai entre la première consultation et l'établissement du diagnostic :

.....

Délai entre établissement du diagnostic et l'entame du traitement :

.....

*C) Loco-morphologie tumorale : (TDM + Panendoscopie + bilan d'extension)*

- 11- Sièges tumoraux : étage sus-glottique  glottique  sous-glottique
- 12- Localisation : unilatérale  bilatérale
- 13- Morphologie tumorale : ulcéro-bourgeonnante  Bourgeonnante   
Infiltrante  Nodulaire
- 14- Extension locorégionale : Non  Oui
- 15- Si oui :
- Cartilages laryngés
  - Oropharynx
  - Hypopharynx
  - Ganglions lymphatiques
  - Loge HTE
  - Replis ary-épiglotiques
  - Commissure antérieure
  - Recessus piriforme
  - Graisse para laryngée
  - Trachée
- 16- Métastases : Non  Oui  si Oui, siège :

.....

*D) Classification :*

- 17- Classification TNM : Tx  T0  Tis  T1  T2  T3  T4   
 NO  N1  N2a  N2b  N2c  N3   
 MO  M1
- 18- Stade : SO  SI  SII  SIII  SIV

*E) Traitement :*

## I) Radiothérapie externe :

- 19- post-opératoire  (intervalle de temps : ..... semaines) exclusive   
 concomitante à la chimiothérapie  non reçue  à motif :  
 .....
- 20- Irradiations exclusives au larynx  RCMI\*
- 21- Mode : séquentielle  hyperfractionnée  accélérée
- 22- Dose de radiothérapie : ..... Gy
- 23- Radiothérapie interrompue ? Oui  Non  si Oui, motif :  
 .....
- 24- Anémie préexistante : Oui  Non
- 25- Manifestations cliniques post radiothérapie :  
 Mycoses  radiodermite  Hypothyroïdie  Fistules  Infection   
 Xérostomie  Fibrose  Dysgueusie  Odynophagie   
 Œdème laryngé  Mucite

## II) Chirurgie :

- 26- Laryngectomie totale  Laryngectomie subtotale  Laryngectomie partielle  non reçue  à motif :.....
- 27- Curage ganglionnaire : conservateur  élargi  non pratiqué
- 28- Thyroïdectomie associée : Oui  Non
- 29- Marges de résection : saines  envahies
- 30- Réhabilitation vocale post laryngectomie totale :  
Voix œsophagienne  Trachéostomie  électolarynx

Complications :

- 31- Précoces : Hématome ou hémorragie  Lâchage de suture   
Emphysème sous cutané  infection de la plaie
- 32- Tardives : troubles de déglutition  pharyngostome

## III) Chimiothérapie :

- 33- concomitante à la radiothérapie  post-opératoire  palliative   
non reçue

IV) traitement palliatif : Oui  Non 

## F) Evolution et Surveillance :

- 34- récurrence loco-régionale : Oui  Non  à siège :  
.....
- 35- Métastases : Oui  Non  à siège : .....
- 36- Soutien psychologique : par la famille et les proches  par un professionnel  absente
- 37- Sevrage alcoolo-tabagique : Oui  Non
- 38- Hygiène bucco-dentaire : bonne  mauvaise
- 39- Etat nutritionnel : bon  mauvais

- 40- Alimentation : sans gêne  gênée
- 41- Signes digestifs : Non  Oui  à lesquels :  
.....
- 42- La douleur : absente  faible supportable  moyennement supportable  intense  à siège de la douleur :  
.....
- 43- TSH (thyroïde dans le champ d'irradiation) : .....
- 44- Rééducation orthophonique (voix et déglutition) : reçue  suspendue   
 non reçue
- 45- Evaluation du résultat selon le patient : excellent  satisfaisant   
moyennement satisfaisant  insatisfaisant
- 46- Réinsertion socio-professionnelle : complète sans difficultés  pénible   
 retentissement sur le travail  retentissement sur la vie sociale   
retentissement conjugal
- 47- Autres manifestations : anxiété  dépression  isolement  perte  
d'estime de soi  idées suicidaires

*G) Survie :*

- 48- Survie général : < 1 an  1 an - < 2 ans  2 ans - 3 ans   
perdus de vue
- 49- Survie sans symptômes de maladie : < 1 an  1 an - < 2 ans  2  
ans - 3 ans

## Annexe 2 : Classification TNM 7ème édition –UICC

### révisée en 2010.

La classification TNM est établie sur la base de données cliniques et paracliniques notamment scanographiques.

T – Tumeur primitive :

Larynx sus-glottique :

<b>T1</b>	Tumeur limitée à une sous-localisation de l'étage sus-glottique avec mobilité normale des cordes vocales
<b>T2</b>	Tumeur envahissant plus d'une sous-localisation de l'étage sus-glottique ou glottique ou extraglottique (ex : muqueuse de la base de langue, vallécule, paroi interne du sinus piriforme) avec mobilité normale des cordes vocales
<b>T3</b>	Tumeur limitée au larynx avec fixation glottique et/ou envahissant la ou les régions suivantes : région rétro-cricoïdienne, loge pré-épiglottique, espace paralaryngé et/ou avec lyse minima du cartilage thyroïde (corticale interne)
<b>T4a</b>	tumeur atteignant le cartilage thyroïde et/ou envahissant les tissus extralaryngés (trachée, tissus mous du cou y compris les muscles profonds ou extrinsèques de la langue), les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde et l'œsophage
<b>T4b</b>	tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

## Glotte :

<b>T1</b>	Tumeur pouvant atteindre la commissure antérieure ou postérieure, avec une mobilité normale
<b>T1a</b>	limitée à une corde vocale
<b>T1b</b>	limitée aux 2 cordes vocales
<b>T2</b>	Tumeur étendue à l'étage sus glottique et/ou au larynx sous glottique, et/ou avec diminution de la mobilité de la corde vocale
<b>T3</b>	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)
<b>T4a</b>	tumeur envahissant le cartilage thyroïde ou les tissus extralaryngés (tissus mous du cou notamment la musculature profonde et extrinsèque de la langue), les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde et l'œsophage
<b>T4b</b>	tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

## Larynx sous-glottique :

<b>T1</b>	Tumeur limitée au larynx sous glottique
<b>T2</b>	Tumeur étendue à une (aux) corde(s) vocale(s) avec une mobilité normale ou diminuée
<b>T3</b>	Tumeur limitée au larynx avec fixation d'une corde vocale
<b>T4a</b>	tumeur étendue au cartilage cricoïde ou thyroïde, et/ou les tissus extralaryngés (tissus mous du cou notamment la musculature profonde et extrinsèque de la langue), les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde, et l'œsophage
<b>T4b</b>	tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

## N- Ganglions :

<b>N0</b>	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
<b>N1</b>	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral $\leq 3$ cm dans sa plus grande dimension
<b>N2</b>	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
<b>N2a</b>	métastase dans un seul ganglion lymphatique $>3$ cm mais $\leq 6$ cm
<b>N2b</b>	métastases homolatérales multiples toutes $\leq 6$ cm
<b>N2c</b>	métastases bilatérales ou controlatérales $\leq 6$ cm
<b>N3</b>	Métastase dans un ganglion lymphatique $>6$ cm dans sa plus grande dimension

## M - Métastases :

<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance

Groupement par stades :

	TNM		
<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade I</b>	T1	N0	M0
<b>Stade II</b>	T2	N0	M0
<b>Stade III</b>	T3	N0, N1	M0
	T1, T2	N1	M0
<b>Stade IV A</b>	T4a, T4b	N0, N1	M0
	T1, T2, T3	N2	M0
<b>Stade IV B</b>	T4b	tous N	M0
	tous T	N3	M0
<b>Stade IV C</b>	tous T	tous N	M1

Source :

[http://www.oncologik.fr/index.php/Oncolor:Carcinome\\_%C3%A9pidermo%C3%AFde\\_de\\_l%27hypopharynx\\_et\\_du\\_larynx](http://www.oncologik.fr/index.php/Oncolor:Carcinome_%C3%A9pidermo%C3%AFde_de_l%27hypopharynx_et_du_larynx)

Référence :

Green FL, Compton CC, Fritz AG, Shah JP, Winchester DP  
AJCC Cancer staging. Atlas. Chicago : Springer Science Business Media 2006, révisée en 2010.

## Annexe 3 :

### Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

Publish Date: May 28, 2009

**Quick Reference**

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

**Components and Organization**

**SOC**

System Organ Class, the highest level of the MedDRA hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

**CTCAE Terms**

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

**Definitions**

A brief definition is provided to clarify the meaning of each AE term.

**Grades**

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

- Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
- Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL\*.
- Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL\*\*.
- Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
- Grade 5 Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a grade is not available.

Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

**Grade 5**

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

**Activities of Daily Living (ADL)**

\*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

\*\*Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

† CTCAE v4.0 incorporates certain elements of the MedDRA terminology. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MSSO Web site (<http://www.meddramsso.com>).

Items de la classification :

### CONTENTS

SOC	Page
Blood and lymphatic system disorders	3
Cardiac disorders	4
Congenital, familial and genetic disorders	7
Ear and labyrinth disorders	8
Endocrine disorders	9
Eye disorders	10
Gastrointestinal disorders	12
General disorders and administration site conditions	22
Hepatobiliary disorders	24
Immune system disorders	26
Infections and infestations	27
Injury, poisoning and procedural complications	34
Investigations	41
Metabolism and nutrition disorders	44
Musculoskeletal and connective tissue disorders	46
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	50
Nervous system disorders	51
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	56
Psychiatric disorders	57
Renal and urinary disorders	59
Reproductive system and breast disorders	61
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	65
Skin and subcutaneous tissue disorders	71
Social circumstances	75
Surgical and medical procedures	76
Vascular disorders	77

Source : <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>

# BIBLIOGRAPHIE

- 1- Tian-Run Liu et al. Survival and prognostic analysis of 221 patients with advanced laryngeal squamous cell carcinoma treated by surgery. *Chinese Journal of Cancer* 28:3, March 2009, 249-253
- 2- A. Lévy et al. Résultats de la radiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes du larynx avec atteinte sous-glottique. *Cancer/Radiothérapie* 18, 2014, 1-6
- 3- David I. Rosenthal et al. Long-Term Outcomes After Surgical or Nonsurgical Initial Therapy for Patients With T4 Squamous Cell Carcinoma of the Larynx: A 3-Decade Survey. *"Cancer"* 15; 121(10), May 2015, 1608-1619
- 4- A. Diakité, Cancer du larynx : expérience de l'institut national d'oncologie de Rabat, à propos de 404 cas. 2012
- 5- J.-L. Lefebvre, D. Chevalier. *Cancers du larynx*, EMC-Oto-rhino-laryngologie 2, 2005, 432-457.
- 6 -S. Kamal, S. Sabri et al. Profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif du cancer du larynx à propos de 301 cas CHU Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc.
- 7- Tomasz Skóra et al. Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors. *European Archives of Oto-rhino-laryngology* 272(3): 2015, 673-679.
- 8- Jesper Brandstorp-Boesen et al. Long-term trends in gender, T-stage, subsite and treatment for laryngeal cancer at a single center, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2014, 3233-3239
- 9- O. Laccourreye et al. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases* 131, 2014, 93-97
- 10- Franceschi s. et al. Laryngeal cancer in women: tobacco, alcohol, nutritional and hormonal factors. *Cancer epidemiol biomarkers prev.*12 (6), 2003, 514-7

- 11- Chandran Nallathambi et al. Clinic-Epidemiologic Patterns of Laryngeal Cancer: 5-year Results from a Regional Cancer Centre in Northeastern India. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 17, 2016.
- 12- TALAMINI R et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. Cancer causes control. 13(10): 2002, 957-64
- 13- International Agency for Research on cancer. alcohol drinking. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans, volume 44 ; 1988
- 14- Galez A. Cancer du larynx : Etude rétrospective du centre Oscar Lambert, Thèse Lille. 1990
- 15- El Achkar I, THOME.C, EL RASSI.B et al. : Cancer du larynx : expérience de l'hôpital France-dieu Beyrouth 1992-1996
- 16- Matthew M. Smith et al. Assessing Delays in Laryngeal Cancer Treatment. The American Laryngological, Rhinological and Otolaryngological Society, The Laryngoscope, 126: July 2016, 1612-1615
- 17- G du T de Villiers et al. Laryngeal carcinoma – patient profile and delay in referral  
Department of Otorhinolaryngology, Universitas Hospital and University of the Free State, Bloemfontein, Scientific Letters, 2007, 1274-1275
- 18- A. Cherkaoui et al. Le profil épidémiologique du cancer du larynx au service d'ORL, CHU HASSAN 2, FES, 2009
- 19- Xavier D. R. Brouha et al. Laryngeal cancer patients: analysis of patient delay at different tumor stages, Wiley InterScience, Head and Neck, 2005, 289-295
- 20- N. Bouzid et al. Cancer du larynx chez le sujet âgé, Service de radiothérapie, CHU Farhat-Hached, Sousse, Tunisie, 2013.

- 21- H. Ramroth et al. Factors predicting survival after diagnosis of laryngeal cancer, *Oral Oncology* 47, 2011, 1154-1158
- 22- HASSANI et al. Apport de l'imagerie dans le diagnostic des tumeurs du larynx  
Rapport national du cancer du larynx, Mai 1997
- 23- Robert Y et al. Helical CT of the larynx: a comparative study with conventional CT scan. *Clin Radiol* 1996;51:882-5.
- 24- Peter M. Som et al. The New Imaging-Based Classification for Describing the Location of Lymph Nodes in the Neck with Particular Regard to Cervical Lymph Nodes in Relation to Cancer of the Larynx, *ORL* ; 62: 2000, 186-198.
- 25- F Dubrulle et al. Imagerie en cancérologie du larynx et de l'hypopharynx, *J Radiol*;89 : 2008, 998-1012
- 26- Haapaniemi et al. Laryngeal cancer in Finland: a 5-year follow-up study of 366 patients. *Head Neck* ;38 (1): Jan 2016, 36-43.
- 27- Mlynarek A, Kost K, Gesser R. Radiotherapy versus surgery for early T1-T2 glottic carcinoma. *J Otolaryngol.* 35(6), December 2006, 413-419.
- 28- Anna Mucha-Małecka et al. Histopathological factors influencing results of combined treatment in patients with laryngeal cancer, *Pol J Pathol* 66 (3): 2015, 260-268
- 29- Van CE, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005 ; 51-63
- 30- Edge SB et al. *AJCC: Laryngeal, AJCC Cancer Staging Manual 7th edition* New York Springer, 2010, 57-67
- 31- Jafar FASSI FIHRI. Le cancer du larynx chez la femme. Thèse n°185/2003 :  
Université HASSAN II, faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca.

- 
- 32- Gilles Poissonnet et al. Cancers ORL : les grands principes thérapeutiques, orl/cancérologie. 2007
- 33- Remacle M et al. Cordectomy. A proposal for a classification by the working committee, European Laryngological Society Endoscopic. Eur Arch Otorhinolaryngol 257: 2000, 227-231.
- 34- Y Pointreau et al. Radiotherapy of Larynx Cancers / Cancer Radiother 20 Suppl, 2016, 131-135.
- 35- Prades JM, Reyt E. Cancers du larynx. EMC -Oto-rhino-laryngologie ;8(2):2013,1-15
- 36- Bourhis J, Le Maitre A, Baujat B, Audry H, Pignon JP. Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. Curr Opin Oncol; 19 : 2007, 188-194.
- 37- Pignon JP et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet; 355, 2000 : 949-55.
- 38- Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer study group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med; 324: 1991, 1685-1690.
- 39- G. Calais et al. Cancers des voies aérodigestives supérieures : le retour de la chimiothérapie néoadjuvante ? Cancer/Radiothérapie Volume 17,n° 5-6 pages 498-501
- 40- Pointreau Y, Atean I, Fayette J, Calais G, Lefebvre JL. Induction chemotherapy in head and neck cancer: a new paradigm. Anticancer Drugs; 22: 2011, 613-620.
- 41- Posner M. Evolving strategies for combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. Oncologist;12: 2007, 967-974.

- 
- 42- Pignon JP, Maitre AL, Maillard E. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NH): an update on 93 randomised trials and 17 346 patients. *Radiother Oncol* ;92:2009, 4-14
- 43- Loyo M, Pai SI. The molecular genetics of laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin N Am*; 41:2008, 657-72.
- 44- Bonner JA, Giralt J, Harari PM. Cetuximab prolong survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: a phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 23, 2004
- 45- Chevalier D. Surgery for laryngeal and hypopharyngeal cancer. Open neck approach-partial and reconstructive laryngectomy. In: Remacle M, Eckel HE, editors. *Surgery of larynx and trachea*. Berlin: Springer- Verlag; 2010. 221-8.
- 46- Giovanni A. et al. Partial frontolateral laryngectomy with epiglottic reconstruction for management of early stage glottic carcinoma. *Laryngoscope*;111: 2001, 663-8.
- 47- Hartl DM. et al. Evidence-based review of treatment options for patients with glottic cancer. *Head Neck* ;33 : 2011, 1638-1648.
- 48- Pinel J, Cachin Y, Laccourreye H, Piquet JJ. Cancers du larynx. Indications thérapeutiques, résultats. In: *Modalités d'extension du cancer du larynx*. Chapitre II. Rapport de la Société française d'oto-rhinolaryngologie et de pathologie cervico-faciale. Paris: Arnette; 1980, 14-38.
- 49- Remacle M, European Laryngological Society. Endoscopic supraglottic laryngectomy: a proposal for a classification by the working committee on nomenclature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* ; 266: 2009, 993-998.

- 50- Rudolph E, Dyckhoff G, Becher H, Dietz A, Ramroth M. Effects of tumor stage, comorbidity and therapy on survival of laryngeal cancer patients: a systematic review and a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* ; 268 : 2011, 65–79.
- 51- Vilaseca I, Huerta P, Blanch J. Voice quality after CO2 laser cordectomy. What can we really expect? *Head Neck*; 30: 2008, 43–49
- 52- Chevalier D, Laccourreye O, Brasnu D. Cricohyoidoepiglottopexy for glottic carcinoma with fixation or impaired motion of the true vocal cord. 5 year oncological results with 112 patients. A combined study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* ;106: 1997, 364–369
- 53- Prades JM, Lallemand B, Garrel R. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by radiotherapy to concomitant chemoradiotherapy for laryngeal preservation in T3M0 pyriform sinus carcinomas. *Acta Otolaryngol*; 130: 2010, 150–155
- 54- Gourin CG, Conger BT, Sheils C. The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope*;119: 2009, 1312–1317.
- 55- Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR. Currents trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* ; 266: 2009, 1333–1352.
- 56- Remacle M, Lawson G, Hantzakos A. Endoscopic partial supraglottic laryngectomies: technique and results. *Otolaryngol Head Neck Surgery*; 141: 2009, 374–381
- 57- Peretti G, Piazza C, Cattaneo A. Comparison of functional outcomes after endoscopic versus open-neck supraglottic laryngectomies. *Ann Otol Rhinol Laryngol*; 115: 2006, 827–832

- 
- 58- Bhalavat RL, Fakhri AR, Mistry RC. Radical radiation vs surgery plus post-operative radiation in advanced resectable supraglottic larynx and pyriform sinus cancers: a prospective randomized study. *Eur J Surg Oncol*; 29: 2003, 750-756.
- 59- DhamJD, Sessions DG, Paniello RC. Primary subglottic cancer. *Laryngoscope*; 108: 1998, 741-746.
- 60- Clément-Colmou K, et al. Suivi clinique et paraclinique après radiothérapie pour un cancer des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie*, Volume 19, n° 6-7, octobre 2015, 597-602
- 61- Anon. Guide affection de longue durée : cancer des voies aérodigestives supérieures. Saint-Denis La Plaine, Boulogne-Billancourt: Haute Autorité de santé, Institut national du cancer; 2009
- 62- Tiwana MS, Hay J, Wu J, Wong F, Cheung W, Olson RA. Incidence of second metachronous head and neck cancers: population-based outcomes over 25 years. *Laryngoscope*; 124: 2014, 2287-2291
- 63- Barry B, de Raucourt D, Darras J, Dassonville O, Dehesdin D, Dessard-Diana B, et al. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'otorhinolaryngologie : suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures de l'adulte. Paris: Société française otorhinolaryngologie (SFORL); 2009
- 64- Nakahara R, Kodaira T, Furutani K, Tachibana H, Tomita N, Inokuchi H, et al. Treatment outcomes of definitive chemoradiotherapy for patients with hypopharyngeal cancer. *J Radiat Res*; 53: 2012, 906-915
- 65- Krstevska V, Stojkovski I, Zafirova-Ivanovska B. Concurrent radiochemotherapy in locally-regionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma: analysis of treatment results and prognostic factors. *Radiat Oncol*; 7: 2012, 78

- 66- Wan XC, Egloff AM, Johnson J. Histological assessment of cervical lymphnode identifies patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): who would benefit from chemoradiation after surgery? *Laryngoscope*; 122: 2012, 2712–2722
- 67- Gellrich NC, Schramm A, Bockmann R, Kugler J. Follow-up in patients with oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg*; 60: 20012, 380–386
- 68- oncologik.fr [page d'accueil sur Internet]. Réseau de cancérologie régional de Lorraine : référentiels de traitement. Vandoeuvre-lès-Nancy: Association réseau Oncolor; 2014
- 69- Hermans R. Post treatment imaging in head and neck cancer. *Eur J Radiol*; 66: 2008, 501–511
- 70- Ferlito A, Buckley JG, Rinaldo A, Mondin V. Screening tests to evaluate distant metastases in head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*; 63: 2001, 208–211
- 71- Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, Ferron C, Dolivet G, Bensadoun RJ, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol*; 26: 2008, 5518–5523
- 72- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*; 359: 2008, 1116–1127
- 73- Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A, Mondin V. Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*; 63: 2001, 202–207

- 
- 74- Hong WK, Lippman SM, Itri LM, Karp DD, Lee JS, Byers RM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*; 323: 1990, 795–801
- 75- Narayana A, Vaughan AT, Fisher SG, Reddy SP. Second primary tumors in laryngeal cancer: results of long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 42: 1998, 557–562
- 76- Stokman MA, Spijkervet FK, Burlage FR, Dijkstra PU, Manson WL, de Vries EG, et al. Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomised clinical trial. *Br J Cancer*; 88: 2003, 1012–1016
- 77- Faivre J-C, Albertini MH, Belle L, Henry A, Rousselot A, Cretineau H, et al. MéMo-Pratic'VDHA : guide de prescription pour les voies digestives hautes altérées. *Oncologie*;13: 2011, 6
- 78- Prades JM, Simon PG, Timoshenko AP. Extended and standard supraglottic laryngectomies: a review of 110 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 262: 2005, 947-952
- 79- Starmer HM, Tippett DC, Webster KT. Effects of laryngeal cancer on voice and swallowing. *Otolaryngol Clin N Am*; 41: 2008, 763–818
- 80- Graff P, Lapeyre M, Desandes E, Ortholan C, Bensadoun RJ, Alfonsi M, et al. Impact of intensity-modulated radiotherapy on health-related quality of life for head and neck cancer patients: matched-pair comparison with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 67: 2007, 1309–1317
- 81- Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*; 14: 2003,199–212

- 
- 82- Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg*; 41: 1983, 283–288
- 83- Raitiola H, Pukander J, Laippala P. Glottic and supraglottic laryngeal carcinoma: differences in epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *Acta Otolaryngol*; 119 (7): 1999, 847–851
- 84- Barnes L. et al. Diseases of the larynx, hypopharynx and esophagus. In: *Surgical Pathology of the Head and Neck*, Barnes L, 2nd ed. Marcel Dekker: New York , 2000
- 85- Ricardo B. R. et al. Prognostic Significance of Nodal Metastasis in Advanced tumours of the Larynx and Hypopharynx, *Acta Otorinolaringol Esp*; 63(4): 2012, 292--298
- 86- Barnes L. et al. World Health Organization Classification of tumours Pathology and genetics of Head Neck tumours Lyon IARC 2005
- 87- SARINI J, FOURNIER C, LEFEBVRE.JL et al: head and neck squamous cell carcinoma in elderly patients: along-term retrospective review of 273 cases? *Arch Otolaryngol head neck Surg*; 127(9): September 2001, 1089-1092
- 88- BHATTACHARYYA N: A matched survival analysis for squamous cell carcinoma of the head and neck in the elderly. *Laryngoscope*; 113(2): 2003, 368-372
- 89- FUJIT.T, SATO T, YOSHINI K, et al: a clinical study of 1079 patients with laryngeal cancer. *Nippon jibinkoka Gakkai Kaiho*;100: 1997, 856-3
- 90- Thomas T.A. et al. The impact of comorbidity on treatment-related side effects in older patients with laryngeal cancer, *Oral Oncology* 47, 2011, 56–61
- 91- Yilmaz T, Hosal S, Ozyar E, Akyol F, Gursel B. Postoperative radiotherapy in advanced laryngeal cancer: effect on local and regional recurrence. *Laryngol Otol* 19: 2005, 784–790

- 92- T S SANTOS et al. Clinical and histopathological prognostic factors in locoregional advanced laryngeal cancer. *The Journal of Laryngology & Otology*, 130, 2016, 948–953
- 93- Balakrishna B . Yeole et all. Survival from head and neck cancer in Mumbai; *Cancer* 2000
- 94- Carr AJ, Gibson B, Robinson PG. Measuring quality of life: is quality of life determined by expectations or experience? *BMJ*; 322: 2001, 1240–3
- 95- Fairclough D. Design and analysis of quality of life studies in clinical trials. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC; 2002
- 96- Beitz J, Gnecco C, Justice R. Quality-of-life end points in cancer clinical trials: the US food and drug administration perspective. *J Natl Cancer Inst Monogr*; 20: 1996,7–9
- 97- P. Maingon et al. Quality of life for patients treated for head and neck carcinoma *Cancer/Radiothérapie* 14, 2010, 526–529
- 98- James A. Bonner, Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous- Cell Carcinoma of the Head and Neck, *n engl j med* 354;6, February 2006, 567-578