

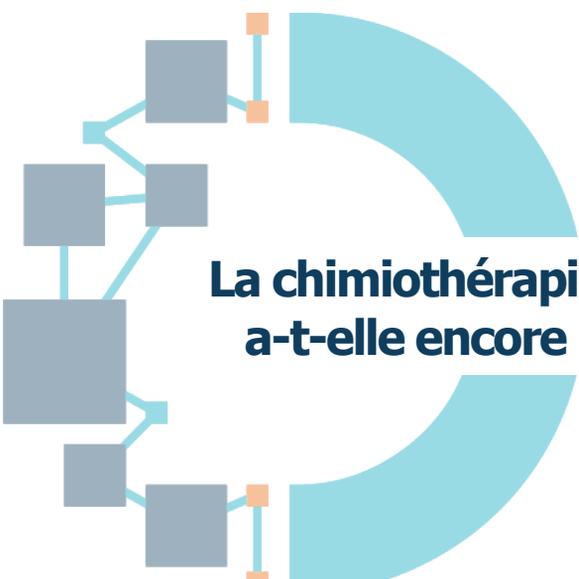


Préservation laryngée : où en est-on ?

7 février 2020

Angoulême

2èmes Rencontres d'Oncologie ORL en Nouvelle-Aquitaine



La chimiothérapie d'induction a-t-elle encore une place ?

07 février 2020

Angoulême

Dr Charles DUPIN,
Radiothérapeute, Bordeaux

2èmes Rencontres d'Oncologie ORL en Nouvelle-Aquitaine



Plan

La chimiothérapie d'induction a-t-elle encore une place ?

- Quel rationnel pour la chimiothérapie d'induction?
- Omettre une laryngectomie diminue-t-il la survie?
- Quel schéma optimal à l'ère pré-taxane?
- Quelle chimiothérapie d'induction à l'ère des taxanes?
- Faire une chimiothérapie d'induction comme une chimiothérapie néo-adjuvante pour améliorer le pronostic des patients a-t-il un sens?
- Peut-on toujours proposer une préservation laryngée?

WWW.onco-nouvelle-aquitaine.fr



La réponse à la chimiothérapie prédicteur de la réponse à la radiothérapie

Correlation Between Response to Cisplatinium-Combination Chemotherapy and Subsequent Radiotherapy in Previously Untreated Patients With Advanced Squamous Cell Cancers of the Head and Neck

JOHN F. ENSLEY, MD,* JOHN R. JACOBS, MD,† ARTHUR WEAVER, MD,‡ JEANNIE KINZIE, MD,§ JOHN CRISSMAN, MD,|| JULIE A. KISH, MD,* GLENN CUMMINGS, PhD,* AND MUHYI AL-SARRAF, MD*

60 tumeurs ORL

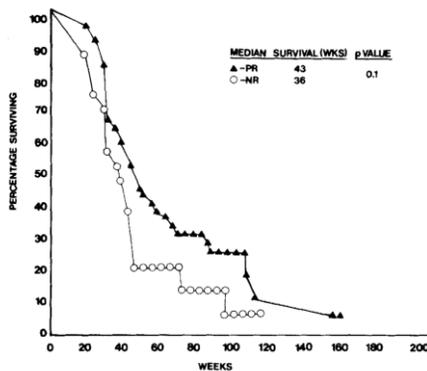
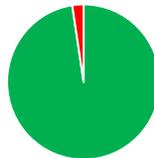


FIG. 1. Survival in weeks of PR and NR groups.

• 42 répondeurs (>50%) à la chimiothérapie



• 97% en réponse à la radiothérapie

• 18 non répondeurs (<50%) à la chimiothérapie



• 5% de réponse à la radiothérapie

Ensley Cancer 1984

Réponse à la chimiothérapie marqueur du contrôle après radiothérapie

Ensley Cancer 1984



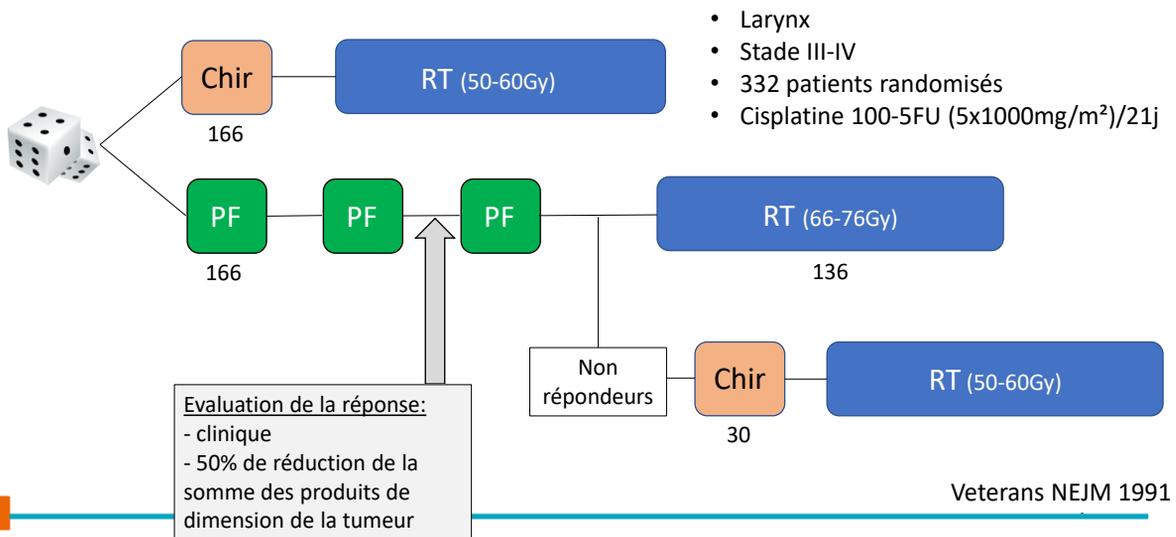
www.onco-nouvelle-aquitaine.fr

Vol. 324 No. 24 INDUCTION CHEMOTHERAPY AND RADIATION FOR LARYNGEAL CANCER — WOLF ET AL. 1685

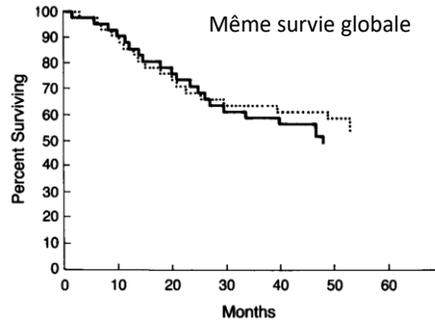
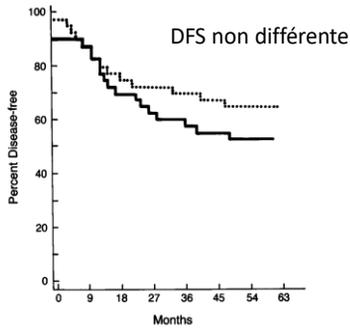


INDUCTION CHEMOTHERAPY PLUS RADIATION COMPARED WITH SURGERY PLUS RADIATION IN PATIENTS WITH ADVANCED LARYNGEAL CANCER

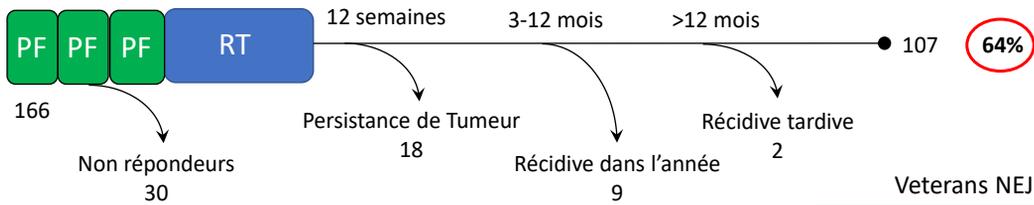
THE DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS LARYNGEAL CANCER STUDY GROUP*



Veterans NEJM 1991



Préservation du larynx



Réponse à la chimiothérapie marqueur du contrôle après radiothérapie

Ensley Cancer 1984



Pas de perte de chance de survie si radiothérapie après PF chez les répondeurs

Veterans NEJM 1991



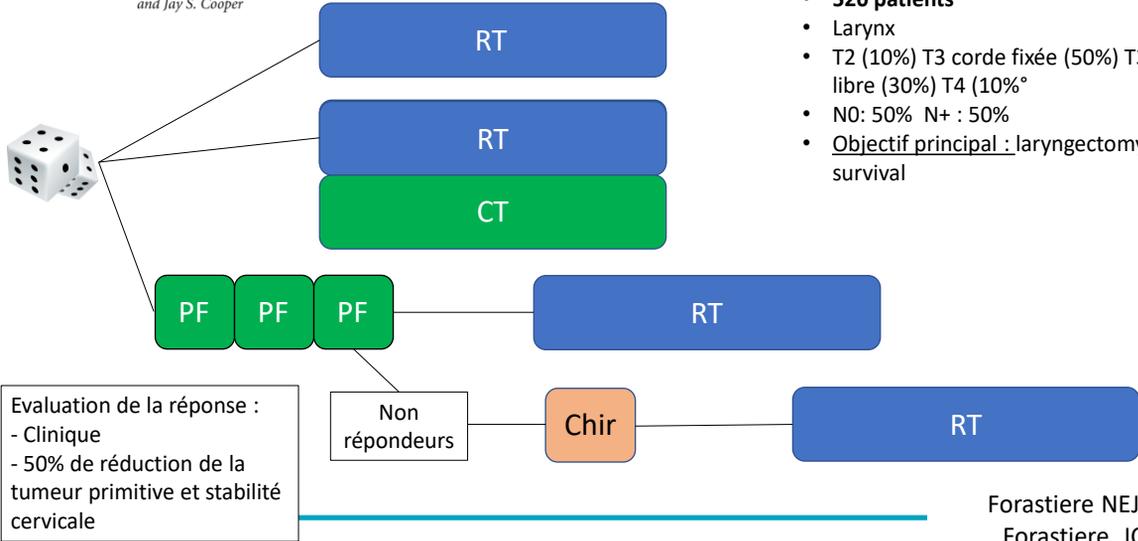


Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer

Arlene A. Forastiere, Qiang Zhang, Randal S. Weber, Moshe H. Maor, Helmuth Goepfert, Thomas F. Pajak, William Morrison, Bonnie Glisson, Andy Trotti, John A. Ridge, Wade Thorstad, Henry Wagner, John F. Ensley, and Jay S. Cooper



- 520 patients
- Larynx
- T2 (10%) T3 corde fixée (50%) T3corde libre (30%) T4 (10%)
- N0: 50% N+ : 50%
- Objectif principal : laryngectomy free survival

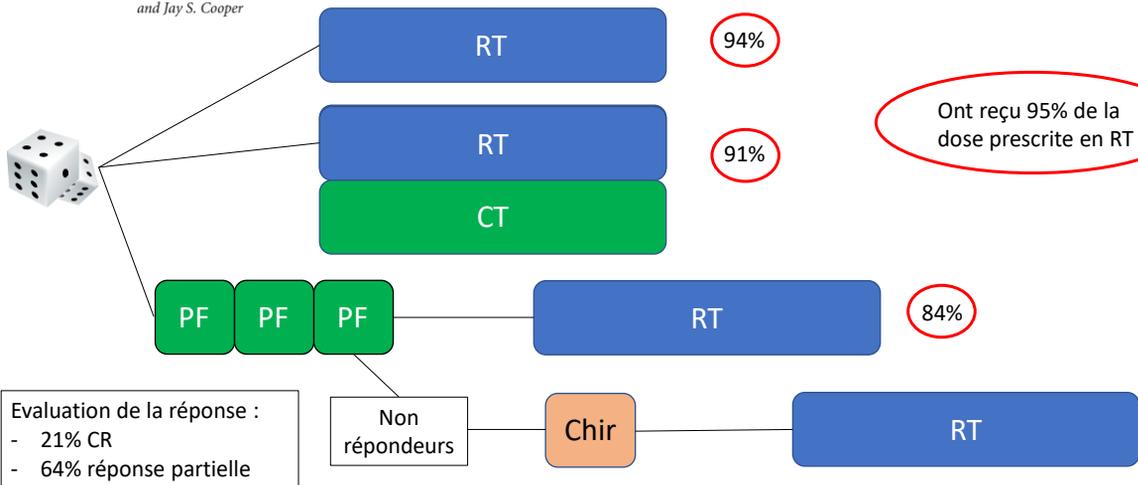


Forastiere NEJM 2003
Forastiere JCO 2013

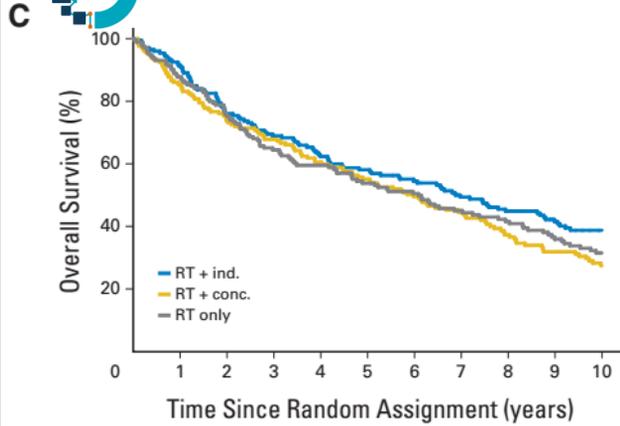


Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer

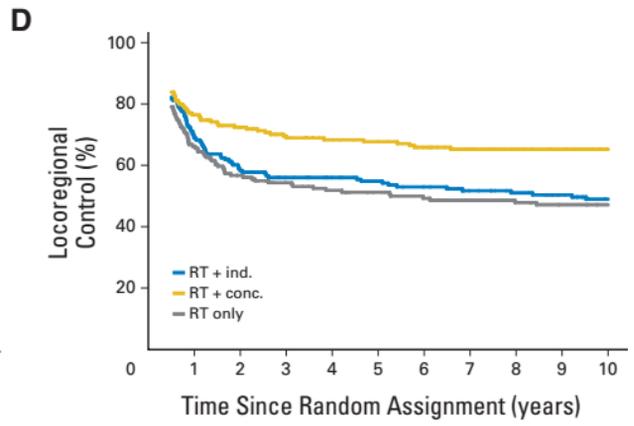
Arlene A. Forastiere, Qiang Zhang, Randal S. Weber, Moshe H. Maor, Helmuth Goepfert, Thomas F. Pajak, William Morrison, Bonnie Glisson, Andy Trotti, John A. Ridge, Wade Thorstad, Henry Wagner, John F. Ensley, and Jay S. Cooper



Forastiere NEJM 2003
Forastiere JCO 2013



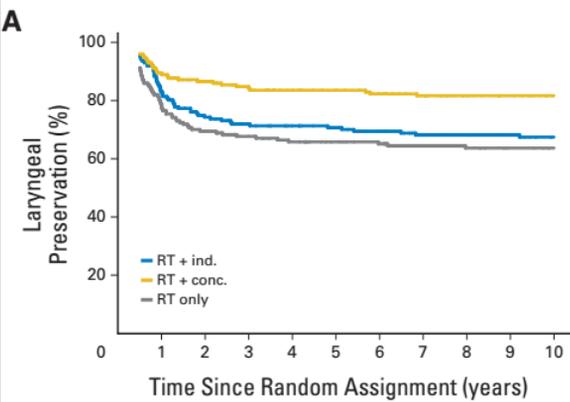
No. at risk	174	157	128	116	104	96	88	76	69	61	52
RT + ind.	174	157	128	116	104	96	88	76	69	61	52
RT + conc.	174	146	126	113	100	90	80	70	56	46	36
RT only	172	148	126	105	96	83	76	65	59	51	43



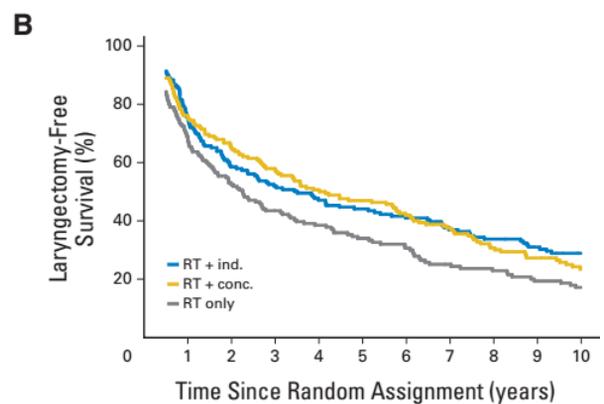
No. at risk	174	117	91	81	73	68	61	53	47	39	31
RT + ind.	174	117	91	81	73	68	61	53	47	39	31
RT + conc.	174	123	107	93	81	76	67	58	45	38	30
RT only	172	103	80	66	59	51	44	34	31	26	24

Forastiere JCO 2013

Préservation du larynx

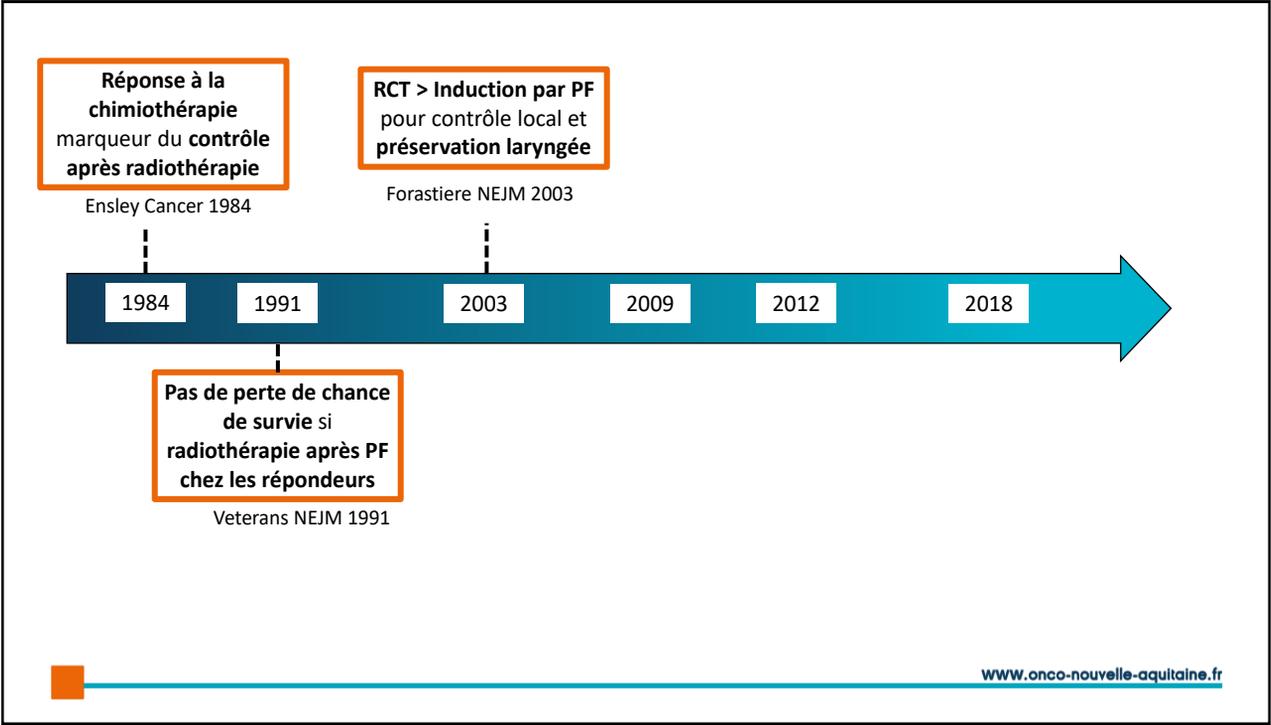


No. at risk	174	130	98	87	78	72	65	56	51	44	37
RT + ind.	174	130	98	87	78	72	65	56	51	44	37
RT + conc.	174	130	111	96	83	76	67	58	45	38	30
RT only	172	116	88	70	62	52	46	35	32	27	24



No. at risk	174	130	98	87	78	72	65	56	51	44	37
RT + ind.	174	130	98	87	78	72	65	56	51	44	37
RT + conc.	174	130	111	96	83	76	67	58	45	38	30
RT only	172	116	88	70	62	52	46	35	32	27	24

Forastiere JCO 2013



ARTICLE

Long-Term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation

Guillaume Janoray, Yoann Pointreau, Pascal Garaud, Sophie Chapet, Marc Alfonsi, Christian Sire, Eric Jadaud, Gilles Calais

```

    graph TD
      A[Die] --> B[PF]
      A --> C[TPF]
      B --> D[RT]
      B --> E[Non répondeurs]
      E --> F[Chir]
      F --> G[RT]
      C --> H[RT]
      C --> I[Non répondeurs]
      I --> J[Chir]
      J --> K[RT]
    
```

Evaluation de la réponse :

- Réponse complète ou réponse partielle avec remobilisation laryngée
- Clinique et radiologique

- **213 patients**
- 2000-2005
- Larynx (44%), hypopharynx (56%)
- T2 (14%) T3 (73%) T4 (12%)
- N0: 33% N+ : 66%
- **Objectif principal** : taux de préservation à 3 ans

Pointreau JNCI 2009
Janoray JNCI 2016



Evaluation de la réponse

4 à 6 semaine après la dernière chimiothérapie



TPF TPF TPF

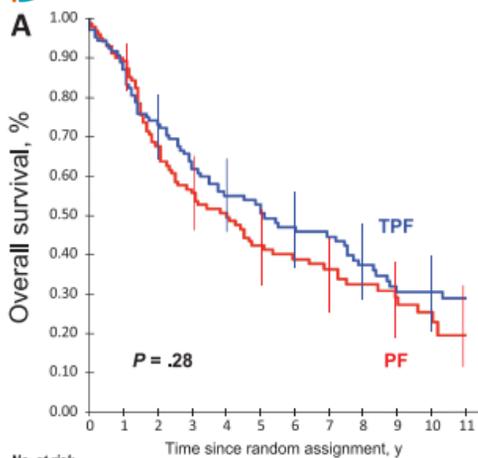
PF PF PF

Réponse (CR+PR)	80% (42+38%)	59% (30%+29%)
Remobilisation laryngée	43%	29%
Biopsies négatives (sur 50% du total)	64%	36%
Radiothérapie proposée	78%	55%

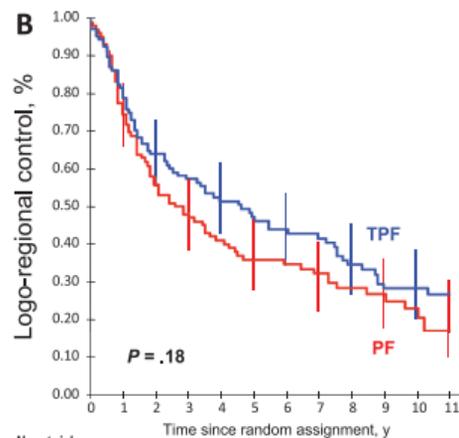
Pointreau JNCI 2009
Janoray JNCI 2016



Evaluation de survie globale et de la PFS



No. at risk					
TPF	110	66	45	37	18
PF	103	56	40	29	8



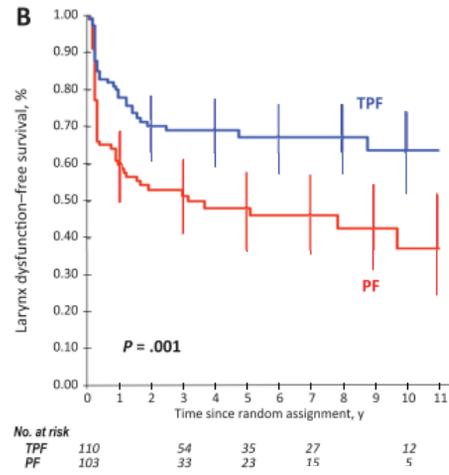
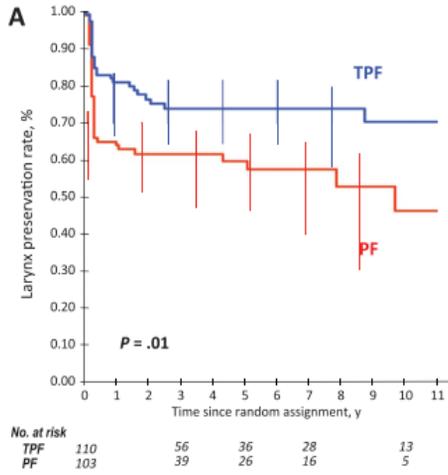
No. at risk					
TPF	110	62	43	36	18
PF	103	48	34	26	7

Janoray JNCI 2016





Préservation du larynx



Janoray JNCI 2016

Réponse à la chimiothérapie marqueur du contrôle après radiothérapie
Enslay Cancer 1984

RCT > Induction par PF pour contrôle local et préservation laryngée
Forastiere NEJM 2003

1984

1991

2003

2009

2012

2018

Pas de perte de chance de survie si radiothérapie après PF chez les répondeurs
Veterans NEJM 1991

Induction par TPF>PF pour la Préservation laryngée
Pointreau JNCI 2009



La chimiothérapie d'induction ...

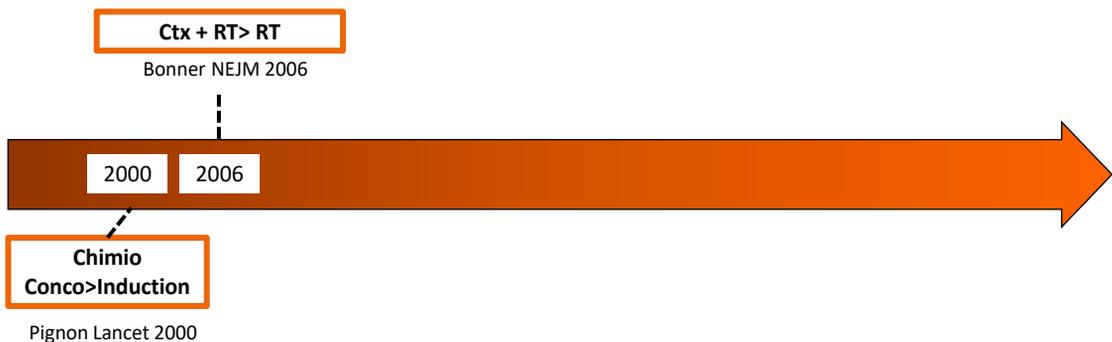
... peut-elle être utilisée...

... comme une chimiothérapie néoadjuvante...

... pour augmenter la survie ?

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr

Une brève histoire de la chimiothérapie d'induction par TPF
pour augmenter la survie des cancers localement avancés de la tête et du cou



Une brève histoire de la chimiothérapie d'induction par TPF pour augmenter la survie des cancers localement avancés de la tête et du cou

Ctx + RT > RT

Bonner NEJM 2006

2000

2006

2007

**Chimio
Conco > Induction**

Pignon Lancet 2000

**TPF > PF en induction
sur Survie**

Vermorken NEJM 2007

**TPF > PF en induction
puis RT + carbo hebdo**

Posner NEJM 2007

Une brève histoire de la chimiothérapie d'induction par TPF pour augmenter la survie des cancers localement avancés de la tête et du cou

pour augmenter la survie des cancers localement avancés de la tête et du cou

Ctx + RT > RT

Bonner NEJM 2006

2000

2006

2007

2009

**Chimio
Conco > Induction**

Pignon Lancet 2000

**TPF > PF en induction
sur Survie**

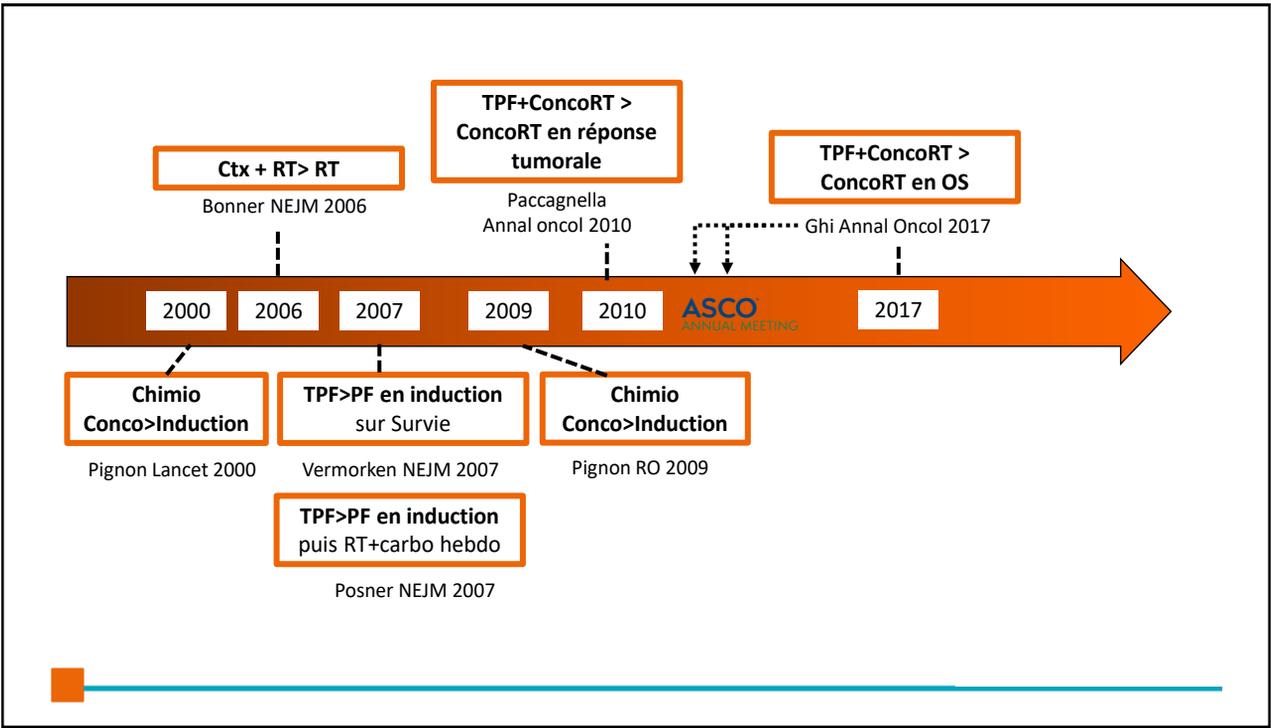
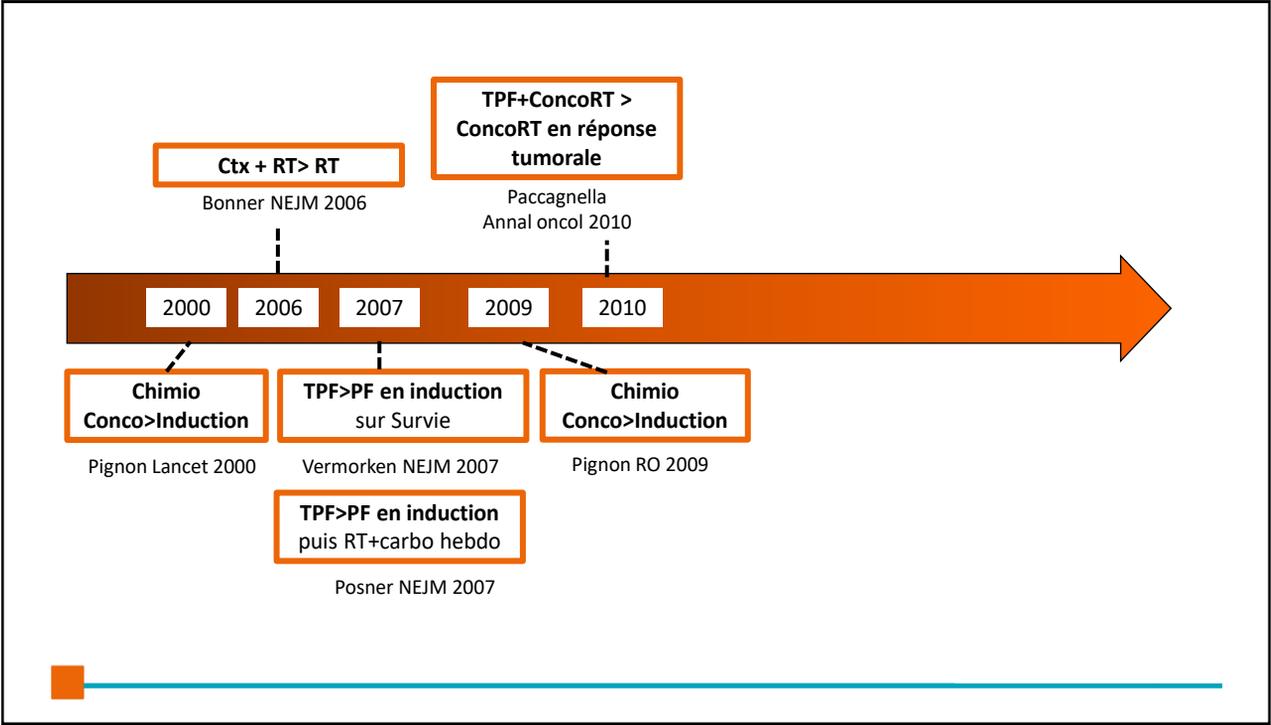
Vermorken NEJM 2007

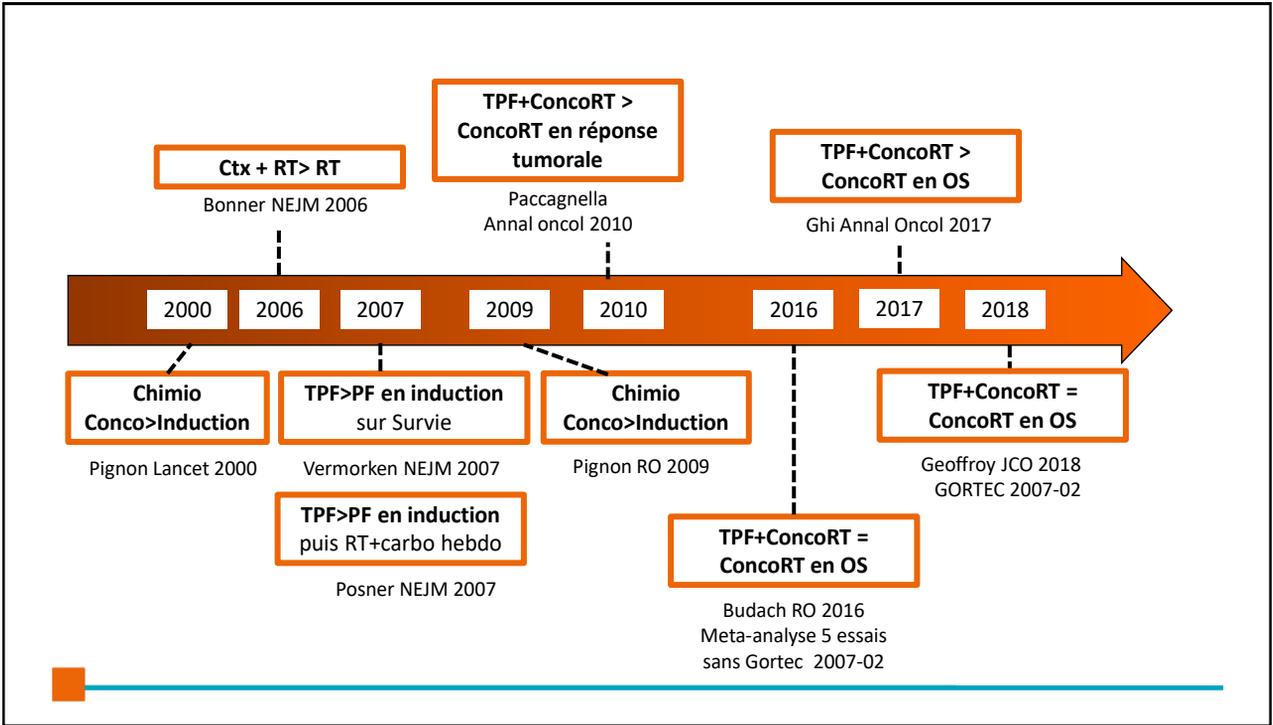
**Chimio
Conco > Induction**

Pignon RO 2009

**TPF > PF en induction
puis RT + carbo hebdo**

Posner NEJM 2007

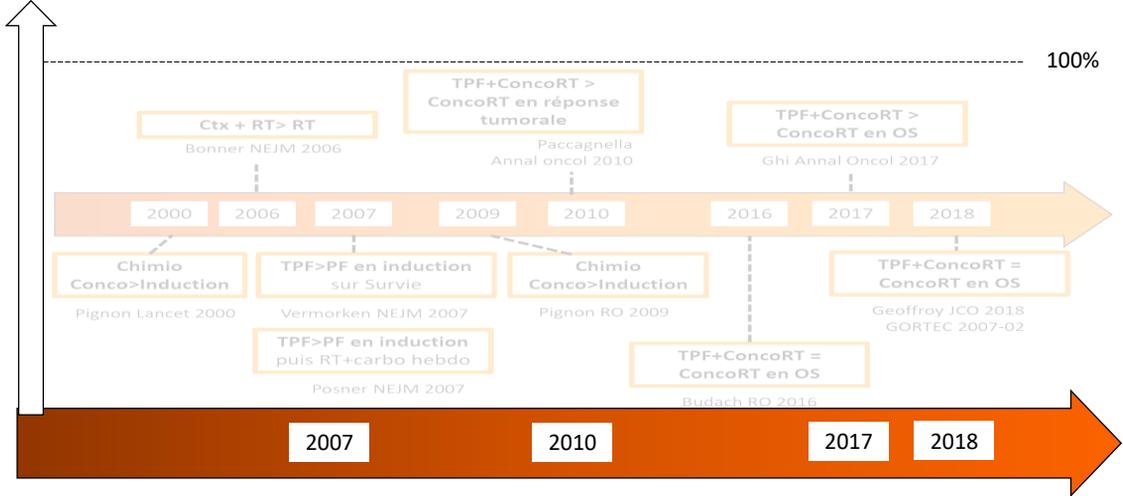




NON

**La chimiothérapie d'induction
n'augmente pas la survie**

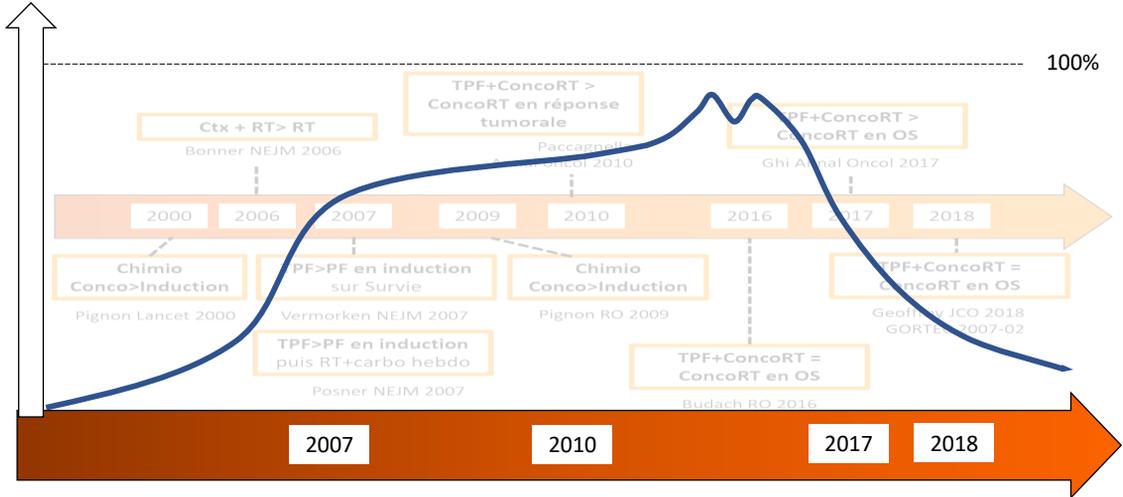
Espoir en l'efficacité du
TPF néo-adjuvant
pour augmenter la
survie des LAHNSCC



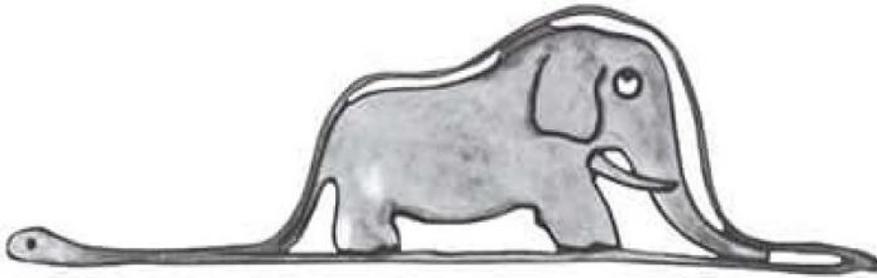
www.onco-nouvelle-aquitaine.fr

Espoir en l'efficacité du
TPF néo-adjuvant
pour augmenter la
survie des LAHNSCC

Une brève histoire de la chimiothérapie d'induction par TPF pour augmenter la survie des cancers localement avancés de la tête et du cou



www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



Réponse à la chimiothérapie marqueur du contrôle après radiothérapie

Ensley Cancer 1984

RCT > Induction par PF pour contrôle local et préservation laryngée

Forastiere NEJM 2003

1984

1991

2003

2009

2012

2018

Pas de perte de chance de survie si radiothérapie après PF chez les répondeurs

Veterans NEJM 1991

Induction par TPF>PF pour la Préservation laryngée

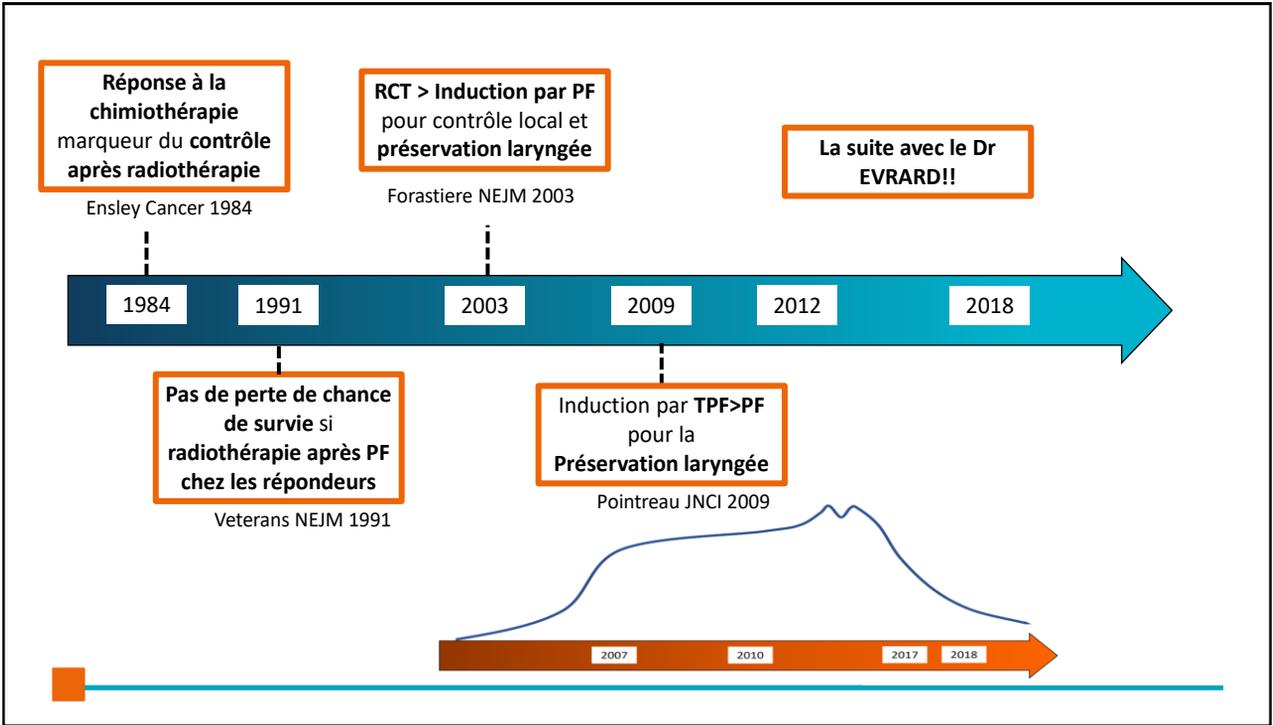
Pointreau JNCI 2009

2007

2010

2017

2018



La préservation laryngée : toujours une bonne idée?



The Laryngoscope
Lippincott Williams & Wilkins, Inc.
© 2006 The American Laryngological,
Rhinological and Otological Society, Inc.

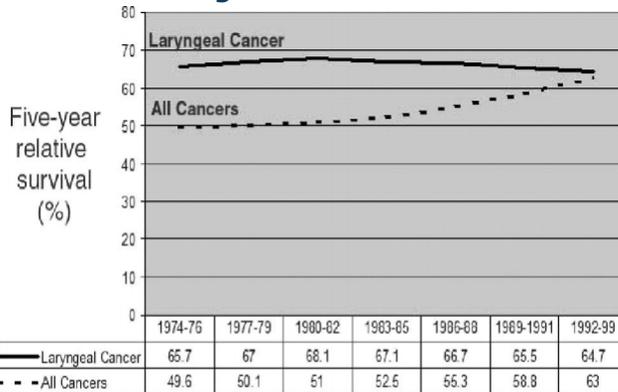
Laryngeal Cancer in the United States: Changes in Demographics, Patterns of Care, and Survival

Henry T. Hoffman, MD, MS, FACS; Kimberly Porter, MPH; Lucy H. Karnell, PhD; Jay S. Cooper, MD;
Randall S. Weber, MD; Corey J. Langer, MD; Kie-Kian Ang, MD, PhD; Greer Gay, PhD;
Andrew Stewart, MA; Robert A. Robinson, MD, PhD

Hoffman The Laryngoscope 2006



La préservation laryngée : toujours une bonne idée?



La survie pour tous les cancers augmente aux USA de 1974 à 1999

Et baisse pour les larynx

Fig. 1. Despite improvement identified overall for all cancer types, survival among patients with laryngeal cancer has diminished. Data from SEER Cancer Statistics Review, 1975–2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2003. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000.

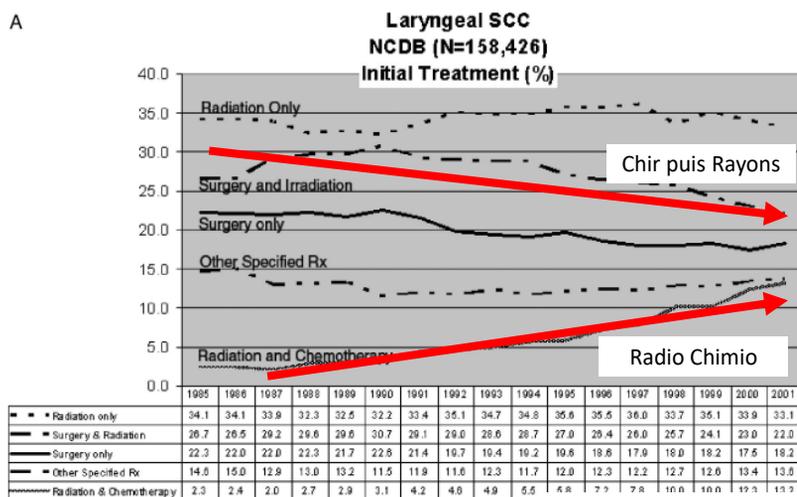
Hoffman The Laryngoscope 2006



La préservation laryngée : toujours une bonne idée?



A

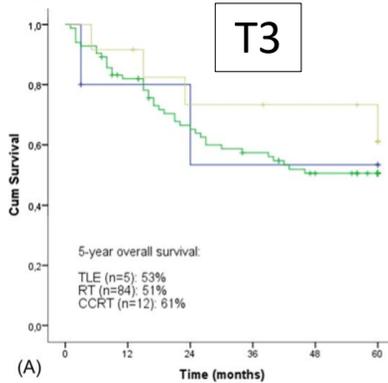


Hoffman The Laryngoscope 2006



La préservation laryngée valable pour les T4?

Survie globale



Survie globale

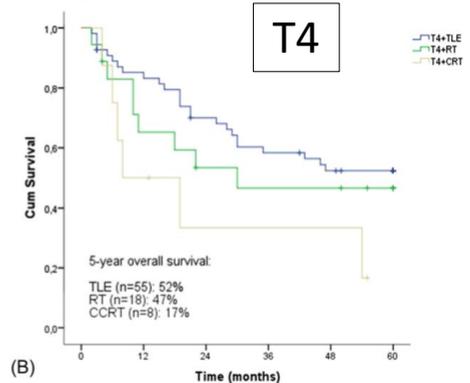


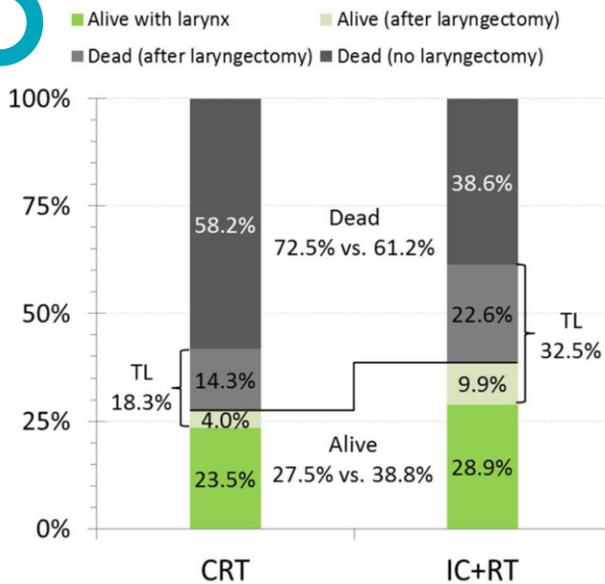
FIGURE 3. Overall survival analyzed per treatment-group for (A) T3 laryngeal cancer and (B) T4 laryngeal cancer. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

Timmermans Head Neck 2015

- ☐ 180 patients consécutifs
- ☐ 1999-2008
- ☐ Rétrospectif
- ☐ 1 institut

Contrepoint

RTOG 91-11



- Résultats à 10 ans.
- Certains y voient l'échec de la stratégie par RCT d'emblée

FIGURE 1 | Ten-years outcome data of patients treated with concomitant cisplatin radiotherapy (CRT) vs. induction-chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by radiotherapy (IC+RT) in the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized clinical trial RTOG 91-11 demonstrates superior long-term survival and survival with larynx despite increased frequency of total laryngectomies (TL). Modified representation of data from Forastiere et al. (1) according to Licitra et al. (2).

Dietz Front Oncol 2019



Conclusion

La chimiothérapie d'induction a-t-elle encore une place ?

- La **réponse à la chimiothérapie** permet de prédire la **réponse à la radiothérapie**
- **Omettre une chirurgie** chez des patients répondeurs à la chimiothérapie **ne compromet pas la survie**
- Une **radio-chimiothérapie par cisplatine est le schéma optimal** pour avoir une bonne préservation laryngée par rapport à l'induction par PF, et la radiothérapie seule
- La chimiothérapie par **TPF** est **supérieure au PF** pour la préservation laryngée
- Envisager une chimiothérapie d'induction même suivi de cetuximab ne doit pas être privilégiée pour obtenir une meilleure survie
- Il est nécessaire de bien sélectionner les patients : **pas de T4**

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr

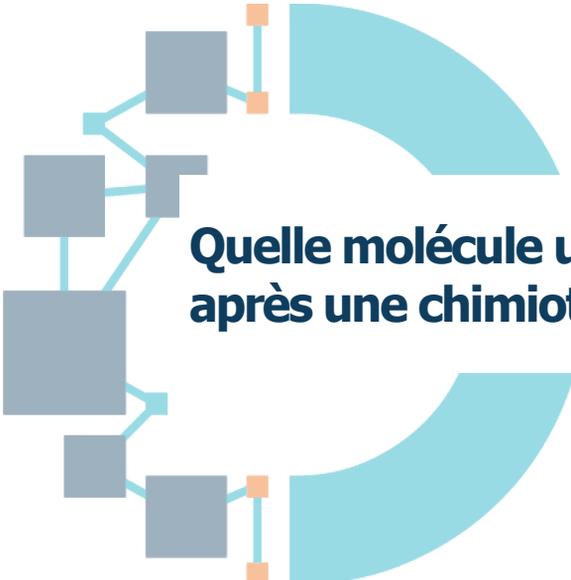


Conclusion

La chimiothérapie d'induction a-t-elle encore une place ?

- Pour moi, plutôt non

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



Quelle molécule utiliser en potentialisation après une chimiothérapie d'induction?

7 février 2020

Angoulême

Camille EVRARD, oncologue médicale
CHU Poitiers

2èmes Rencontres d'Oncologie ORL en Nouvelle-Aquitaine



Rappel

chimio d'induction / de préservation laryngée

- Indications : Cancers du larynx (ou hypopharynx) T3 ou T4 et T2 non accessibles à une chirurgie partielle
- Contre indiquée si lyse cartilagineuse, atteinte rétro-cricoïdienne ou extension sous glottique majeure
- Evaluation à 2 cures de chimio :
 - diminution du volume tumoral > 50%?
 - remobilisation des CV ou des aryténoïdes?
- Si bonne réponse, alors 3^{ème} cure puis RTE (ou RCT, c'est là toute la question)
- Si réponse non satisfaisante, alors chirurgie de rattrapage par laryngectomie totale



41

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



Et après la chimio d'induction ...?

- Radiothérapie seule?
- Radiothérapie + Cisplatine?
- Radiothérapie + Cetuximab?



42

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



Problème :

Peu d'études randomisées sur ce sujet précis !

- Globalement 9 études randomisées
- A peine 1000 patients au total ... donc question difficile

Attention! on ne parle pas de la chimio d'induction / néo adjuvante au sens large mais bien de préservation laryngée!



Chimio d'induction par PF (Platine-5FU)

3 phases III

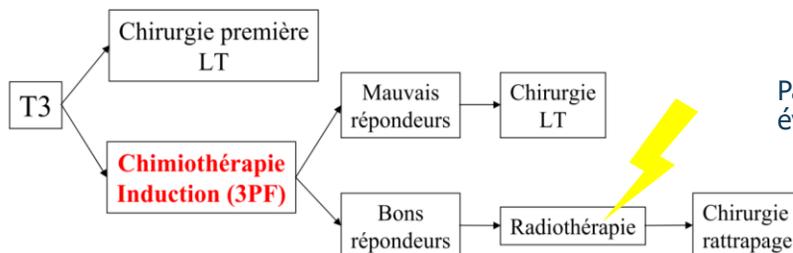
3 PIII années 80-90:

VA (USA) larynx
EORTC (E) T2-T3hypopharynx
GETTEC (France) T3 larynx

VALCSG. N Engl J Med 1991
Lefebvre JL et al. J Natl Cancer Inst 1996
Richard JM et al. Oral Oncol 1998

Lancet 2000; 355:949-57

méta analyse de ces 3 essais



Pas d'informations sur un éventuel complément à la RTE

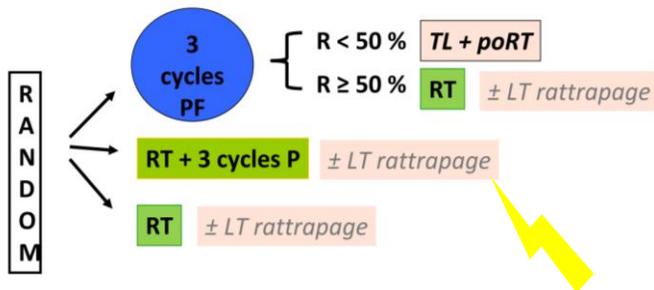




Préservation laryngée directement par RCT concomitante avec Cisplatine

RTOG 91-11, Forastière et al, N Engl J Med, 2003; JCO 2013

RTOG
RADIATION THERAPY
ONCOLOGY GROUP



Pas de données sur l'ajout éventuellement d'une chimio à la RTE après chimio d'induction par PF

45

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



Préservation par chimio type TPF ...

10 ans déjà

Pointreau et al, J Natl Cancer Inst. 2009; 101: 498-506, GORTEC 2000-01

GORTEC
Groupe Oncologie Radiothérapie
Tête Et Cou
Radiotherapy oncology group for head & neck

Bras expérimental TPF

Taxotère 75 mg/m²

Cisplatine 75 mg/m²

5FU 750 mg/m²/j en baxter sur 120 heures

Tous les 21 jours

Versus

Bras standard PF

Cisplatine 100 mg/m²

5FU 1000 mg/m²/j en baxter sur 120 heures

Tous les 21 jours

- Radiotherapy for Responders

Radiation therapy was initiated between 3 and 7 weeks after the last chemotherapy cycle. [...]

Chemotherapy (cisplatin, carboplatin, and 5-fluorouracil or a combination of two drugs) during radiotherapy was allowed for all patients who were treated at the same institute, according to its practice.

46

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



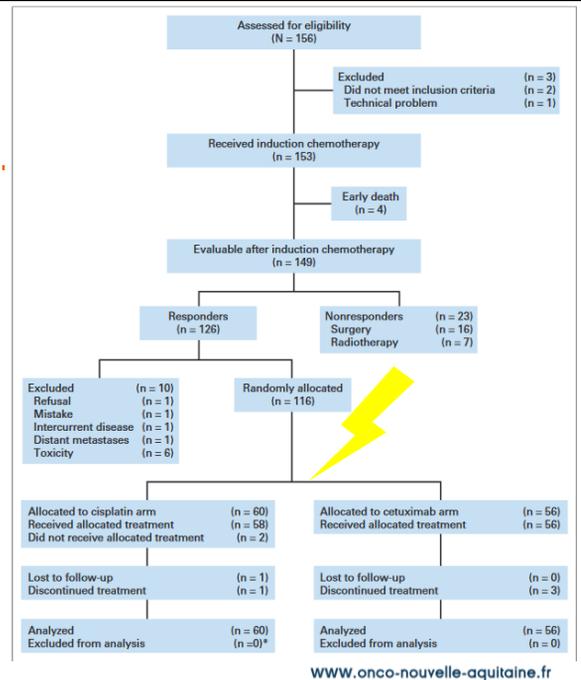
Etude TREMPLIN,

Lefebvre et al;

J Clin Oncol, 2013; 1;31(13):1702.

Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy

For larynx preservation: the TREMPLIN randomized phase II study



47



Etude TREMPLIN

Lefebvre et al; J Clin Oncol, 2013; 1;31(13):1702.

- Etude de phase II
- Toxicités importantes après la chimio d'induction par TPF
Type de toxicités différentes mais globalement autant d'effets secondaires dans les 2 bras
- Compliance meilleure dans le bras Cetuximab-RT :
42 % des patients ont reçus toutes les doses de CDDP (3 cycles)
71% des patients ont reçus les 7 injections de Cetuximab prévues

48

WWW.onco-nouvelle-aquitaine.fr



Etude TREMPLIN

Lefebvre et al; J Clin Oncol, 2013; 1;31(13):1702.

Table 3. Acute Toxicity

Variable	Cisplatin		Cetuximab	
	No.	%	No.	%
No. of patients	58*		56	
Mucositis grade				
3	25	43	24	43
4	2	3	1	2
In-field skin toxicity grade				
3	14	24	29	52
4	1	2	3	5
Other toxicity, any grade, justifying protocol modification				
Renal	9	15.5	0	
Hematologic	8	14	0	
Poor performance	7	12	1	1.7
Infusion-related reaction	0		3	5
Protocol modification due to acute toxicity	33	57	19	34

*Two patients did not start treatment.

Table 4. Late Toxicity

Variable	Cisplatin		Cetuximab	
	No.	%	No.	%
No. of patients	58*		56	
Residual renal dysfunction at last examination (all grade 1)				
4 cycles	13	22.4	0	
5 cycles	3			
6 cycles	5			
14	14			
Grade 3 to 4 toxicity				
Mucosal	2	3.5	1	1.8
Xerostomia	6	10.3	5	8.9
Subcutaneous fibrosis	4	7.0	1	2.0
Neuropathy	2	3.4	0	
Laryngoesophageal	5	8.6	5	9.0

*Two patients did not start treatment.

49

WWW.onco-nouvelle-aquitaine.fr

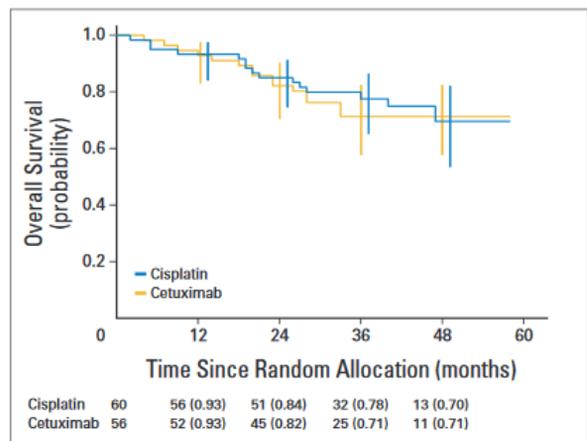


Etude TREMPLIN

Lefebvre et al; J Clin Oncol, 2013; 1;31(13):1702.

Pas de différence en terme de :

- préservation laryngée à 3 mois (95 et 93%, bras CDDP et bras Cetuximab)
- larynx fonctionnel (87 et 82% respectivement)
- survie globale à 18 mois (92 et 89% respectivement)
- Un peu moins de contrôle local dans le bras Cetuximab mais plus de possibilité de LT de rattrapage ...



50

WWW.onco-nouvelle-aquitaine.fr



TAX 324 Phase III: TPF versus PF followed by CT-RT with Carboplatin AUC 1,5 weekly

Posner MR and al., Ann oncol 2009

- TPF versus PF puis
- Responders in both groups then received **7 weeks of chemoradiotherapy with weekly carboplatin** (area under the curve 1.5) and daily radiotherapy, starting 3–8 weeks after the start of the third cycle of induction chemotherapy
- Pas de données sur l'apport du Carboplatine avec RTE car les 2 groupes l'ont reçus...



51

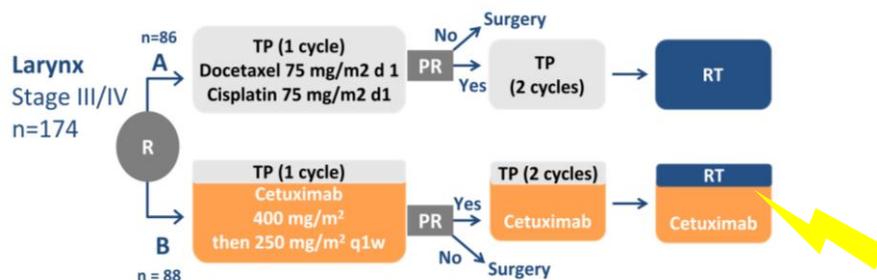
www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



DeLOS II trial; Dietz A and al, J Clin Oncol 2014

(Abstract No 6016)

- German multicenter (25 centers) randomized phase II trial
- Investigating a docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) induction chemotherapy **with or without cetuximab** for patients with only by laryngectomy operable carcinoma of the larynx/hypopharynx, followed by radiotherapy.



52

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



DeLOS II trial; Dietz A and al, J Clin Oncol 2014

Pas de différence significative concernant le critère fLFS ni en SG

fLFS : functional laryngectomy free survival

	Arm A TP(F) -> R	Arm B TP(F) -> R plus cetuximab	OR (95%CI)
Localisation:	:	:	
Larynx	44	42	
Hypopharynx	41	46	
TPF	30	31	
TP	55	57	
ORR* (n = 126)	:	:	
TPF	94.7%	80.0%	
TP	79.1%	94.9%	
Laryngectomy	25.9%	33.0%	
fLFS at 6 months	65.9%	77.3%	0.5680 (0.2905-1.1105)
fLFS at 1 year	55.3%	63.6%	0.7068 (0.3842-1.3001)
fLFS at 2 years	44.7%	46.6%	0.9268 (0.5094-1.6863)
OS at 2 years	68.2%	69.3%	0.9508 (0.4997-1.8091)

53

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



Comment répondre à cette question?

SALTORL ...?

... ne répond pas à cette question précisément

54

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



Etude de phase III de préservation laryngée comparant une Chimiothérapie d'induction associant le Cisplatine, le 5-Fluorouracile et le Docétaxel (TPF) suivie de Radiothérapie à une Radiothérapie associée à l'administration concomitante de Cisplatine

GORTEC 2014-03 - SALTORL

Objectif principal

- Comparer la survie sans dysfonctionnement laryngé ou pharyngo-œsophagien 2 ans après la fin du traitement, obtenue par la trithérapie (TPF) suivie d'une radiothérapie externe ou par l'association concomitante de radiothérapie externe et de Cisplatine

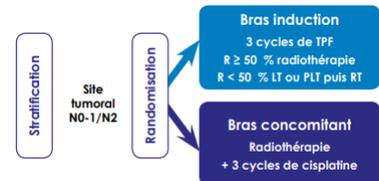
Objectifs secondaires

- Survie globale
- Survie sans récurrence
- Contrôle locorégional
- Métastases à distance (incidence et survie)
- Préservation laryngée
- Taux de réponse à la chimiothérapie d'induction
- Toxicité aiguë et tardive
- Faisabilité et morbidité de la chirurgie de rattrapage
- Qualité de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne
- Analyse des paramètres en fonction des critères de stratification

55



GORTEC 2014-03 - SALTORL



Bras A : Chimiothérapie d'induction suivie de Radiothérapie

TPF : Docétaxel 75 mg/m², Cisplatine 75 mg/m² et 5-FU, 750 mg/m²/j (baxter de 120 heures)
toutes les 3 semaines jusqu'à un total de 3 cycles

Bras B : Radiothérapie concomitante au Cisplatine

Traitement associé à la radiothérapie : Cisplatine : 100 mg/m²
administré en IV d'une heure à J1, J22 et J43 de la radiothérapie

- N= 440 patients
- Fin inclusions en juin 2021

56

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



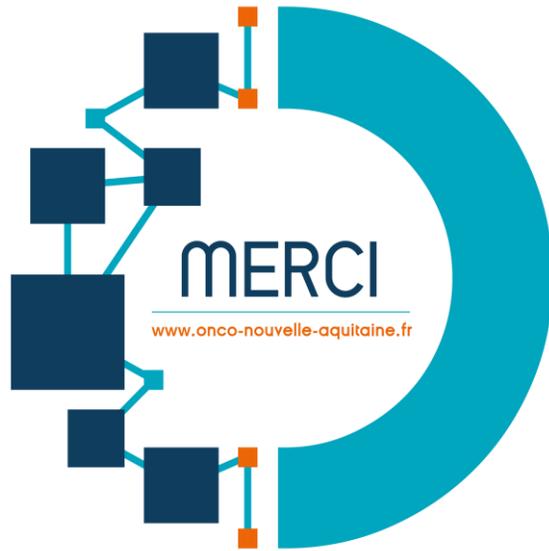
Recommandations de l'IGR

- Chimiothérapie première par TPF
 - Evaluation au cours des 2ème et 3ème cycles
 - Si remobilisation ou réponse sur le T > 50%
- « Radiothérapie ± CDDP sinon cetuximab selon toxicité initiale »



Réponse à la question posée?

- Et maintenant ...
- Radiothérapie seule après induction?
- Radiothérapie potentialisée?
- Quelles sont les pratiques dans vos centres respectifs?



Quelle prise en charge chirurgicale des récidives ?

7 février 2020

Angoulême

Romain Dassé

CCA ORL CHU Bordeaux

2èmes Rencontres d'Oncologie ORL en Nouvelle-Aquitaine



Récidive après radiothérapie

Métastatique
Inopérable

Traitement palliatif



Récidive après radiothérapie

rT1-rT2

Préservation laryngée

Chirurgie

Réirradiation?

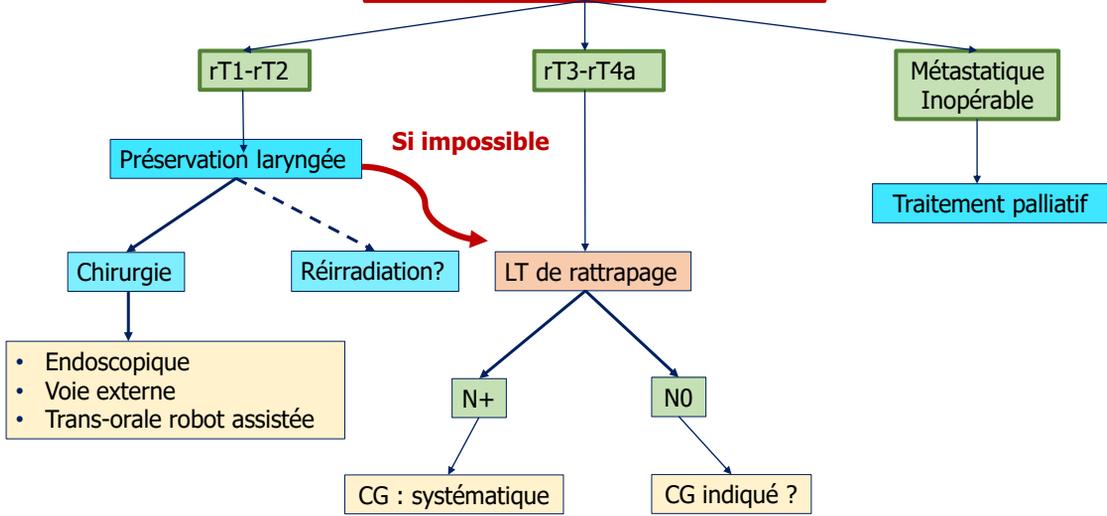
- Endoscopique
- Voie externe
- Trans-orale robot assistée

Métastatique
Inopérable

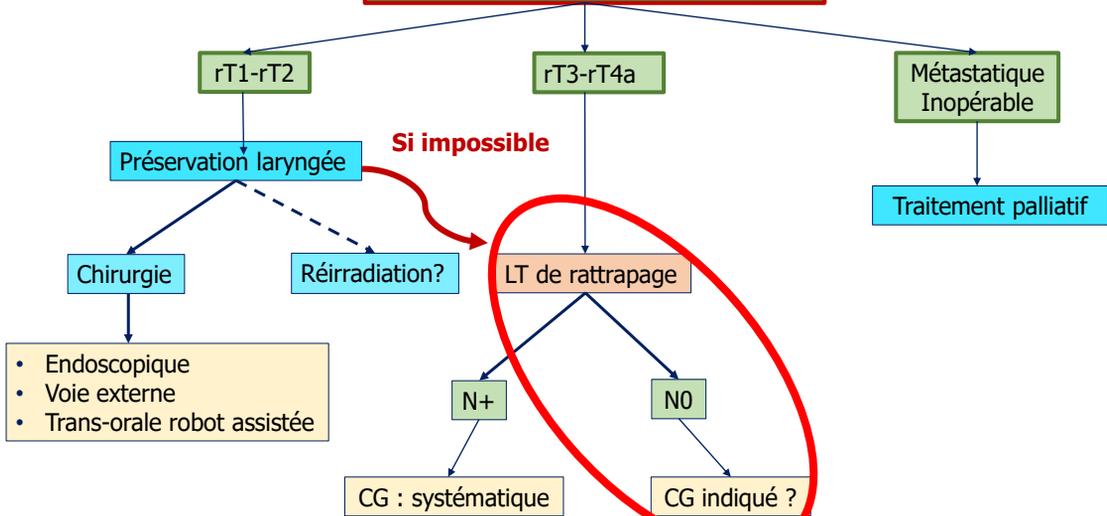
Traitement palliatif



Récidive après radiothérapie



Récidive après radiothérapie





Curage ganglionnaire lors LTR pour les patients N0?



Patients réellement N0?

- Progrès des examens d'imagerie : VPN suffisante?
- Taux de métastases occultes variables **5-28%**
- Facteurs de risque de métastases occultes connus
- Absence de gain de survie

▣ morbidité

- Pharyngostome
- Syndrome épaule douloureuse
- Aire de la chirurgie minimale invasive : TORS-LT



Objectifs

Principaux

- La proportion de patients N0 avant LTR
- Le taux de métastases occultes
- La proportion de LTR sans curage

Secondaires

- Facteurs de risques de métastases occultes
- Morbidité
- Données de survie
- Indications théoriques de la TORS-LT



- Etude rétrospective
- Sur une période de 2008 à 2018
- Multicentrique



Inclusion

- Carcinome épidermoïde laryngé
- Traité en 1^{ère} intention par radiothérapie
- LTR avec ou sans curage ganglionnaire
- Cou considéré comme N0 lors de la LTR
- Intervalle libre de délai

Exclusion

- Radiothérapie à dose incomplète
- Antécédents de cancer ORL
- Données manquantes ou incomplètes



Centre de recrutement	Laryngectomie totale	LTR inclus (sans curage)	Pourcentage inclusion
Bordeaux	156	18 (2)	11,5%
Toulouse	136	27 (16)	19,9%
IGR	366	60 (18)	16,5%
Limoges	81	10 (4)	12,3%
Poitiers	92	5 (2)	5,5%
Total	831	120 (42)	14,5%

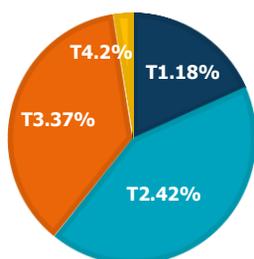


Prise en charge initiale

- 88% hommes
- Age moyen au diagnostic : 63 ans
- 100% TDM et 19% TEP-TDM

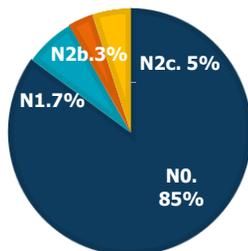
STADE T

■ T1 ■ T2 ■ T3 ■ T4



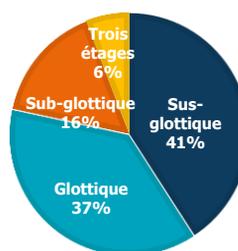
STADE N

■ N0 ■ N1 ■ N2b ■ N2c

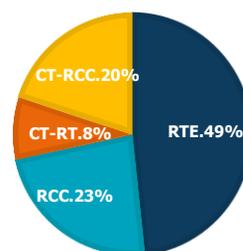


ATTEINTE

■ Sus-glottique ■ Glottique ■ Sub-glottique ■ Trois étages ■ RTE ■ RCC ■ CT-RT ■ CT-RCC



TRAITEMENT



Lors de la récurrence

98% TDM et 43% TEP-TDM

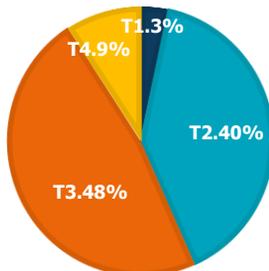
DÉLAI

■ < 6mois ■ 6 mois à 2 ans ■ > 2 ans



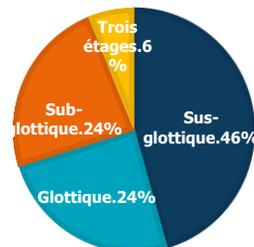
STADE RT

■ T1 ■ T2 ■ T3 ■ T4



ATTEINTE

■ Sus-glottique ■ Glottique ■ Sub-glottique ■ Trois étages



Délai moyen: **20,3 mois**



120 patients

Groupe curage

- **78 patients (65%)**
- **54 bilatéral et 24 unilatéral**

Groupe sans curage

- **42 patients (35%)**

- **100%** aires IIA, IIB, III
- **5%** aire V (4 patients)
- **47%** aire VI (37 patients)

- Ganglions/hémicou : **21,5**
- Ganglions/patients : **36,5**

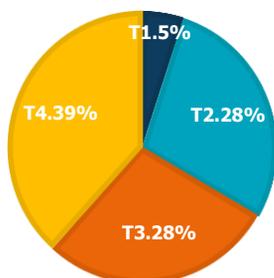


Résultats histologiques

- **pT (n=120)**
 - Envahissement cartilagineux : **39%**
 - EPV : **41%** et EV : **20%**
 - R0 : 114 (**95%**) vs R1 : 6 (**5%**)
- **pN (n=78)**
 - **9 patients (12,8%) métastases occultes**

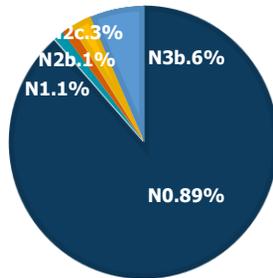
STADE PT

■ T1 ■ T2 ■ T3 ■ T4



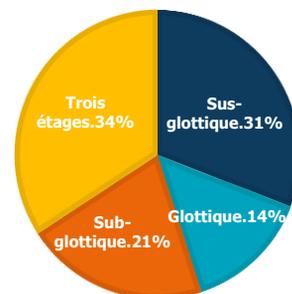
STADE PN

■ N0 ■ N1 ■ N2b ■ N2c ■ N3b



ATTEINTE

■ Sus-glottique ■ Glottique ■ Sub-glottique ■ Trois étages





Morbidité post-opératoire

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



Suivi carcinologique

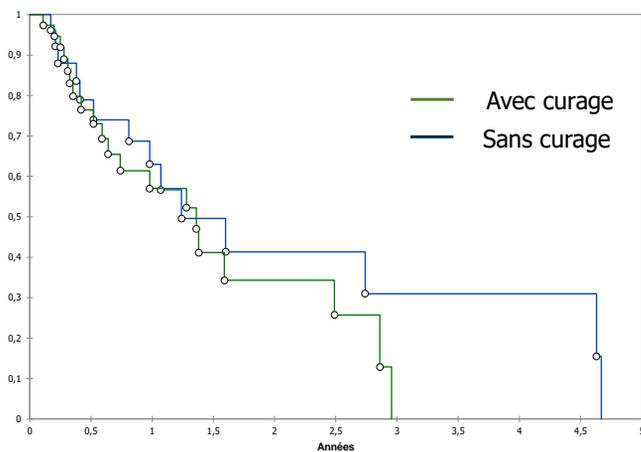
		Sans curage N=42	Avec curage N =78	p value	
Décès (%) :		18 (42,9)	18 (23,1)	0,041	
Suivi en années	Moyen	3,8	3,3		
	Médian	1,9	2,2		
	Minimum	0,3	0,1		
	Maximum	12	16,2		
	Ecart type	3,6	3,4		
Survie globale :		2 ans 5 ans	72% 62%	85% 71%	0,16
Survie sans récurrence :		1 an 2 ans	62% 41%	58% 35%	0,54
Récurrence globale (%) :		13 (31,0)	19 (24,4)	0,52	
Localisation récurrence (%) :	Locale	5 (38,5)	2 (10,5)	0,31	
	Régionale	2 (15,5)	5 (26,3)		
	Locale + régionale	3 (23)	5 (26,3)		
	Locale + métastatique	0 (0)	2 (10,5)		
	Métastatique	3 (23)	5 (26,3)		

- 9 métastases occultes « histologiques »
- 2 patients « sans curage » avec récurrence régionale isolée
- Soit 11/120 : **taux global « métastases occultes » 9,1%**



Survie sans récidive

	CG -	CG +	p
1 an	62%	58%	0,54
2 ans	41%	35%	

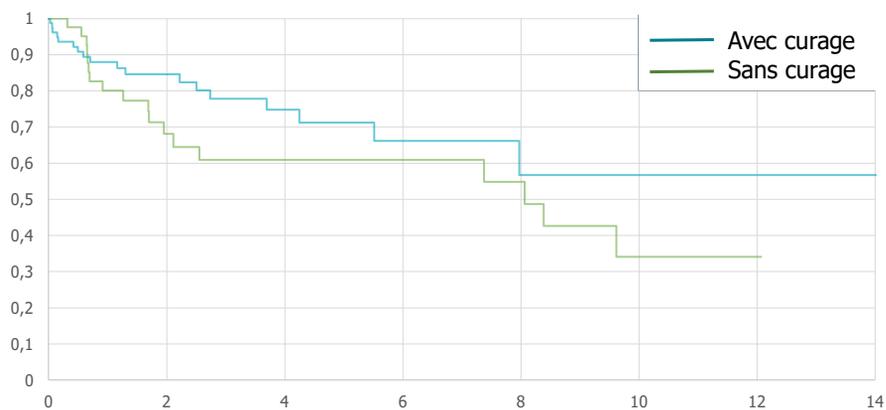


p=0,54



Survie globale

	CG-	CG+	p
2 ans	72%	85%	0,16
5 ans	62%	71%	



p=0,16



Faible occurrence des LTR sur patients N0

- Dans notre étude : **14,5%** des LT sont des LT de rattrapage sous N0
- **Dans les essais historiques** : *Vétérans* : **36%** , *RTOG 91-11* : **25%**, *GORTEC 2001-01* : **17%**
- Absence de données épidémiologiques nombre de LTR en France
- Selon cotation CCAM en **France**, en **2018**: **205 actes** « laryngectomie totale » (G DFA005)
- **Hétérogénéité avec effet centre** : **5,5%** des LT de Poitiers inclus vs **20%** Toulouse



LTR sur sous N0 sans curage réalisées en pratique courante

- **35%** des patients inclus dans l'étude
- **Hétérogénéité effet centre** : **11%** Bordeaux vs **60%** Toulouse
- Dans la littérature, ce taux est **variable** : **45%** *Hilly et al. Clin Otolaryngol.2015*, *Bohannon et al. Laryngoscope.2010* VS **15%** *Basheeth et al. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 2013*, *Koss et al. Laryngoscope. 2014*
- **100%** TDM et **31%** TEP-TDM



Taux de métastases occultes

- **12,5% pN+:**
 - Taux de métastases occultes moyen de **13,7%** (**106/775 pN+**, variant de **0 à 29,8%**).
Lin et al. Head & Neck. 2019;1-10
- **9,1% pN+ et suivi échec régional:**
 - **Intérêt :** plus exhaustif
 - **Limites :** suivi médian de **24 mois**



Morbidité du curage ganglionnaire

- **Pharyngostome : 44,2%**
 - ☑ **reprise chirurgicale: curage vs sans curage 23,1% contre 7,1%, p=0,048**
 - Complication la plus fréquente: **le pharyngostome (28,9%)**
Hasan et al. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2017
- **Lésion nerveuse : 12,8%**
 - 10 dans groupe curage vs 0 groupe sans curage p=0,015**
 - Plaintes à l'épaule après curage : **29% à 39%** après END
Patrick J et al. Head and Neck 2011



Facteurs de risque de métastases occultes

- Ce que notre étude **confirme** :
 - Données initiales : **stades T3-T4, N+**
Amit et al. Head and Neck. 2012; Asimakopoulos et al. Clinical Otorhinolaryngology 2018
 - Données lors récurrence : **stades rT3-T4, atteinte sus-glottique**
Birkeland et al. Otolaryngology-Head and Neck Surgery.2016

- Ce que notre étude démontre pour la **1^{ère} fois** :
 - Délai : **< 6 mois**
 - Critères histologiques : **envahissement cartilagineux, engainements périnerveux**



Taux de métastases occultes inférieur à **10%** : curage ganglionnaire **non systématique**



Taux de métastases occultes inférieur à **10%** : curage ganglionnaire **non systématique**

- Maladies récurrentes avancées (**T3-T4**)
et/ou
- Suspicion de **lyse cartilagineuse**
et/ou
- Localisation **susglottique**
et/ou
- Délais courts (**<6mois**)

Curage ganglionnaire



Taux de métastases occultes inférieur à **10%** : curage ganglionnaire **non systématique**

- Maladies récurrentes avancées (**T3-T4**)
et/ou
- Suspicion de **lyse cartilagineuse**
et/ou
- Localisation **susglottique**
et/ou
- Délais courts (**<6mois**)

Curage ganglionnaire

- Stades récurrents débutants (**T1-T2**)
et
- Localisation **glottique pure**
et
- Délais longs (**>2ans**)

Pas de curage ganglionnaire

TORS-LT

