

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1519

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Juliette POUËDRAS**

le 26 MARS 2021

**Apport de la modulation d'intensité à la radiothérapie des tumeurs  
du plan glottique**

**Etude rétrospective comparative à la prise en charge par radiothérapie  
conformationnelle ou la chirurgie portant sur 183 patients traités à l'Institut  
Claudius Regaud et au CHU de Toulouse entre 2005 et 2020**

Directrice de thèse : Dr Anouchka MODESTO

**JURY**

Madame le Professeur Elizabeth COHEN-JONATHAN MOYAL

Présidente

Monsieur le Professeur Jean Pierre DELORD

Assesseur

Monsieur le Professeur Sébastien VERGEZ

Assesseur

Madame le Docteur Anouchka MODESTO

Assesseur

Madame le Docteur Agnès DUPRET-BORIES

Suppléante

Monsieur le Docteur Guillaume PEYRAGA

Membre Invité



FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

---

## REMERCIEMENTS

### Aux membres du jury

**Pr Elisabeth MOYAL**, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. J'ai adoré travailler à vos côtés durant un semestre, vous m'avez appris beaucoup, toujours dans la bonne humeur et c'est avec plaisir que je poursuivrai l'aventure de l'assistanat dans votre service.

**Pr Jean Pierre DELORD**, merci d'être présent dans mon jury de thèse. Vous m'avez connu lors de mes premiers pas en oncologie médicale, depuis les années ont passé et j'ai fini par choisir le côté obscur en radiothérapie. Grâce à vous la formule chimique du Cisplatine n'a plus de secret pour moi.

**Pr Sébastien VERGEZ**, c'est un honneur de vous avoir dans mon jury de thèse. Vous m'avez ouvert au monde passionnant de la chirurgie, mais malgré tous les piratages de boîte mail je vais finalement rester dans ma voie. J'espère que vous vous souviendrez de moi pour avoir effectué la plus longue trachéotomie de l'histoire ! Merci pour votre gentillesse, votre humour et votre accessibilité.

**Dr DUPRET-BORIES**, merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury et de m'avoir intégrée dans votre équipe d'ORL lors de mon semestre passé avec vous. Les « chantiers » du jeudi me manquent presque, mais surtout les petits déjeuners...

**Dr Guillaume PEYRAGA**, merci d'être là pour ma thèse, j'ai adoré être ton interne tant pour tes qualités professionnelles que personnelles. J'espère qu'à l'avenir on aura l'occasion de se retrouver plus souvent, que ce soit en remplacement à Tarbes ou autour de quelques verres de Gin To (pour fêter l'arrivée du bébé) !

**Dr Anouchka MODESTO**, je suis très heureuse d'avoir mené avec toi ce projet de thèse ! Ce fut un plaisir et un honneur de travailler à tes côtés que ce soit au cours de mon premier semestre de radiothérapie comme au fil des années où tu m'as toujours accompagnée avec beaucoup de bienveillance, je ne t'en remercierai jamais assez ! Avec tout mon respect et mon amitié.

## A mes chefs de radiothérapie

**Dr Carole MASSABEAU**, ce fut un réel plaisir d'avoir été ton interne ce semestre ! Tu m'as appris beaucoup, merci d'avoir été si attentionnée avec moi, quand je serai grande je veux être comme toi (même si je ne serai jamais aussi grande)!

**Dr Anne DUCASSOU**, c'était un honneur et une chance d'être ton interne, ton énergie et ta passion sont contagieuses ! Tu resteras un modèle pour moi tout au long de ma carrière.

**Dr Ciprian CHIRA**, tu m'as fait découvrir le métier quand j'étais bébé interne, j'ai aimé travailler à tes côtés mais aussi nos discussions passionnées sur la Bretagne. Je passerai le bonjour de ta part à l'équipe du Centre Eugène Marquis !

**Dr Jonathan KHALIFA, Pr Anne LAPRIE, Dr Justine ATTAL, Dr Françoise Izar, Dr Vincent ETEYRIE, Dr Amina BOUAMAMA, Dr Maxime LOO**, au plaisir de continuer à apprendre, discuter et passer de bons moments auprès de vous.

## A mes co internes et amis de Toulouse

La promo : **Anaïs** on a partagé tellement de choses, des rires aux larmes on a traversé ensemble l'épreuve du premier semestre ! Les soirées à base de 2 bouteilles de vin pour 2 avec toi me manquent, on en refait quand tu veux ! **Emily** la référente, tu nous a organisé de sacrés week-ends et autres soirées jeux ou karaoké, je pense fort à toi de l'autre côté de l'Atlantique ! **Ilfad** mon ami, mon grand frère, mon informaticien et mon conseiller en stationnement. Tu m'as fait découvrir les vidéos de chats sur tiktok et tant d'autres choses improbables.

**Steph** mon internat toulousain aurait été bien terne sans ta présence, on s'est rencontrées sur le Pont Neuf et depuis on a vécu de belles aventures ensemble. C'est le début d'une belle et longue amitié et tu as intérêt à venir me voir en Bretagne !!

**Titi** et nos randos de l'extrême (la prochaine fois on grimpe le Montcalm les yeux bandés), avec un goût de trop peu, il va falloir se rattraper à ton retour du Canada !!

**Laeti** bientôt on sera chef ensemble, et on rachètera le Shangai avec nos propres règles d'entrée puis on montera notre clinique, ça en fait des beaux projets !

**Jacques** mon binôme de babyfoot, à nous 2 on est imbattables (sauf contre les ORL) ! Je suis trop contente de poursuivre l'aventure toulousaine à tes côtés à partir de Novembre !

**Célin**, la chef de nous, j'ai hâte d'être ta co chef, j'espère que tu ne me gronderas pas trop souvent !

**Coco** le roi de la brioche ! On formait un beau binôme, tu es même allé jusqu'à te marier pour me plaire ça me touche !

**Marion**, la reine du Baileys, la compétition est rude avec toi mais le décompte des points reste à mon avantage pour l'instant ! Bon voyage à Tahiti !

**Vincent Nicolaï** même si notre semestre à Ranguel n'était pas de tout repos (le café à 7h30...), je n'en garde malgré tout que de bons souvenirs de fous rires, pompes diamant et bananes accompagnés de **Sara** la Vienne et notre **Kéké** adorée !!

**Gauthier**, je garderai toujours l'image de toi plonger du bateau pour récupérer l'ancre... Allez je me calme... Quel dommage qu'on n'ait jamais été co internes !

**Jean** mon chouchou, tu as enrichi ma culture musicale grâce à toi j'ai découvert de grands artistes (débible boulbi), c'était que des LOL avec toi ! Je te souhaite que du bonheur avec ton petit Noé, si tu peux éviter de m'envoyer trop de photos ça m'arrangerait !

**Loulou Lebas**, bisous d'la mer ! j'ai adoré être ta co interne et ta co équipière de futsal, tu m'as même accompagnée aux urgences avec mon poignet cassé et j'en garde presque un bon souvenir !

**Ingrid la Sid**, on se rejoint très bientôt à Rennes, au plaisir de déguster une galette saucisse au marché des Lices avec toi !

**Jeannou et Tété** vous êtes des machines de 1ers semestres !! C'était un super semestre avec vous, on n'aura pas pu faire beaucoup de soirées, heureusement qu'il y avait les apéros dans le bureau !

**Victor Sarradin**, c'est toi qui m'a attiré dans les filets de l'oncologie toulousaine et je t'en remercie ! Tous les autres internes d'onco que je n'ai pas cités vivement les prochains week-ends Fiesta Loca !

**Mika** le plus cool des neurochirurgiens orthopédiques ! Nos discussions sur ma rééducation du poignet accompagnées de quelques pintes après la muscu me manquent beaucoup.

Mes co internes de LARREY **Mémé**, **Titi** alias Valoche alias Professeur Tournesol et **Laurence**, j'ai passé un de mes meilleurs semestres avec vous ! Sans oublier **Audrey** et **Mhanna** des chefs en or, les futsal qui vont j'espère vite reprendre, et vive la chir tho !

**Les piliers de Auch** !! Une coupe du monde, une piscine, des barbecs, des girafes de chouffe, des vols de panneaux, le squash, Marius, Acensio, Fara, la soirée gilets jaunes... un été 2018 inoubliable avec vous !

La team de Rodez, team COVID (tout ça à cause d'une chèvre !) les futsal du lundi, les soirées tous les autres jours de la semaine, c'est ce que j'appelle un semestre réussi !

Mes co internes d'ORL, **Thana**, **Marine**, **Nadia** et **Fahad**, vous m'avez soutenu dans ce stage « hors filière » et m'avez appris beaucoup, des changements de trach aux implants phonatoires, en passant par l'arrachage de chicots... Merci aussi aux super chefs d'avoir : Emilien (expert en ombres chinoise), Agnès (experte en petit déj), Benjamin et Jérôme Sarini !

Sans oublier les soirées célibats jacuzzi chez **Flo Hadri** et **Gilles** et votre passion pour le karaoké !

### **Aux collègues**

Les physiciens, les manips, les dosi, les DQ... ce serait trop long de tous vous citer mais c'est un plaisir de travailler avec vous, vivement la reprise des soirées de service qui finissent au St Germain !

Merci FX d'avoir été à mes côtés ces derniers mois et de m'avoir soutenue dans cette période un peu trop studieuse à mon goût, à Thomas, à Antoine et JB, à Benjam et Loïc pour vos blagues parfois salaces et les parties de belote endiablées, à Chamou le chouchou des internes, à Monseigneur Alex de la curiethérapie...

Aux équipes d'infirmières en particulier de l'onco dig de Rangueil et de l'HdJ de Larrey et à mes mamans de Auch, merci d'avoir pris soin de moi !

Merci à Bastien et Fanny les statisticiens pour votre aide si précieuse.

### **A mes amis d'enfance**

Malgré la distance et les chemins différents qu'on a tous pris, on a la chance de rester soudés et notre amitié est une des choses les plus précieuses dans ma vie. Pierre mon meilleur, Babou (Tatie Kro), Man, Mymy, Juliette, Vincent, G et tous les +1 Guigui, chef Pépom, JP (tonton crack), Nathou vous faites maintenant partie de la secte !! Il me tarde le prochain Nevez et n'oubliez pas rdv en 2029 à Ras Lanouf !

Marie Boursic et le RCV, ça me manque de t'entendre crier : ICI ICI C'EST LA RABINE !!

### **A mes amies de voyage et de cœur**

**Audrey, Rima, Delphin**, il y a eu le Vietnam, puis la Réunion, la Sardaigne, Le Portugal, Lanzarote, sans oublier les soirées lilloises, montpelliéraines, berlinoises, toulousaines, rennaises... Audrey dès que tu reviens du Canada on reprend notre rythme rando-soirées ! Vivement les prochaines vacances avec vous !

### **A ma famille**

**Papa, Maman**, vous êtes des parents en or, ça a été dur de m'éloigner de la Bretagne, mais c'est pour mieux revenir ! Je vous aime merci d'avoir toujours été aussi attentionnés avec moi.

**Marie et Victor**, j'aimerais vous voir plus souvent, quel bonheur de voir la famille s'agrandir avec Yonis et Norah, sans oublier Romane !

Mes oncles et tantes, cousins et cousines, en particulier les Palois vous m'avez toujours si bien accueillie c'est toujours une bouffée d'oxygène de passer quelques jours chez vous, **Claire** je te

souhaite plein de bonheur et de trouver votre maison idéale avec Valentin. On se refait une session surf quand vous voulez !

**Papi Joseph** et **Mamie Anne**, **Papi Michel**, j'aimerais vous voir plus souvent pour pouvoir partager plus des moments avec vous, accompagnés d'un flan ou d'un gâteau aux pommes.

Ma **Choupette** chérie, la plus belle et griffante des chats !

## Liste des abréviations :

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**CA** : Commissure Antérieure

**CE** : Carcinome épidermoïde

**CHEP** : Crico-hyoïdo-épiglotto-pexie

**CI** : Contre-indication

**CTV** : Clinical Target Volume

**CV** : Corde Vocale

**DRR** : Digitally Reconstructed Radiograph

**GTV** : Gross Tumour Volume

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HDV** : Histogramme Dose-Volume

**IGRT** : Image Guided Radiotherapy (radiothérapie guidée par l'image)

**IMRT** : Intensity Modulated Radiation Therapy (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité)

**LAM** : Leucémie Aiguë Myeloïde

**LP** : Laryngectomie Partielle

**LRT** : Local Relapse Time (temps jusqu'à récurrence locale)

**LT** : Laryngectomie totale

**MLC** : Multileaf Collimator

**OAR** : Organe à Risque

**PTV** : Planning Target Volume

**RTC** : Radiothérapie Conformationnelle

**SG** : Survie Globale

**SSP** : Survie Sans Progression

**VADS** : Voies Aérodigestives Supérieures

**VMAT** : Volumetric Modulated Arc Therapy

# Table des matières

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION GENERALE.....</b>	<b>11</b>
1.1	ANATOMIE DU LARYNX .....	11
1.2	EPIDEMIOLOGIE.....	13
1.3	PRISE EN CHARGE.....	13
1.3.1	<i>CHIRURGIE</i> .....	14
1.3.2	<i>RADIOTHERAPIE EXTERNE</i> .....	16
1.3.3	<i>TRAITEMENT DE LA RECIDIVE</i> .....	19
1.4	RADIOTHERAPIE EXTERNE OU CHIRURGIE ? .....	19
1.5	RADIOTHERAPIE AVEC MODULATION D'INTENSITE (IMRT) OU CONFORMATIONNELLE 3D (RTC) ?	21
1.5.1	<i>INTERET DOSIMETRIQUE</i> .....	21
1.5.2	<i>CONTROLE LOCAL ET TOLERANCE</i> .....	23
1.5.3	<i>RISQUE VASCULAIRE</i> .....	24
1.5.4	<i>EVALUATION DE LA DYSPHONIE</i> .....	25
<b>2</b>	<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>27</b>
2.1	POPULATION ÉTUDIÉE .....	27
2.2	BILAN INITIAL .....	28
2.3	DÉROULEMENT DU TRAITEMENT .....	28
2.3.1	<i>RADIOTHERAPIE</i> .....	28
2.3.2	<i>CHIRURGIE</i> .....	30
2.4	SUIVI.....	31
2.5	ANALYSES STATISTIQUES.....	32
<b>3</b>	<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>33</b>
3.1	POPULATION .....	33
3.2	SURVIE ET CONTROLE LOCAL .....	34
3.3	TOXICITÉS .....	39
3.3.1	<i>Toxicités aiguës en radiothérapie : RTC vs IMRT</i> .....	39
3.3.2	<i>Toxicités tardives en radiothérapie : RTC vs IMRT</i> .....	39
3.3.3	<i>Toxicités après chirurgie</i> .....	42
3.3.4	<i>Dysphonie</i> .....	43
<b>4</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>43</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>58</b>
7.1	CLASSIFICATION TNM AJCC 8E EDITION : ETAGE GLOTTIQUE.....	58
7.2	ECHELLE GRABS OU GRABSI .....	58



7.3	EXEMPLES DE PLANS DE TRAITEMENT.....	59
7.4	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS (COMORBIDITES) .....	60
7.5	IMAGERIE EMBARQUEE IGRT .....	61
7.6	CORDECTOMIE PAR VOIE ENDOSCOPIQUE EN MICRO CHIRURGIE.....	61
7.7	SURVIE GLOBALE DANS LES 3 GROUPES .....	62
7.8	DERNIERES NOUVELLES .....	62

# 1 INTRODUCTION GENERALE

## 1.1 Anatomie du larynx

Le larynx est un organe impair et médian compris dans l'axe viscéral du cou et assure trois rôles essentiels : la phonation, la respiration et la déglutition. Il se situe en avant de l'hypopharynx dont il est séparé par la margelle laryngée et sous l'oropharynx.

Il est composé des cartilages épiglottique, thyroïde, aryténoïdes et cricoïde et de structures musculaires :

- extrinsèques qui sont soit élévateurs (stylo-hyoïdien, digastrique, mylo-hyoïdien, génio-hyoïdien, thyro-hyoïdien) soit abaisseurs du larynx (sterno-hyoïdien, sterno-thyroïdien et omo-hyoïdien)
- intrinsèques qui peuvent être adducteurs, abducteurs ou tenseurs des plis vocaux, dont les muscles thyro-aryténoïdiens qui sont appelés « muscles vocaux ».

Il est divisé en trois étages : supra-glottique, glottique et sous-glottique. Le larynx supra-glottique comporte l'épiglotte, les replis ary-épiglottiques, les aryténoïdes, les bandes ventriculaires et les ventricules laryngés. L'étage glottique est composé des cordes vocales, de l'espace para-glottique et des commissures antérieure et postérieures. Les cordes vocales se rejoignent en avant au niveau de la commissure antérieure fixée à la face interne du cartilage thyroïde par le ligament de Broyles. La fente située entre le bord libre des 2 cordes vocales constitue la glotte. Ces deux premiers étages laryngés sont les plus fréquemment atteints. L'étage sous-glottique part du bord inférieur de la corde vocale au premier anneau trachéal et a la forme d'un entonnoir renversé dont la base inférieure se poursuit par l'orifice trachéal. Cette localisation tumorale est plus rare et de pronostic plus péjoratif.

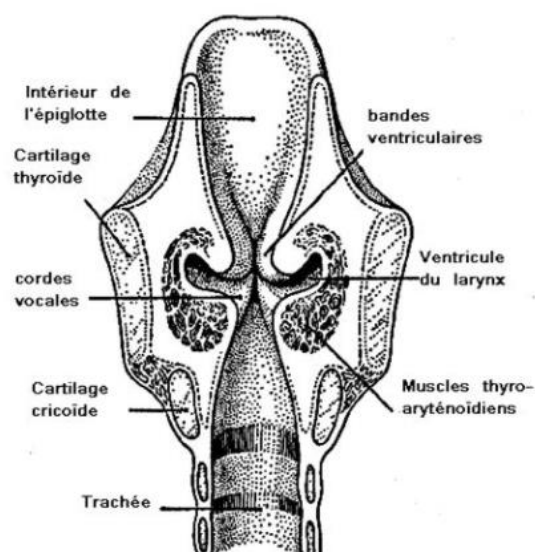


Figure 1 : coupe frontale du larynx (Collège Français d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale)

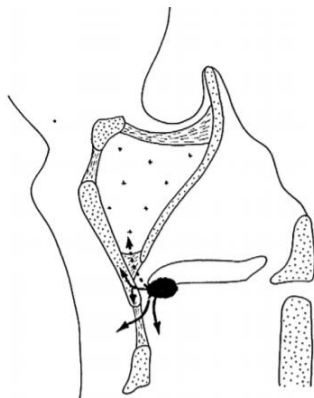
La corde vocale se compose du muscle thyro-aryténoïdien ou muscle vocal, de la *lamina propria* (ligament cordal), et de sa muqueuse de recouvrement, l'épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé. La *lamina propria* est séparée de la muqueuse par l'espace de Reinke qui est une matrice élastique composée de collagène, d'élastine et d'acide hyaluronique.

Le muscle vocal est tendu entre l'angle rentrant du cartilage thyroïde et l'apophyse vocale de l'aryténoïde en arrière. Grâce aux mouvements des aryténoïdes sur l'apophyse vocale, le muscle vocal peut se trouver en position d'abduction ou d'adduction. Lors de la phonation, l'air est expiré entre les cordes vocales qui s'accolent et vibrent, produisant un son.

Les cancers développés aux dépens de l'épithélium cordal, contrairement aux autres localisations des VADS, ont la particularité de ne pas avoir de drainage lymphatique, d'où l'absence de prophylaxie ganglionnaire en cas de lésion limitée au plan glottique (1). L'extension peut se faire :

- vers la sous-glote même si le cône élastique tendu entre le cricoïde et le ligament vocal constitue une barrière solide.
- latéralement à travers la membrane crico-thyroïdienne (envahie dans 36% des cas de cancers glottiques étendus) puis vers les muscles sous-hyoïdiens.
- vers la corde vocale controlatérale par la commissure antérieure.
- en arrière par envahissement de la commissure postérieure et des cartilages aryténoïdes qui sont fréquemment atteints.
- vers l'étage sus-glottique via les bandes ventriculaires et le ventricule, jusqu'à la loge hyo-thyro-épiglottique et le pied de l'épiglotte.

Le cas particulier des cancers naissant de la commissure antérieure (figure 2) est de moins bon pronostic puisqu'une extension vers le cartilage thyroïde est favorisée par l'absence de protection par le cône élastique, l'absence de périchondre interne au niveau de l'angle antérieur et la pénétration du ligament de Broyles. Dans ces situations le ganglion delphien (groupe VI) est fréquemment atteint, premier relais vers les chaînes médiastino-récurrentielles (2).



*F.J. Bidault et al. / Cancer/Radiothérapie 9 (2005) 271-279*

**Figure 2 : voies d'extension des cancers de la CA**

## 1.2 Epidémiologie

Les cancers du larynx représentent 25% de l'ensemble des cancers des VADS en France (3). Ils surviennent le plus souvent entre 50 et 70 ans avec une large prépondérance masculine. Il s'agit le plus souvent de cancers liés à une intoxication tabagique. L'évolution de ces cancers de même que leur traitement peuvent menacer les fonctions laryngées que sont la respiration, la phonation et la déglutition.

Selon le dernier rapport INCa 2018, l'incidence des cancers du larynx en France métropolitaine est estimée à 3160 en 2018 dont 87% d'hommes. L'âge médian au diagnostic est de 64 ans chez l'homme, 62 ans chez la femme. Chez l'homme, l'incidence des cancers du larynx a diminué d'un tiers entre 1990 et 2018 et le taux de mortalité est passé de 7,7 à 1,2 pour 100 000 du fait de la baisse de consommation d'alcool et de tabac. Chez la femme, on note une augmentation de 42% de l'incidence et une diminution de la mortalité spécifique de 22%.

La forme histologique prédominante est le carcinome épidermoïde. Comme pour les cancers de la bouche et du pharynx, les facteurs de risque majeurs sont la consommation de tabac et d'alcool. Certaines expositions professionnelles (amiante, vapeurs d'acide sulfurique, poussière de ciment) peuvent augmenter le risque de cancer du larynx (4).

La plupart des cancers des cordes vocales se développe sur leurs deux tiers antérieurs (5). La dysphonie est le principal symptôme et survient de manière précoce ce qui permet d'effectuer le diagnostic à un stade plus localisé que la plupart des autres cancers des VADS. Le pronostic est bon pour les petits stades précoces avec une survie globale aux alentours de 90% à 5 ans après traitement (6).

## 1.3 Prise en charge

Toute découverte d'un carcinome glottique doit être discutée en RCP avec un bilan initial comprenant un examen clinique général et ORL complet, un examen scanographique cervico-thoracique avec injection de produit de contraste, un bilan odontologique avec orthopantomogramme et une pan-endoscopie des VADS avec des biopsies (7).

La décision thérapeutique est prise en fonction de la localisation précise de la lésion, son extension, son aspect macroscopique, de l'expérience du chirurgien, du matériel disponible, de l'exposition, mais aussi des comorbidités du patient et de son choix après information éclairée.

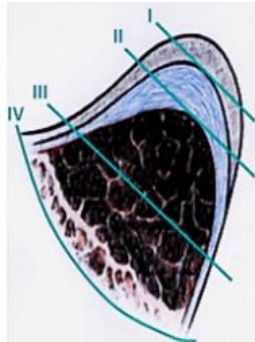
Dans le cas des lésions limitées au plan glottique classées T1 ou Tis, les traitements de référence sont la cordectomie par voie transorale au laser CO2 ou la radiothérapie (8) (Annexe 7.1 : classification TNM).

La chirurgie par voie trans-orale ne peut avoir lieu que si la lésion est exposable. L'autre option chirurgicale est la chirurgie pharyngolaryngée partielle par voie de thyrotomie mais d'indication beaucoup plus limitée aujourd'hui (9).

### 1.3.1 CHIRURGIE

Il existe une classification des cordectomies par voie endoscopique effectuée par la société européenne de laryngologie en 2000, en fonction de la profondeur de la résection (10) (tableau 1). Cette classification a été revue en 2007 (11) pour actualiser les indications et préciser le cas particulier des lésions de la commissure antérieure. La cordectomie de type I est une résection superficielle de la muqueuse passant par la couche superficielle de la *lamina propria* qui a essentiellement un but diagnostique et parfois thérapeutique pour les lésions de dysplasie et de carcinome in situ. La cordectomie de type II emporte le ligament vocal jusqu'au muscle et est indiquée pour les carcinomes in situ ou micro-invasifs. La cordectomie de type III passe au travers du muscle vocal et est indiquée pour les carcinomes invasifs avec infiltration limitée du muscle. La cordectomie de type IV consiste en une résection complète du muscle vocal dans toute sa longueur jusqu'au péri-chondre thyroïdien qui est parfois inclus. La cordectomie de type Va a été remplacée dans la nouvelle classification par le type VI pour les lésions se développant aux dépens de la CA et doit emporter la portion antérieure des CV, le ligament de Broyles, le pied de l'épiglotte, la muqueuse sous glottique et la membrane cricothyroïdienne ainsi que l'angle antérieur du cartilage thyroïde en cas de contact étroit. Enfin, la cordectomie de type Vb concerne les lésions postérieures sans envahissement de l'aryténoïde, la cordectomie Vc est effectuée lorsqu'il y a une extension vers le ventricule et la cordectomie Vd en cas d'extension sous glottique mais est très peu réalisée en pratique.

Type de cordectomie	Description
I	Sous-muqueuse, extraligamentaire
II	Sous-ligamentaire
III	Résection partielle du muscle vocal (thyro-aryténoïdien)
IV	Résection complète du muscle vocal ± péri-chondre thyroïdien interne
V	a Type IV étendu à la commissure antérieure b Type IV étendu au cartilage aryténoïde c Type IV étendu à la bande ventriculaire d Type IV étendu à la sous-glotte



**Tableau 1 classification des cordectomies par voie endoscopique selon la société européenne de laryngologie (Remacle et al. 2000)**

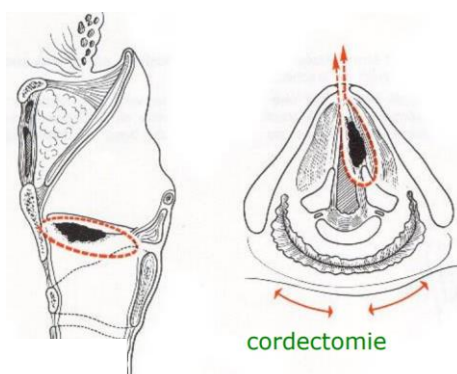
Les résultats obtenus après ce traitement pour un carcinome classé T1 atteignent 80 à 94% de contrôle local à 5 ans, jusqu'à 100% pour les Tis. La survie spécifique à 5 ans est de l'ordre de 95 à 100% (6)(12). Les suites chirurgicales sont simples puisqu'il n'y a pas de trachéotomie, de rares épisodes de chondrite, de saignements per ou post-opératoires et une réhabilitation vocale aisée

avec la voix de bande et même une amélioration de la dysphonie chez presque 60% des patients (13)(14).

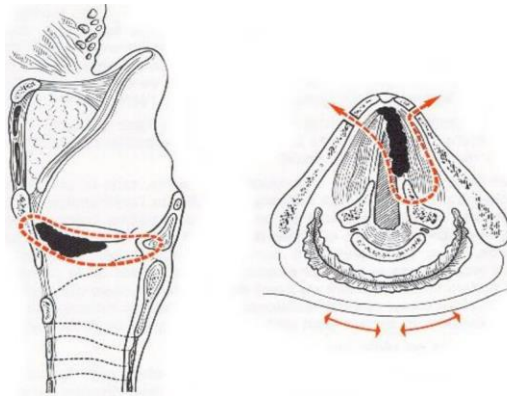
Cependant il n'est pas rare d'obtenir des marges de résection suspectes ou atteintes, notamment en cas d'atteinte de la CA (15). Dans ce cas une reprise par voie endoscopique laser est le plus souvent effectuée. Une autre option est d'effectuer de la radiothérapie si la reprise chirurgicale semble techniquement difficile.

La chirurgie laryngée partielle par voie externe garde une place limitée dans l'arsenal thérapeutique : difficulté d'exposition de la tumeur ou envahissement important de la commissure antérieure pour des patients en bon état général ayant une bonne fonction respiratoire. Les prérequis sont une mobilité laryngée, l'absence d'atteinte sous-glottique ou d'envahissement massif de la loge hyo-thyro-épiglottique (HTE) et une commissure postérieure respectée. On différencie les chirurgies partielles verticales : cordectomie par voie externe (figure 3), laryngectomie fronto-latérale (figure 4), frontale antérieure reconstructive (figure 5) ; et les chirurgies subtotaux avec crico-hyoïdo-épiglotto-pexie ou CHEP (figure 6). Ces différentes techniques permettent une reprise rapide de l'alimentation orale, une phonation et une respiration par les voies naturelles mais nécessitent une trachéotomie et sonde nasogastrique transitoires post-opératoires, contrairement à une résection transorale au laser.

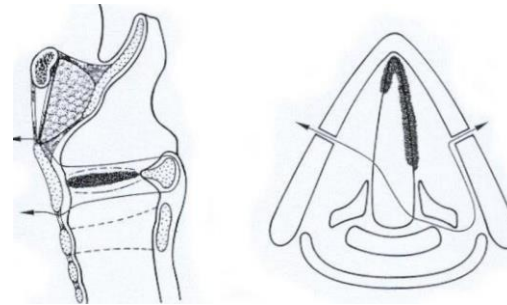
Les tumeurs T1a ou T1b des cordes vocales ne sont pas lymphophiles (<4% d'envahissement ganglionnaire, pré-laryngé), c'est pourquoi l'évidement cervical n'est pas réalisé.



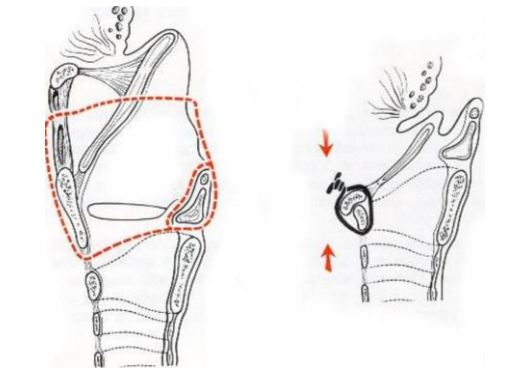
**Figure 3 : cordectomie par voie externe (tumeurs à distance de la commissure antérieure) avec thyrotomie médiane (extrait du cours du Dr Sophie DENEUVE du centre Léon Bérard).**



**Figure 4 : laryngectomie fronto-latérale (tumeurs affleurant la CA) extrait du cours du Dr DENEUVE.**



**Figure 5 : laryngectomie frontale antérieure (envahissement de la CA) avec reconstruction par épiglottoplastie (Tucker) extrait du cours du Dr DENEUVE.**



**Figure 6 : laryngectomie subtotale avec CHEP (extension supra-glottique ou para-glottique). Exérèse cartilage thyroïde, CA, CV, bandes ventriculaire +/- aryénoïde. Pexie entre cricoïde, épiglote et os hyoïde. Extrait du cours du Dr DENEUVE.**

La chirurgie totale concerne quant à elle les tumeurs laryngées plus avancées notamment avec fixation cordale ce qui n'est pas le sujet de cette thèse, et implique un trachéostome définitif avec conservation de l'alimentation orale mais phonation ne pouvant être obtenue qu'après rééducation orthophonique.

### 1.3.2 RADIOTHERAPIE EXTERNE

La radiothérapie externe exclusive est indiquée pour les tumeurs T1 a ou T1b du plan glottique, avec un schéma légèrement hypofractionné à une dose habituelle de 66 Gy en 30 fractions de 2.2 Gy (16) puisque des doses plus élevées par fraction permettent un meilleur contrôle local (17), sans irradiation prophylactique ganglionnaire ni chimiothérapie concomitante.

Le taux de contrôle local à 5 ans atteint 85 à 95% pour ce type de tumeurs avec une bonne qualité de voix et peu d'effets secondaires (18)(19)(20).

Les progrès accomplis ces dernières années ont permis de passer d'une irradiation conformationnelle 3D (RTC) à une radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT). Cette dernière permet de mieux couvrir le volume cible tumoral tout en épargnant les tissus sains. Elle est maintenant considérée comme la technique de référence pour le traitement des tumeurs des VADS avec un bénéfice prouvé en termes de qualité de vie en particulier sur le plan des modifications salivaires et de la xérostomie lors des irradiations ganglionnaires cervicales bilatérales (21). Cependant dans le cas particulier des tumeurs classées T1 des cordes vocales, compte tenu de la petite taille des champs et de la toxicité limitée, la place de la modulation d'intensité dans les irradiations de type glottique n'est pas clairement définie.

Il existe plusieurs techniques d'IMRT en fonction des mouvements des faisceaux :

- Faisceaux stationnaires « step and shoot » ou « sliding window »
- VMAT ou Tomothérapie : déplacement continu de la source de rayonnement autour de l'isocentre selon un ou plusieurs arcs ou de manière hélicoïdale.

Pour aider à la définition du volume cible anatomoclinique (CTV), il faut se référer aux articles de Bidault et al.(22) et Lapeyre et al.(23) qui s'appuient sur les connaissances anatomiques des barrières à l'extension tumorale dites « zones de résistance » qui sont les cartilages thyroïde et cricoïde, les membranes hyo-épiglottique, thyro-hyoïdienne et fibro-élastique sous-muqueuse endolaryngée. A l'inverse, les zones de faiblesse correspondent à la commissure antérieure, les ligaments thyro-épiglottiques, thyro-aryténoïdiens et cricothyroïdiens, les zones ossifiées de certaines parties du cartilage thyroïde, l'épiglotte sous-hyoïdienne et le fond du ventricule (2). Plus récemment, un article de Grégoire et al. publié en 2018 (24) a défini des nouvelles recommandations de contourage, permettant de réduire les volumes à irradier pour les tumeurs T1 du plan glottique : le CTV correspond à une extension de 5 mm autour du GTV dans toutes les directions, en incluant l'espace para-glottique, la commissure antérieure, la portion antérieure de la CV controlatérale et le processus vocal de l'aryténoïde ; et en excluant le cartilage thyroïde et la cavité aérique. Dans le plan cranio-caudal, le CTV comprend les portions sus et sous-glottiques de la CV. Il n'y a pas d'indication à définir un CTV « basse dose » prophylactique, que ce soit pour les muqueuses adjacentes ou les aires ganglionnaires prophylactiques (figure 8).

Dans le cas de la radiothérapie conformationnelle sans modulation d'intensité, 2 champs co-axiaux ou légèrement inclinés sont placés de manière à englober tout le PTV soit les trois étages glottiques, mesurant en moyenne 5 cm x 5 cm (figure 7), après vérification sur les DRR du bon positionnement des champs par rapport aux cartilages laryngés et au rachis et possibilité de fermer des lames afin de protéger les organes à risque.



En fonction de la contention utilisée, une marge de 3 à 5 mm est habituellement ajoutée au CTV pour obtenir le volume cible prévisionnel (PTV).

Les toxicités aiguës et tardives de la radiothérapie laryngée nécessitent des soins de supports comme la prise en charge de la douleur, de la nutrition, de la radiomucite et la radiodermite afin de limiter au maximum les interruptions thérapeutiques. A moyen et long terme, les fonctions laryngées peuvent parfois être altérées avec un œdème laryngé et une diminution des fonctions motrices et sensibles laryngées, pouvant aboutir dans les cas extrêmes à un larynx non fonctionnel avec dyspnée inspiratoire et fausses routes. Cependant ces effets secondaires sévères restent très rares et le résultat vocal est classiquement considéré de meilleure qualité après radiothérapie qu'après chirurgie (25–27).

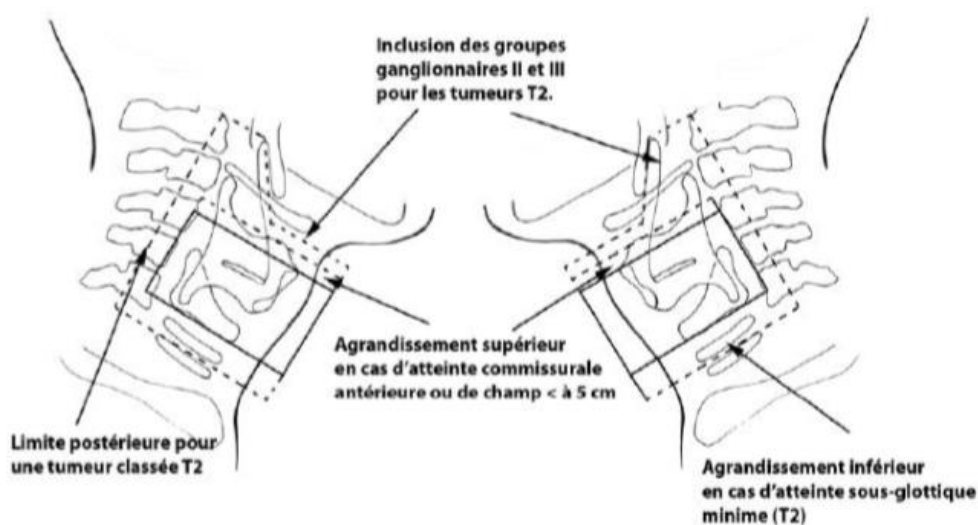


Figure 7 : positionnement des champs en RTC

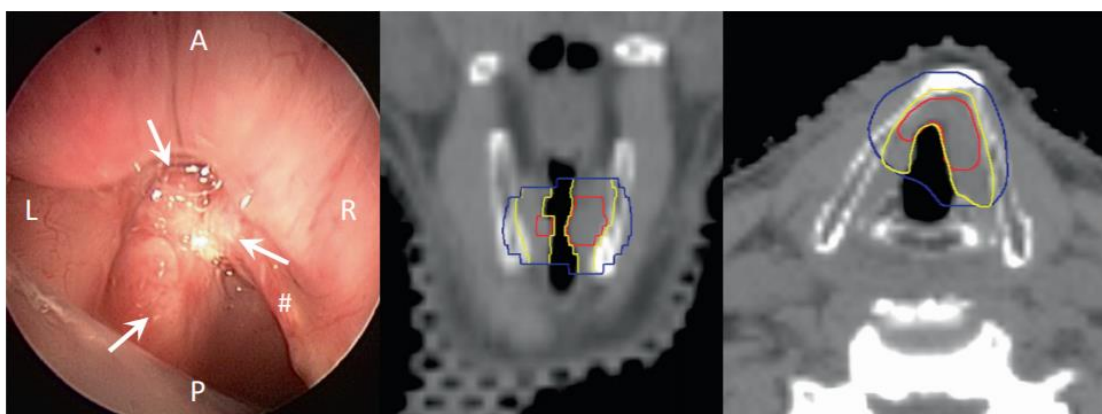


Fig. 2. Endoscopic view (left), and planning CT on coronal (middle) and axial (right) reconstructions of a T1b (UICC 8th edition) SCC of the anterior third of the left vocal cord, the anterior commissure and the anterior third of the right vocal cord. On the endoscopic view, the signs “#” identify the right vocal cord, and the letters “A”, “R”, “L” and “P” indicate the anterior, right, left and posterior orientations, respectively. Arrows depict the tumour extension. The GTV-P is delineated in red. A 5-mm isotropic expansion is delineated in blue. The CTV-P1 is delineated in yellow after edition for the air cavity, and the thyroid cartilage.

V. Grégoire et al. / Radiotherapy and Oncology 126 (2018) 3–24

Figure 8 volumes cibles anatomocliniques proposés en cas de tumeur du plan glottique T1

### 1.3.3 TRAITEMENT DE LA RECIDIVE

En cas de rechute après radiothérapie première, la chirurgie de rattrapage reste un traitement efficace que ce soit en chirurgie ouverte (28) ou endoscopique au laser pour les cas sélectionnés (29). La laryngectomie totale reste souvent la seule option possible, notamment en cas de fixation laryngée ou d'envahissement aux structures adjacentes.

Une radiothérapie exclusive ou potentialisée peut être proposée devant certaines récurrences locales après chirurgie.

Les récurrences locorégionales non rattrapables chirurgicalement et les récurrences métastatiques relèvent le plus souvent d'une chimiothérapie palliative.

## 1.4 Radiothérapie externe ou chirurgie ?

Même si ces deux traitements sont connus pour avoir des résultats similaires pour les tumeurs T1 et Tis des CV avec un contrôle local de l'ordre de 95% à 5 ans, le choix de la prise en charge optimale reste controversé dans la littérature.

Plusieurs études mettent en évidence un meilleur résultat sur le plan de la qualité vocale après traitement par radiothérapie (25)(26). On peut citer l'essai randomisé de Aaltonen et al. qui évaluait la dysphonie à 6 et 24 mois après traitement par résection au laser ou radiothérapie conformationnelle grâce à l'échelle GRABS (Annexe 7.2) et qui retrouvait une qualité globale similaire mais une voix plus soufflée et une béance glottique plus marquée dans le groupe des patients opérés ainsi que des épisodes d'enrouements plus fréquents à 2 ans (27). Néanmoins la plupart des études et méta analyses ne mettent pas en évidence de différence de qualité vocale entre les deux traitements (6)(30)(31) excepté lorsque la résection intéresse aussi la corde vocale controlatérale (32) même si les données sont subjectives et rarement quantifiées de manière comparables (33). La qualité de vie post thérapeutique est aussi estimée comme équivalente et excellente (34). Les études donnant l'avantage à la prise en charge chirurgicale sur le plan fonctionnel et vocal sont plus rares (35).

Le coût médico-économique a aussi été étudié et semble plus important lors d'une irradiation (36)(34)(37) puisque la durée de traitement s'étend sur 5 à 7 semaines alors qu'une cordectomie au laser nécessite une durée d'hospitalisation minimale. D'autres analyses évaluent le coût global comme équivalent alors qu'une laryngectomie partielle est deux fois plus onéreuse (38)(39). Cependant ces estimations sont à interpréter avec précautions car dépendent du système de santé de chaque pays et peuvent être biaisées par des coûts indirects comme le nombre d'heures de travail perdues, le temps de déplacement et la distance totale parcourue qui sont plus importants lors d'une prise en charge en radiothérapie (34). Une séance de radiothérapie sur machine dédiée (Tomotherapy® True Beam® ou Halcyon®) revient à 380 € et la préparation du traitement est de l'ordre de 660 €, soit un coût total du traitement d'environ 12 000 € hors transports. Pour une

cordectomie, le coût moyen d'un séjour comprenant une endoscopie ORL en ambulatoire est de 916€ selon les données 2018 de l'Etude Nationale des Coûts (ENC), sans compter le risque d'une chirurgie de reprise pour saignement, dyspnée ou la nécessité d'un traitement complémentaire pour marge : reprise ou radiothérapie adjuvante.

Les tumeurs envahissant la commissure antérieure ne sont classiquement pas de bonnes indications de radiothérapie du fait de la zone de faiblesse et de la proximité cartilagineuse classiquement considérée à ce niveau (40). L'accès à cette commissure antérieure est également un des facteurs déterminants pour déterminer la faisabilité d'une cordectomie endoscopique et lorsque l'exposition est satisfaisante, une exérèse au laser peut être proposée. Pour les tumeurs envahissant la corde contro-latérale, une radiothérapie est parfois préférée en raison du risque accru de synéchies post-opératoires en cas de chirurgie.

Concernant le contrôle local et les données de survie, de très nombreuses études et plusieurs méta analyses ont comparé les deux modalités thérapeutiques. Certaines d'entre elles semblent mettre en évidence de meilleurs résultats de survie sans progression et de préservation laryngée avec l'option chirurgicale endoscopique (41)(42)(43)(44), la plupart ne mettent pas en évidence de différence entre les deux traitements avec un contrôle local excellent qui varie de 85 à 95% à 5 ans, un taux de préservation laryngée à 5 ans entre 100% et 85%, une SSP entre 86 et 89% à 5 ans et une SG à 5 ans de 92 à 100% (45)(46)(47)(48). Ces résultats se maintiennent à plus long terme avec des survies spécifiques à 5, 10 et 15 ans variant de 100% à 91%. Le délai de rechute semble cependant plus court après radiothérapie (43).

Un essai a pu comparer le risque d'évènement cérébro-vasculaire fatal selon la prise en charge par chirurgie ou radiothérapie pour des tumeurs glottiques de stade précoce avec un effectif de presque 10 000 patients de la SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) database. L'incidence cumulative d'AVC fatal à 15 ans était majorée à 2.8 % en cas d'irradiation contre 1.5 % après chirurgie avec un HR ajusté significatif à 1.75 (49).

Classiquement il est admis que le contrôle local de ces deux techniques est équivalent mais le pronostic fonctionnel sur le plan vocal serait un peu meilleur en faveur de la radiothérapie par rapport à la cordectomie. En pratique les deux éléments décisifs dans la discussion outre le choix du patient repose sur le caractère exposable ou non de la lésion et l'âge et/ou la présence de comorbidités qui limitent voire contre-indiquent un geste sous anesthésie générale.

## 1.5 Radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) ou conformationnelle 3D (RTC) ?

### 1.5.1 INTERET DOSIMETRIQUE

L'IMRT est devenue un standard pour la prise en charge des cancers des VADS. Il s'agit d'une technique hautement conformationnelle, qui repose sur la segmentation du champ de traitement en plusieurs sous-champs et la modulation du flux de photons par le déplacement des lames d'un collimateur multi-lames (MLC) qui se mettent en mouvement pendant la réalisation du faisceau afin de se conformer au mieux à la forme du PTV tout en épargnant les organes à risques voisins en multipliant les faisceaux. Cette modulation permet d'obtenir des isodoses concaves et une plus forte escalade de dose pour un meilleur index thérapeutique. La planification est réalisée par dosimétrie inverse, où les objectifs et les contraintes de dose sont imputés a priori dans le TPS. L'algorithme de calcul recherche ensuite la meilleure solution dosimétrique.

Les séquelles d'une irradiation cervicale en particulier bilatérale sont souvent handicapantes, en particulier la xérostomie liée à l'irradiation des glandes parotides, et qui peut entraîner une dysgueusie, une dysphagie, des problèmes dentaires et une altération de la qualité de vie (50). La technique d'irradiation avec modulation d'intensité permettant d'épargner certaines structures sans compromettre la couverture des volumes cibles a été validée en 2003 par l'HAS qui a commencé à recommander l'utilisation de l'IMRT dans les essais prospectifs. Suite à ces annonces, un essai du GORTEC (GORTEC 2004-03) a été mené et publié en 2012 avec pour but d'évaluer prospectivement les toxicités aiguës et tardives, le contrôle locorégional et la survie globale chez les patients atteints de cancers des VADS traités par irradiation cervicale bilatérale, en vue d'une utilisation en routine de l'IMRT. Cet essai a concerné 208 patients dans 8 centres et a permis de montrer de bons résultats de contrôle local et de survie globale (86% et 86.7% à 2 ans respectivement) et de constater qu'une dose moyenne aux glandes parotides < 28 Gy menait à une diminution significative de xérostomie de grade  $\geq 2$  alors que le risque augmentait de 3% par Gy de dose moyenne aux parotides au-dessus de 28 Gy, puis de 7% par Gy au-dessus de 33 Gy (51). Voir en annexe 7.3 et figures 9 et 10 des exemples de dosimétrie en RTC et en IMRT avec épargne parotidienne et des plans de traitement de plans glottiques en RTC et IMRT.

Ainsi la qualité de vie après traitement par radiothérapie avec modulation d'intensité est améliorée en jouant en particulier sur l'épargne des glandes salivaires avec un meilleur confort buccal à long terme et une diminution significative des douleurs, des troubles de déglutition, des problèmes dentaires, de la dysgueusie, du trismus, de la fibrose cervicale et de la xérostomie (21).

L'étude PARSPORT a été le premier essai de phase 3 établissant l'intérêt de l'épargne parotidienne en IMRT pour le traitement des cancers des VADS en montrant que cela permettait de

délivrer une dose moindre à la glande parotidienne controlatérale à la lésion et ainsi diminuer de manière significative la xérostomie (subjective et par mesure du flux salivaire) à 3 mois comme à 24 mois par rapport à l'irradiation conformationnelle. En effet à 2 ans 83% des patients du groupe RTC ressentent une xérostomie contre 29% dans le groupe IMRT soit une réduction absolue de 54% du risque de xérostomie ( $p < 0.0001$ ), quel que soit le contexte thérapeutique (post-opératoire ou non, chimiothérapie concomitante ou non, localisation du primitif) ; sans qu'il n'y ait de différence significative de SSP ou de SG entre les groupes (52).

L'utilisation de l'IMRT pour les carcinomes localisés du plan glottique reste controversée. D'une part elle est complexe à mettre en œuvre sur des volumes cibles de taille réduite. De plus, la mobilité du larynx au cours de la respiration et de la déglutition favoriserait les récives en cas d'irradiation en IMRT avec des mouvements pouvant aller de 2 à 2.3 cm en cranio-caudal et 0.6 à 1 cm en antérieur (53)(54). De fait des craintes persistent quant au risque de récive dues au manque de standardisation de contourage et à la mobilité de cet organe (55)(56).

Par ailleurs la toxicité modérée et la facilité relative de la planification d'une irradiation de type glottique conformationnelle (deux champs co-axiaux de 5 cm par 5 cm) ne rendait pas l'indication prioritaire au regard d'autres volumes complexes et / ou étendus. Cependant depuis plusieurs années la modernisation des plateaux techniques de radiothérapie a facilité l'accès à la modulation d'intensité pour la plupart des indications d'irradiation. En effet dans notre département dans cette indication certains patients ont eu accès à l'IMRT depuis 2011 puis tous sont traités ainsi depuis 2015.

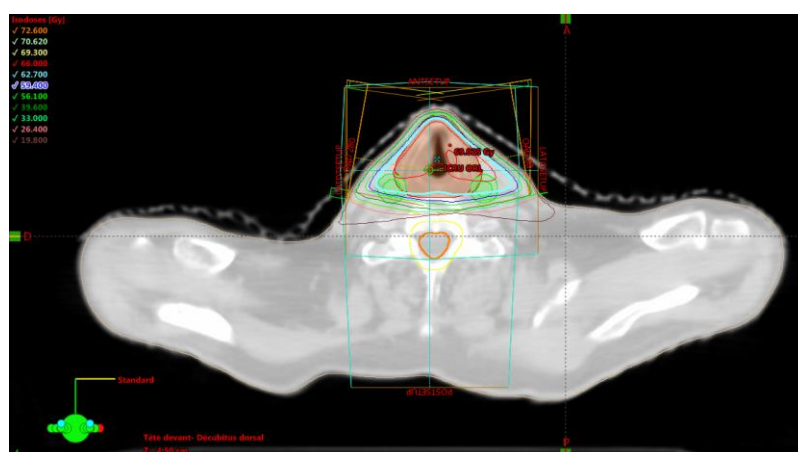
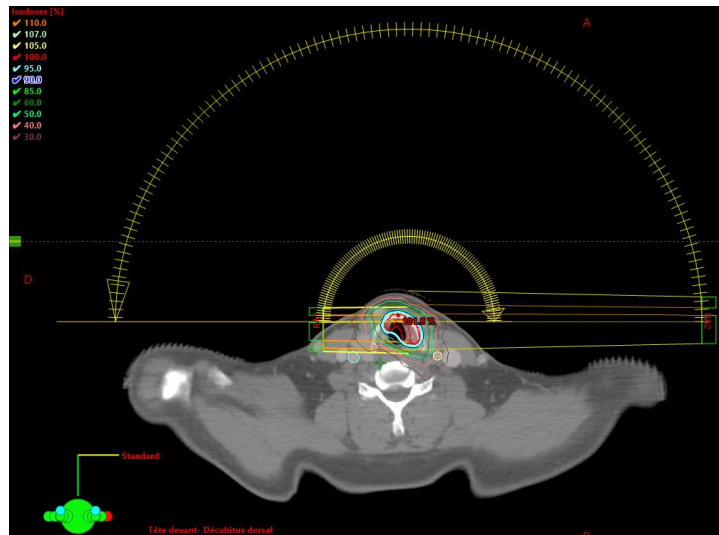


Figure 9 : planification de radiothérapie de type glottique en RTC en 2015



**Figure 10 : planification de radiothérapie de type glottique avec 2 hémi-arcs en IMRT en 2020**

### 1.5.2 CONTROLE LOCAL ET TOLERANCE

Il n'existe aucune donnée prospective comparant les deux techniques d'irradiation dans cette indication. Quelques études rétrospectives avec un nombre limité de patients (entre 23 et 62 patients pour la série du MD Anderson) mettent en évidence un contrôle local équivalent pour les 2 techniques. Il existe quatre principales études rétrospectives qui comparaient l'irradiation de type glottique en RTC ou IMRT pour les données de survie, de contrôle local et de toxicité.

L'étude de Berwouts et al. publiée en 2015(57) comparait les deux modalités d'irradiation pour les tumeurs T1 ou T2N0 chez 40 patients pour l'IMRT (63 Gy/28 fractions) et 81 patients pour la RTC3D (66 Gy/33 fractions). Le contrôle local à 5 ans était équivalent (83% IMRT contre 74% RTC) de même que la SG à 5 ans (85% contre 65%). Les toxicités à type de dermatite étaient de grade plus élevé dans le groupe RTC et les toxicités de grade  $\geq 3$  plus fréquentes de manière significative (2.5% contre 40.7%).

De la même manière, on peut citer l'étude rétrospective de Zumsteg et al. (58) analysant les données de 282 patients traités en RTC et 48 patients en IMRT pour la même indication, et ne retrouvant pas de différence de contrôle local à 3 ans (88% en IMRT contre 89% en RTC).

La série du MD Anderson de Mohamed et al. publiée en 2019 (59) reprenait 62 patients atteints de lésions glottiques T1N0 traités en IMRT et 153 patients en RTC. Le contrôle locorégional à 3 ans était de 94% en RTC contre 97% en IMRT et la SG à 3 ans atteignait 92.5% contre 100% en IMRT. L'âge <60 ans et le statut ECOG pré traitement < 2 étaient des facteurs indépendants corrélés à une meilleure SG. Les auteurs ont constaté 4 événements cérébro-vasculaires dans le groupe de patients traités en RTC et suite à ces résultats l'irradiation avec modulation de l'intensité a été considérée comme un nouveau standard thérapeutique pour les cancers du plan glottique dans ce centre.

Plus récemment en Décembre 2019 une équipe coréenne a publié des résultats similaires avec des chiffres de contrôle local et de survie équivalents et une tendance à la diminution de la toxicité cutanée avec l'IMRT, mais les effectifs étaient limités dans le groupe IMRT (23 patients) (60).

Ces excellents résultats doivent être nuancés notamment par l'essai CARSREL et la publication de ses résultats finaux en Avril 2018. Il s'agissait d'un essai prospectif de phase II comparant une irradiation en IMRT avec épargne carotidienne (CSIMRT) en tomothérapie (n=18) avec une irradiation en RTC (n=18) pour des tumeurs laryngées de stade précoce utilisant un mode hypofractionné (55 Gy/20F). Le contrôle local était moins bon dans le groupe CSIMRT avec plus de rechutes locales de manière significative. De plus, la mesure de l'épaisseur de l'intima (CIT) par échographie comparé à une cohorte contrôle de patients ayant eu une irradiation cervicale bilatérale sur la même période n'était pas différente entre les groupes à 6, 18 et 36 mois. Ces résultats ont fait conclure aux auteurs que l'irradiation en tomothérapie avec épargne carotidienne dans cette indication était associée à un risque plus important de récurrence pouvant être lié aux effets « interplay » entraînant un potentiel sous-dosage au niveau de la portion antérieure du larynx.

### 1.5.3 RISQUE VASCULAIRE

De la même manière, de nombreux essais ont montré que l'implémentation de cette technique permettait de diminuer de manière significative la dose aux artères carotides tout en permettant une bonne couverture du volume cible et un contrôle local équivalent à la RTC (61)(62)(63). Par exemple, le V35 aux carotides (= le volume recevant une dose  $\geq$  35 Gy) pouvait diminuer de 70% en RTC à 28% en IMRT, le V50 de 47% à 6% et le V63 de 35% à 0% (62).

De nombreuses études se sont penchées sur le risque de sténose carotidienne (64)(65)(66)(67) qui ont fait l'objet de recommandations de suivi par la SFORL en 2015 avec indication de pratiquer un suivi par écho doppler carotidien chez les patients irradiés au moindre signe clinique (Grade B).

Ces sténoses sont supérieures à 70 % chez près d'un quart des patients et complètes chez 4 à 15 % selon les études (68) avec un risque d'AVC multiplié de par 2 à 10 (69)(67)(70)(71)(72)(73). Les lésions sont assez caractéristiques du fait de leur topographie au niveau de l'artère carotide primitive et de leur bilatéralité. Le délai d'apparition est variable de quelques mois à plus de 20 ans (66)(68)(74). La mesure de l'épaisseur de l'intima qui est un marqueur précoce d'athérosclérose est significativement augmentée après radiothérapie cervicale des carotides (75). Des études prospectives confirment que les patients irradiés au niveau du cou sont significativement plus exposés au développement de sténoses carotidiennes que les patients du même âge n'ayant pas d'antécédent d'irradiation indépendamment des autres facteurs de risque vasculaires (76). Leur mécanisme est complexe et combine probablement des lésions directes avec une fibrose périvasculaire, une nécrose de la média et hyperplasie de l'intima ; et des lésions indirectes par

occlusion des vasa vasorum (77). Des modifications carotidiennes significatives (sténose, épaissement du mur intimal) sont observées dès 35Gy (78)(67).

Le délai moyen d'incidence d'un AVC ischémique est estimé à 11 ans avec une augmentation exponentielle après 10 ans post thérapeutique. L'endartériectomie peut être difficile pour ces sténoses radio induites car bilatérales et souvent accompagnées de fibrose avec un risque de lésion de nerfs crâniens, raisons pour lesquelles une prise en charge par angioplastie ou stent est préférée. L'irradiation carotidienne peut aussi dans de rares cas mener à une dysautonomie liée à des lésions du sinus carotidien ayant une fonction de barorécepteur, pouvant se traduire par un rythme cardiaque et une tension artérielle labiles (79).

Ce risque carotidien à long terme a motivé l'intérêt pour l'IMRT dans le cadre de la prise en charge des tumeurs de stades précoces du plan glottique pour limiter cette toxicité chez des patients long survivants et atteints de comorbidités cardio-vasculaires. Une revue de la littérature a été réalisée par Gujral et al. concernant l'épargne carotidienne en IMRT pour tenter de standardiser la délimitation des volumes cibles et des carotides et les contraintes de dose (56). Cette étude soulignait un manque de consensus dans la définition des volumes cibles avec une grande variabilité sur le CTV, de même que pour la délimitation des artères carotides dont la longueur variait entre les équipes et la plupart n'avaient pas de contrainte de dose sur celle-ci. Toutes les études analysées portaient sur un faible nombre de patients, ne permettant pas de prouver un éventuel bénéfice. C'est pourquoi la nécessité d'élaborer un consensus sur la définition des volumes cibles dans cette indication et des contraintes de dose au niveau des structures vasculaires est crucial.

#### 1.5.4 EVALUATION DE LA DYSPHONIE

Très peu d'études comparent les conséquences vocales en fonction de la technique d'irradiation utilisée. Il existe pourtant plusieurs échelles d'auto ou hétéro-évaluation, les plus utilisées d'entre elles sont le VHI (Voice Handicap Index) qui est un auto questionnaire subjectif (80) et l'échelle GRBAS proposée en 1981 par Hirano dans son ouvrage Clinical evaluation of voice qui est aussi très utilisée par les phoniâtres et comprend une évaluation du grade (degré de sévérité de la dysphonie), la raucité de la voix (Rough), le souffle ou incompétence glottique (Breathy), l'hypotonie et le manque de puissance (Asthenic) et le serrage laryngé (Stained). Chaque item est coté de 0 à 3 et cette échelle permet une analyse perceptuelle qualitative de la dysphonie (annexe 7.2). Une évaluation instrumentale et objective nécessite du matériel de mesure et d'analyse par des logiciels utilisés surtout par les orthophonistes (PRAAT, Vocalab).



Compte tenu de l'apport majeur de la radiothérapie avec modulation d'intensité pour les patients traités pour un cancer de la tête et du cou, de l'intérêt dosimétrique de l'épargne carotidienne chez ces patients à haut risque cardio-vasculaire et du peu de données publiées dans cette indication nous avons souhaité évaluer l'efficacité et la tolérance dans notre cohorte de patients traités ayant reçu une irradiation de type glottique en IMRT entre 2011 et 2020 en comparaison d'une part aux patients traités par la même équipe en radiothérapie conformationnelle sur la période précédente (2005-2015) et d'autre part en comparaison aux patients opérés sur la même période (entre 2011 et 2020). Ces résultats sont présentés dans la deuxième partie de ce travail.

## 2 MATERIEL ET METHODES

### 2.1 Population étudiée

Nous avons effectué une analyse rétrospective des données de l'ensemble des patients pris en charge dans l'Institut Claudius Regaud puis à l'IUCT, pour un carcinome épidermoïde infiltrant ou carcinome in situ ou dysplasie sévère du plan glottique classé T1 ou Tis N0M0 par radiothérapie de type glottique (RTC ou IMRT) entre Janvier 2005 et Décembre 2020 (n=119). Ce groupe de patients a été comparé aux patients traités par chirurgie entre 2011 et 2020 (n=64). Seuls les patients ayant bénéficié d'une biopsie retrouvant un carcinome épidermoïde (ou carcinome in situ) étaient inclus dans l'étude. Ont été exclus les tumeurs non épidermoïdes (n=1), les patients ayant un antécédent d'autre carcinome des VADS ou d'irradiation cervico-faciale (n=3) et les irradiations à visée palliative décompressive (n=1). Un total de 47 patients ont été traités par radiothérapie conformationnelle 3D (RTC) entre Janvier 2005 et Avril 2015 et de 72 patients par radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) entre Août 2011 et Décembre 2020. 64 patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale entre Janvier 2011 et Décembre 2020 dont 13 par chirurgie ouverte et 51 par voie trans-orale au laser CO2. L'âge médian au diagnostic était de 66 ans (entre 34 et 91 ans), 63.5 ans dans le groupe chirurgical et 67.5 ans dans le groupe IMRT. Il y avait 164 hommes pour 19 femmes (Tableau 2).

	Total N = 183	RTC N = 47	IMRT N = 72	Chirurgie N = 64
<b>Sexe (n = 183)</b>				
Homme	164 (89.6%)	43 (91.5%)	65 (90.3%)	56 (87.5%)
Femme	19 (10.4%)	4 (8.5%)	7 (9.7%)	8 (12.5%)
<b>Age au diagnostic (n = 183)</b>				
Médian	66 (34 ; 91)	68 (40 ; 87)	67.5 (34 ; 91)	63.5 (44 ; 91)
< 65 ans	81 (44.3%)	19 (40.4%)	27 (37.5%)	35 (54.7%)
≥ 65 ans	102 (55.7%)	28 (59.6%)	45 (62.5%)	29 (45.3%)
<b>Tabagisme (n = 182)</b>				
Jamais	31 (17.0%)	7 (15.2%)	11 (15.3%)	13 (20.3%)
Ancien	110 (60.4%)	29 (63.0%)	46 (63.9%)	35 (54.7%)
Actif	41 (22.5%)	10 (21.7%)	15 (20.8%)	16 (25.0%)
Non précisé	1	1	0	0
<b>Nombre de Paquets-Années (n = 151)</b>				
Médian	30	30	30	30
(Range)	(0.0 ; 90.0)	(0.0 ; 90.0)	(0.0 ; 80.0)	(0.0 ; 60.0)
<b>Consommation d'alcool (n = 181)</b>				
Aucune/Modérée	136 (75.1%)	36 (80.0%)	56 (77.8%)	44 (68.8%)
Excessive	45 (24.9%)	9 (20.0%)	16 (22.2%)	20 (31.3%)
Non précisé	2	2	0	0
<b>Comorbidité Sévère (n = 182)</b>				
Non	64 (35.2%)	14 (30.4%)	27 (37.5%)	23 (35.9%)
Oui	118 (64.8%)	32 (69.6%)	45 (62.5%)	41 (64.1%)
Non précisé	1	1	0	0

Tableau 2 : caractéristiques des patients (annexe 7.5 : détails des comorbidités)

## 2.2 Bilan initial

Tous les patients ont eu un examen clinique initial par un chirurgien ORL et ont bénéficié d'une pan-endoscopie des VADS avec biopsies. La plupart ont effectué un scanner cervico-thoracique pour apprécier l'extension locorégionale et à distance et tous les dossiers ont été discutés lors de la RCP spécialisée des tumeurs des VADS de l'institut. Les lésions étaient classées selon la classification TNM de l'époque et étaient toutes classées T1 ou Tis N0M0 au terme des investigations (139 carcinomes épidermoïdes infiltrants, 44 carcinomes in situ). La commissure antérieure était envahie chez 59 patients (32.2%) dont 15 patients du groupe chirurgie et la lésion était bilatérale chez 21 patients (11.5%) dont 6 dans le groupe chirurgie (Tableau 3).

	Total	RTC	IMRT	Chirurgie
	N = 183	N = 47	N = 72	N = 64
<b>PS OMS</b>				
0	143 ( 78.1%)	36 ( 76.6%)	52 ( 72.2%)	55 ( 85.9%)
1	34 ( 18.6%)	9 ( 19.1%)	18 ( 25.0%)	7 ( 10.9%)
2	6 ( 3.3%)	2 ( 4.3%)	2 ( 2.8%)	2 ( 3.1%)
<b>Glotte sous-localisation</b>				
Droite	82 ( 44.8%)	23 ( 48.9%)	31 ( 43.1%)	28 ( 43.8%)
Gauche	80 ( 43.7%)	16 ( 34.0%)	34 ( 47.2%)	30 ( 46.9%)
Bilatéral	21 ( 11.5%)	8 ( 17.0%)	7 ( 9.7%)	6 ( 9.4%)
<b>Extension Commissure antérieure</b>				
Non	124 ( 67.8%)	29 ( 61.7%)	46 ( 63.9%)	49 ( 76.6%)
Oui	59 ( 32.2%)	18 ( 38.3%)	26 ( 36.1%)	15 ( 23.4%)
<b>T1 NO M0</b>	183 (100.0%)	47 (100.0%)	72 (100.0%)	64 (100.0%)
<b>TDM Cervical</b>				
Non	5 ( 2.7%)	2 ( 4.3%)	1 ( 1.4%)	2 ( 3.1%)
Oui	178 ( 97.3%)	45 ( 95.7%)	71 ( 98.6%)	62 ( 96.9%)
<b>TDM Thorax</b>				
Non	14 ( 7.7%)	8 ( 17.0%)	4 ( 5.6%)	2 ( 3.1%)
Oui	169 ( 92.3%)	39 ( 83.0%)	68 ( 94.4%)	62 ( 96.9%)
<b>TEP FDG</b>				
Non	174 ( 95.1%)	46 ( 97.9%)	67 ( 93.1%)	61 ( 95.3%)
Oui	9 ( 4.9%)	1 ( 2.1%)	5 ( 6.9%)	3 ( 4.7%)
<b>Type histologique</b>				
CE infiltrant	139 ( 76.0%)	32 ( 68.1%)	57 ( 79.2%)	50 ( 78.1%)
Carcinome in situ	44 ( 24.0%)	15 ( 31.9%)	15 ( 20.8%)	14 ( 21.9%)

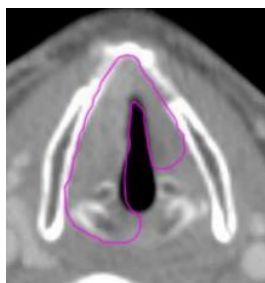
Tableau 3 : bilan initial

## 2.3 Déroulement du traitement

### 2.3.1 RADIOTHERAPIE

Les 119 patients traités par radiothérapie ont passé un scanner de préparation en position de traitement c'est-à-dire en décubitus dorsal bras le long du corps avec confection d'un masque thermoformé 5 points. Des algorithmes de réduction des artéfacts métalliques (MAR) pouvaient être utilisés en cas de matériel dentaire ou autre cause d'artéfact. Le scanner était réalisé avec ou sans injection de produit de contraste iodé avec une acquisition du vertex jusqu'au bord inférieur du

sternum. Les volumes cibles et organes à risques ont été délinés selon les recommandations en vigueur notamment le RECORAD. Le GTV correspondant à la lésion visualisable sur la corde vocale atteinte n'était pas toujours défini car pas toujours visualisable. Le CTV incluait les trois étages laryngés en technique RTC, avec au cours des derniers mois du recueil des modifications dans le contourage permettant d'épargner l'aryténoïde controlatéral en cas d'atteinte cordale unilatérale. En effet selon le protocole actuel le CTV correspond aux cordes vocales, la commissure antérieure et l'aryténoïde homolatérale avec marge sus et sous glottique jusqu'au bord inférieur du cricoïde en inférieur, au bord inférieur de l'os hyoïde en supérieur, à l'aryténoïde homolatérale en postérieur et au contact du cartilage thyroïde pour les marges latérales. En cas d'atteinte limitée à une seule corde vocale, le CTV inclue la CA avec débord d'au moins un tiers sur la CV controlatérale et l'aryténoïde homolatéral. Le PTV est obtenu en effectuant une marge de 3 mm autour du CTV et en rognant à la peau de 3 mm (figure 11).



**Figure 11 : exemple de CTV pour un CE de la CV droite**

Les organes à risque délinés systématiquement sont les glandes sous maxillaires, le canal médullaire, les muscles constricteurs du pharynx, la mandibule, la cavité buccale, le larynx et la thyroïde. Seuls les derniers plans de traitement (n=4) en IMRT de l'étude incluait une prise en compte des artères carotides dans les des organes à risque.

La dose médiane délivrée était de 66 Gy (59.4 ; 70.4) en 30 fractions (27 ; 35) de 2.2 Gy (2 ; 2.2), prescrite sur la dose médiane du PTV pour l'IMRT et à l'isocentre pour la RTC, à raison d'une séance quotidienne, 5 jours par semaine. La dose reçue par 95% du PTV devait correspondre à plus de 95% de la dose prescrite et la D2% du PTV à moins de 107%. La technique utilisée pour l'IMRT était le RapidArc, avec des photons de 6 MV sur des machines type Novalis (Varian). Pour la RTC, 2 champs co-axiaux ou légèrement inclinés étaient placés de manière à couvrir l'ensemble du larynx avec une taille de champs adaptée à l'anatomie du patient, en général de l'ordre de 5 x 5 cm à 6 x 6 cm.

Les contraintes de doses aux organes à risques sont représentées sur le tableau 4. Lorsque les artères carotides ont été délinées, leur préservation n'était pas prioritaire sur la couverture du volume cible ou sur les contraintes de doses aux autres organes à risques en particulier le canal médullaire ou les constricteurs du pharynx.

Pour une dose/fraction de 2Gy	Idéalement		Contrainte stricte	
	Dmax	Dmoy	Dmax	Dmoy
Canal médullaire (+3mm)	< 20-30Gy		≤45Gy	
Constricteurs du pharynx		ALARA < 45Gy		
Artères carotides	D2% < 35Gy			
Thyroïde		<50Gy		
Sous maxillaires		< 30Gy-40Gy		
Cavité buccale		< 30Gy		
Mandibule		< 30Gy	D2% ≤ Dprescrite	

**Tableau 4 : contraintes de doses aux OAR issues de la procédure d'irradiation des tumeurs de type glottique du département de radiothérapie IUCT-Oncopole**

En cours de traitement le repositionnement des patients est vérifié de manière quotidienne par imagerie embarquée (IGRT) avant chaque séance par imagerie kv/kv (voir annexe 7.5).

La décision de s'orienter vers une prise en charge en radiothérapie d'emblée était pour la majorité des cas (42.9%) liée à un problème d'exposabilité de la lésion, dans 19.3% il s'agissait du choix du patient et dans 10.1% des cas une contre-indication anesthésique. Dans 27.7% des cas on ne retrouvait pas de précision sur le choix thérapeutique. Un patient dans chaque groupe a interrompu sa radiothérapie (tableau 5).

	Total N = 119	RTC N = 47	IMRT N = 72
<b>Raison de la radiothérapie</b>			p = 0.586
Non exposable	51 (42.9%)	17 (36.2%)	34 (47.2%)
CI anesthésie	12 (10.1%)	6 (12.8%)	6 (8.3%)
Choix patient	23 (19.3%)	9 (19.1%)	14 (19.4%)
Non précisé	33 (27.7%)	15 (31.9%)	18 (25.0%)
<b>Dose Totale (Gy)</b>			p = 0.2024
Médiane (Range)	66 (59.4 ; 70.4)	66 (59.4 ; 70.4)	66 (63.8 ; 70.0)
<b>Dose par Fraction (Gy)</b>			p = 0.3583
Médiane (Range)	2.2 (2.0 ; 2.2)	2.2 (2.0 ; 2.2)	2.2 (2.0 ; 2.2)
<b>Nombre de Fractions</b>			p = 0.8855
Médian (Range)	30 (27 ; 35)	30 (27 ; 35)	30 (29 ; 35)
<b>Interruption Radiothérapie</b>			p = 1.0000
Non	117 (98.3%)	46 (97.9%)	71 (98.6%)
Oui	2 (1.7%)	1 (2.1%)	1 (1.4%)

**Tableau 5 : caractéristiques du traitement par radiothérapie**

### 2.3.2 CHIRURGIE

13 patients ont été opérés par voie ouverte (6 laryngectomies subtotaux avec CHEP, 5 laryngectomies fronto-latérales, 2 laryngectomie frontales antérieures) avec au décours une trachéotomie transitoire et une nutrition courte par SNG post-opératoire ; 51 patients ont bénéficié d'une résection endoscopique au laryngoscopie avec jet-ventilation, en microchirurgie laser CO2

pour la majorité. Les résections endoscopiques étaient réalisées au cours d'une hospitalisation en ambulatoire quand les conditions le permettaient.

Parmi les patients opérés, 21 (32.8%) étaient R1 après la première résection, 16 d'entre eux ont bénéficié d'une chirurgie de reprise pour marge et 3 ont été irradiés à la dose de 66 Gy en 30 fractions de 2.2 Gy. Les 2 patients restant ont bénéficié d'une surveillance active (Tableau 6).

Voir en Annexe 7.6 : photos de cordectomie endoscopique par microchirurgie (Pr VERGEZ).

	N (%)
<b>Type de chirurgie (n = 64)</b>	
LP CHEP	6 ( 9.4%)
LP frontolatérale	5 ( 7.8%)
LP frontale antérieure	2 ( 3.1%)
Cordectomie I	4 ( 6.3%)
Cordectomie II	15 (23.4%)
Cordectomie III	29 (45.3%)
Cordectomie IV	3 ( 4.7%)
<b>Marge de Résection (n = 64)</b>	
R0	43 (67.2%)
R1	21 (32.8%)
<b>Parmi les patients R1 (n = 21)</b>	
Reprise chirurgicale	16 (76.2%)
Radiothérapie adjuvante	3 (14.3%)
Surveillance	2 ( 9.5%)

**Tableau 6 : caractéristiques du traitement chirurgical**

## 2.4 Suivi

Pendant le traitement par radiothérapie, les patients étaient suivis de manière hebdomadaire par un radiothérapeute sénior ou junior afin de recueillir les toxicités aiguës : mucite, dysphonie, dysphagie, radio-épithélite, perte de poids, dyspnée ; qui étaient résumées dans la consultation de fin de traitement. Les grades CTCAE n'étant pas toujours précisés, ils ont été estimés au cours du recueil en analysant également les comptes rendus des dentistes, orthophonistes et IDE effectués en cours et en fin de traitement. Les différentes échelles d'évaluation de la dysphonie n'étant quasiment jamais utilisées, ce paramètre a été déduit des nombreux comptes rendus des orthophonistes qui ont permis d'estimer le grade (tableau 7).

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Altération de la voix	Modifications légères ou intermittentes de la voix	Modifications modérées ou persistantes de la voix : la personne reste compréhensible	Modifications sévères de la voix : peut nécessiter de faire répéter ; une discussion face à face est nécessaire pour comprendre ; peut nécessiter une assistance

**Tableau 7 : grades CTCAE v.5**

La première réévaluation après la fin de l'irradiation était effectuée à 3 mois par le chirurgien ORL ou le radiothérapeute après réalisation d'un scanner de réévaluation pour la plupart, une consultation avec un orthophoniste était souvent associée ainsi qu'avec un chirurgien-dentiste si besoin.

Après un traitement chirurgical qu'il soit par voie endoscopique ou ouverte, une consultation de contrôle post-opératoire était effectuée en moyenne 2 semaines après le geste pour l'annonce de l'analyse anatomopathologique couplée avec une consultation orthophonique ce qui permettait de vérifier la cicatrisation et d'initier la rééducation.

Pendant les trois premières années post thérapeutiques le suivi était trimestriel en alternance avec le chirurgien ORL de l'institut, l'ORL traitant et le radiothérapeute en cas d'irradiation et comportait systématiquement un examen clinique naso-fibroscopique, un recueil des toxicités tardives des différents traitements et la recherche de la poursuite d'intoxications en particulier éthylo-tabagiques. Un scanner cervico-thoracique était réalisé de manière annuelle afin de détecter une éventuelle rechute loco-régionale mais surtout s'assurer de l'absence d'apparition de second cancer notamment broncho-pulmonaire. Après 3 ans de suivi trimestriel, les consultations s'éspaciaient à tous les 6 mois selon les mêmes modalités. A 5 ans post-thérapeutique, le suivi était en général poursuivi annuellement sur l'institut ou auprès de l'ORL traitant du patient. La récurrence renseignée correspondait à la première récurrence et le délai était calculé à partir de la date du premier jour du primo-traitement.

## **2.5 Analyses statistiques**

L'objectif primaire de cette étude était de montrer l'équivalence des deux techniques d'irradiation sur le plan du contrôle local et des toxicités à court et long terme. L'objectif secondaire était de comparer les groupes IMRT et chirurgie pour les données de survie (survie globale, temps jusqu'à récurrence locale et survie avec larynx fonctionnel) avec des groupes comparables puisque traités au cours de la même période avec les mêmes équipes médico-chirurgicales.

Le temps jusqu'à récurrence locale était défini par le délai entre la date de début de traitement et la date de récurrence locale. Les patients sans récurrence locale ont été censurés à la date de dernières nouvelles ou de décès.

La survie globale était définie par le délai entre la date de début de traitement et la date de décès. Les patients en vie ont été censurés à la date des dernières nouvelles.

Le temps jusqu'à larynx non fonctionnel était défini comme le délai entre la date du début de traitement et la date à laquelle le larynx devient non fonctionnel (trachéotomie ou laryngectomie totale). Les patients avec larynx fonctionnel ont été censurés à leur date de dernières nouvelles.

La survie sans maladie était définie par le délai entre la date de début de traitement et la date de récurrence ou de décès. Les patients en vie et sans maladie ont été censurés à la date des dernières nouvelles.

Les caractéristiques de la population sont décrites de la façon suivante : les variables quantitatives sont décrites par la médiane, le minimum, le maximum et le nombre de données manquantes et les variables qualitatives par les nombres, les pourcentages et le nombre de données manquantes de chaque modalité. Les comparaisons entre les groupes sont réalisées par le test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives et par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

Les taux de survie sont estimés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier avec leurs intervalles de confiance à 95%. Les analyses univariées et multivariées sont réalisées à l'aide du test du Logrank et du modèle de Cox à risques proportionnels. Les Hazards Ratios (HR) seront estimés avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel STATA 16 et tous les tests utilisés sont bilatéraux avec un seuil  $\alpha$  à 5%.

## 3 RÉSULTATS

### 3.1 Population

Si on regarde les trois groupes : RTC, IMRT et chirurgie il n'y avait pas de différence en termes d'âge, de sexe et d'intoxication tabagique. 17% des patients n'avaient jamais fumé (31 patients). La majorité des patients avaient un statut OMS 0 (78.1%) et 64.8% d'entre eux présentaient une comorbidité sévère (Voir en annexe 7.4).

Si l'on compare en particulier les groupes IMRT et chirurgie qui ont été traités au cours de la même période et par les mêmes équipes pluridisciplinaires, on constate une différence d'âge significative avec des patients opérés plus jeunes ( $p=0.0446$ ) et en meilleur état général puisque le taux de *performans status* OMS 0 était de 85.9% *versus* 72.2% chez les patients du groupe IMRT ( $p=0.0513$ ). Il existait autant de comorbidités sévères dans les deux groupes et autant d'atteinte de la CA (36.1% groupe IMRT *vs* 23.4% groupe chirurgie) et de la CV controlatérale (15.3% *vs* 14.1%) (Tableau 8).



	Total	IMRT	Chirurgie
	N = 136	N = 72	N = 64
<b>Sexe</b>			p = 0.6057
Homme	121 (89.0%)	65 (90.3%)	56 (87.5%)
Femme	15 (11.0%)	7 (9.7%)	8 (12.5%)
<b>Age au diagnostic</b>			p = 0.0446
< 65 ans	62 (45.6%)	27 (37.5%)	35 (54.7%)
>= 65 ans	74 (54.4%)	45 (62.5%)	29 (45.3%)
<b>Comorbidité Sévère</b>			p = 0.8504
Non	50 (36.8%)	27 (37.5%)	23 (35.9%)
Oui	86 (63.2%)	45 (62.5%)	41 (64.1%)
<b>PS OMS</b>			p = 0.0513
0	107 (78.7%)	52 (72.2%)	55 (85.9%)
≥ 1	29 (21.3%)	20 (27.8%)	9 (14.1%)
<b>Extension Commissure antérieure</b>			p = 0.1079
Non	95 (69.9%)	46 (63.9%)	49 (76.6%)
Oui	41 (30.1%)	26 (36.1%)	15 (23.4%)
<b>Extension CV controlatérale</b>			p = 0.8417
Non	116 (85.3%)	61 (84.7%)	55 (85.9%)
Oui	20 (14.7%)	11 (15.3%)	9 (14.1%)

**Tableau 8 : caractéristiques initiales IMRT versus chirurgie**

### 3.2 Survie et contrôle local

Le suivi médian était de 45.6 mois (95%IC [32.7 ; 55.9]) dans le groupe chirurgie, 87.8 mois (95%IC [68.5 ; 106.7]) dans le groupe RTC et 27.4 mois (95%IC [20.9 ; 35.4]) dans le groupe IMRT.

Au cours du suivi, 24 patients ont présenté une récurrence locale (13.7%), parmi eux 9 patients appartenaient au groupe chirurgie, 7 au groupe IMRT et 8 au groupe RTC. La médiane de survie sans rechute locale n'était pas atteinte. 1 patient a présenté une évolutivité métastatique.

Le taux de survie sans récurrence locale à 2 ans était de 84% (IC95% [69.2 ; 92.0]) pour le groupe RTC, 85.4% (IC95% [71.5 ; 92.8]) pour le groupe IMRT et 90.5% (IC95% [78.7 ; 95.9]) pour le groupe chirurgie puis passait à 84% (IC95% [69.2 ; 92]), 85.4% (IC95% [71.5 ; 92.8]) et 85.8% (IC95% [72.3 ; 93]) à 3 ans respectivement et restait stable dans le temps avec une tendance légèrement supérieure en faveur de l'IMRT mais non significative et un suivi plus court (tableau 9 et figure 12).

Traitement	Taux survie sans récurrence locale [IC95%]			
	t= 24 mois	t= 36 mois	t= 48 mois	t= 60 mois
RTC	84% [69.2;92.0]	84% [69.2;92.0]	84% [69.2;92.0]	81.1% [65.5;90.1]
IMRT	85.4% [71.5;92.8]	85.4% [71.5;92.8]	85.4% [71.5;92.8]	85.4% [71.5;92.8]
Chirurgie	90.5% [78.7;95.9]	85.8% [72.3;93.0]	80.5% [65.5;89.5]	80.5% [65.5;89.5]

**Tableau 9 : taux de rechute locale en fonction des traitements**

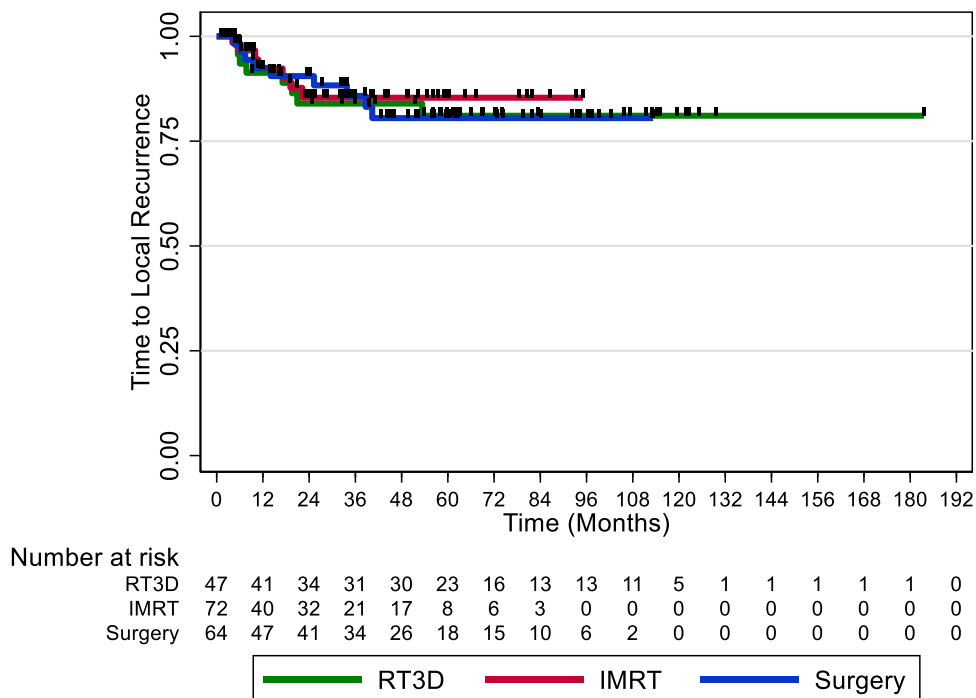
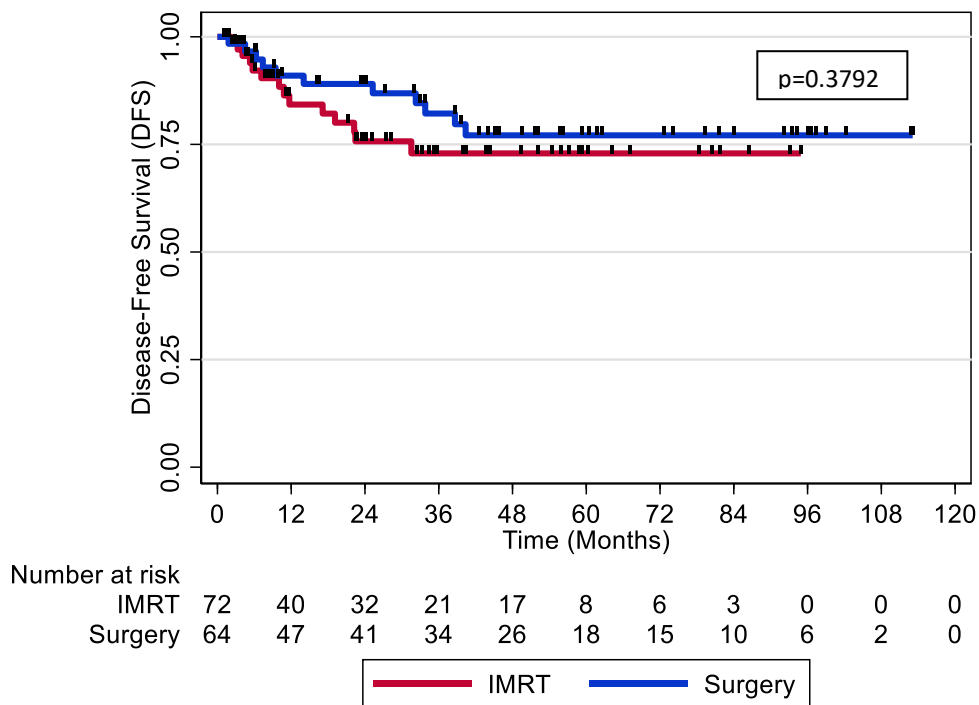


Figure 12 : temps jusqu'à récurrence locale

La survie sans maladie était définie par le délai entre la date de début du traitement et la date de récurrence ou de décès toute cause confondue. Les taux de survie sans maladie (DFS) à 2 ans étaient plus faibles dans les groupes de patients traités par IMRT comparé au groupe chirurgie (75.7% IC95% [61.6 ; 85.3] groupe IMRT vs 89.1% IC95% [77.2 ; 94.9] groupe chirurgie, p=0.3792) de manière plus marquée que le taux de survie sans récurrence locale (tableau 10 et figure 13).

Traitement	Taux DFS [IC95%]			
	t= 24 mois	t= 36 mois	t= 48 mois	t= 60 mois
RTC	78.0% [62.9; 87.5]	73.4% [57.9; 83.9]	73.4% [57.9; 83.9]	65.6% [49.4; 77.8]
IMRT	75.7% [61.6; 85.3]	72.9% [58.1; 83.2]	72.9% [58.1; 83.2]	72.9% [58.1; 83.2]
Chirurgie	89.1% [77.2; 94.9]	82.2% [68.3; 90.4]	77.1% [62.1; 86.8]	77.1% [62.1; 86.8]

Tableau 10 : taux de survie sans maladie pour les 3 groupes de traitement



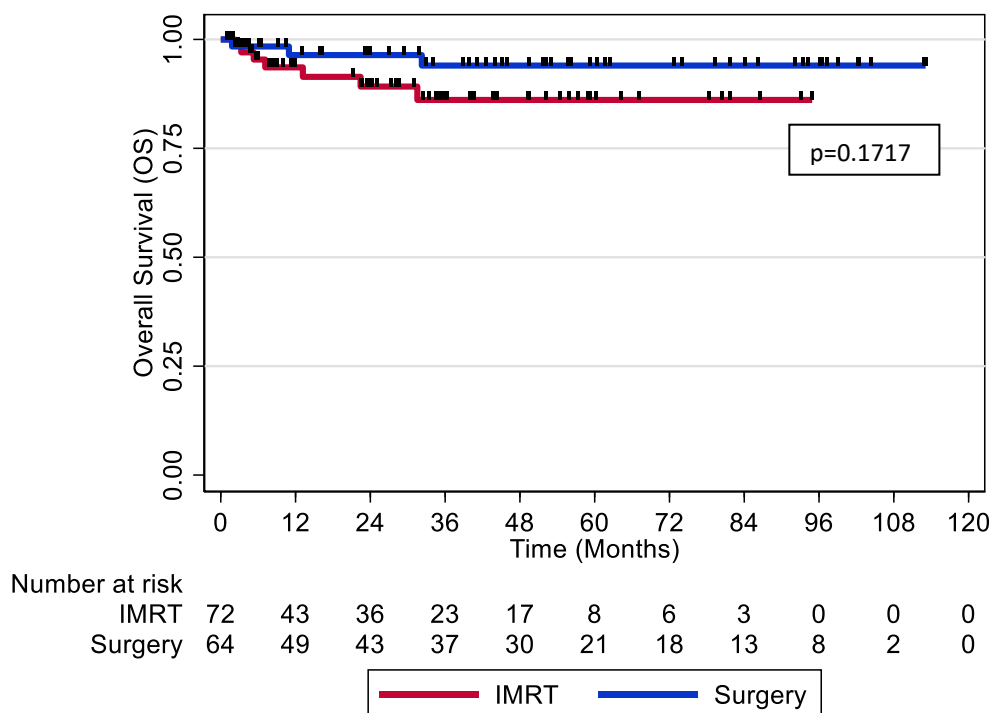
**Figure 13 : Survie sans Maladie (DFS) en fonction du type de traitement**

Le taux de SG à 2 ans était de 89% (IC95% [75.6 ; 95.3]) pour le groupe RTC, 89.2% (IC95% [77.2 ; 95.1]) pour le groupe IMRT et 96.4% (IC95% [86.3 ; 99.1]) pour le groupe chirurgie, sans différence significative ( $p=0.1717$  en analyse univariée IMRT vs chirurgie). La médiane de SG n'a pas été atteinte (tableau 11 et figure 14).

Aux dernières nouvelles, 160 patients étaient encore en vie (87.4%), 34 dans le groupe RTC (72.3%), 65 dans le groupe IMRT (90.3%) et 61 dans le groupe chirurgie (95.3%). Ces données sont expliquées par le fait que les patients du groupe RTC ont été traités il y a plus de 8 ans et ont donc eu un temps de suivi beaucoup plus long. Sur les 23 décès, seulement 3 étaient liés au cancer (13%). Voir Annexe 7.8 pour les causes autres de décès.

	Taux SG [95%CI]			
	t= 24 mois	t= 36 mois	t= 48 mois	t= 60 mois
<b>Traitement</b>				
RTC	89.0% [75.6; 95.3]	84.5% [70.1; 92.3]	84.5% [70.1; 92.3]	76.8% [61.0; 86.9]
IMRT	89.2% [77.2; 95.1]	86.1% [72.3; 93.4]	86.1% [72.3; 93.4]	86.1% [72.3; 93.4]
Chirurgie	96.4% [86.3; 99.1]	94.0% [82.3; 98.1]	94.0% [82.3; 98.1]	94.0% [82.3; 98.1]

**Tableau 11 : Taux de SG pour les 3 groupes de traitements (voir Annexe 7.7)**



**Figure 14 : Survie Globale en fonction du type de traitement**

Les patterns de rechute étaient similaires entre les groupes. Sur les 25 patients, 24 ont récidivé localement au niveau de la corde vocale dont 2 présentaient aussi une atteinte ganglionnaire, un seul patient a rechuté sous forme métastatique à distance. Ce dernier a présenté des métastases pulmonaires et ganglionnaires, il s'agissait du cas particulier d'un patient atteint d'une leucémie aiguë myéloïde évolutive, ce qui a pu favoriser l'évolution inhabituellement agressive pour ce type de tumeur.

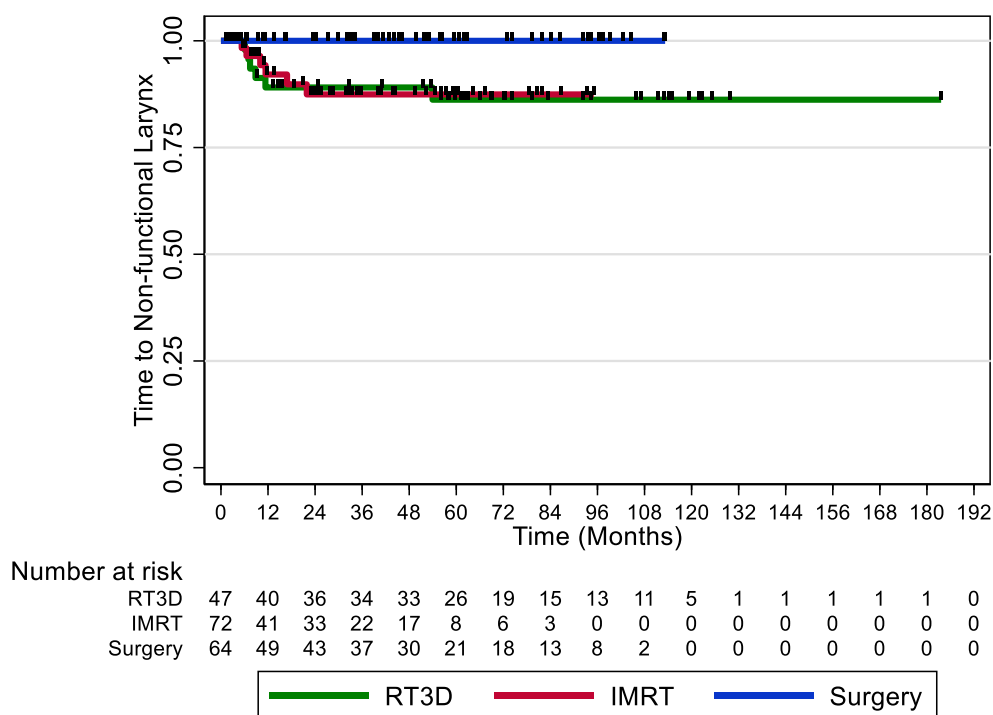
Chez les patients opérés, 5 rechutes concernaient la CV primo-traitée et les 4 autres concernaient la CV controlatérale. Chez les patients irradiés, toutes les rechutes locales concernaient la CV homolatérale donc à l'intérieur du volume irradié (et non en bordure de champ).

Parmi les 25 patients ayant rechuté, 8 d'entre eux présentaient une extension au niveau de la commissure antérieure.

Le traitement de la récurrence était chirurgical dans 88% des cas, parfois suivi de radiothérapie adjuvante (8%). Sur les 16 patients primo-traités par radiothérapie, 15 ont été opérés, le dernier a été réirradié à visée palliative (évolution métastatique et locale dans le cadre d'une évolutivité de LAM). La chirurgie de rattrapage après irradiation consistait en une laryngectomie totale avec curage cervical bilatéral dans 11 cas sur 15, suivie pour 2 patients de radiothérapie adjuvante en fonction de l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire. Trois autres patients ont pu bénéficier d'une laryngectomie partielle et le dernier d'une cordectomie par voie endoscopique.

Les 9 patients primo-traités par chirurgie et ayant rechuté localement ont été réopérés pour 7 d'entre eux (6 corpectomies, 1 curage cervical suivi de radiothérapie adjuvante), les 2 autres ont eu de la radiothérapie seule.

La survie avec larynx fonctionnel à 2 ans était de 100% pour les patients du groupe chirurgie contre 92.1% (IC95% [80.2 ; 97.0]) et 89.1% (IC95% [75.7 ; 95.3]) dans les groupes IMRT et RTC respectivement (figure 15). Parmi les patients avec larynx non fonctionnel, il s'agissait dans la majeure partie de patients laryngectomisés en traitement de rattrapage, excepté un cas de toxicité tardive de radiothérapie RTC qui a présenté une fistule pharyngolaryngée avec chondronécrose post radique avec nécessité de laryngectomie totale à visée fonctionnelle quelques mois après. A noter que deux patients ont dû avoir recours à une trachéotomie transitoire suite à l'irradiation en RTC et n'ont pas été comptabilisés dans les cas de larynx non fonctionnel puisqu'ils ont pu tous deux être sevrés de leur canule de trachéotomie.



**Figure 15 : Temps jusqu'à Larynx non fonctionnel en fonction du traitement**

Dans notre cohorte, 19 patients (10.4%) ont présenté un second cancer au cours du suivi avec un délai médian de 7.1 mois (2.6 ; 85.7) après le début du traitement, dont 7 primitifs broncho-pulmonaires, 2 cancers de l'œsophage, 2 cancers de vessie, 2 cancers du rein, 4 cancers colorectaux, un cancer de prostate, un carcinome cutané et une rechute de leucémie.

### 3.3 Toxicités

#### 3.3.1 Toxicités aiguës en radiothérapie : RTC vs IMRT

Concernant les toxicités de la radiothérapie, on observait en aigu une différence significative pour le taux de radiodermites de grade 1-2 constatées dans 91.5 % des cas en RTC contre 63.9% en IMRT (p=0.001) avec un cas de grade 3 dans le groupe RTC. Il n'existait pas de différence significative pour la mucite, la dysphagie, la dysphonie, la dyspnée et la perte de poids (tableau 12).

La dysphonie était présente chez 99.2% des patients à la fin de l'irradiation, dont 20.2% de grade 3 c'est-à-dire aphones, sans différence significative entre les deux groupes.

2/47 patients irradiés en RTC ont présenté une dyspnée laryngée en cours d'irradiation et 1/72 patient en IMRT, ils ont été traités médicalement par corticothérapie systémique ou inhalée, sans nécessité de recours à une trachéotomie.

	Total N = 119	RTC N = 47	IMRT N = 72	
Radiodermite				<b>p = 0.0001</b>
0	29 ( 24.4%)	3 ( 6.4%)	26 ( 36.1%)	
1-2	89 ( 74.8%)	43 ( 91.5%)	46 ( 63.9%)	
3-5	1 ( 0.8%)	1 ( 2.1%)	0 ( 0.0%)	
Mucite				p = 0.8125
0	85 ( 71.4%)	33 ( 70.2%)	52 ( 72.2%)	
1-2	34 ( 28.6%)	14 ( 29.8%)	20 ( 27.8%)	
Dysphagie				p = 0.4245
0	28 ( 23.5%)	12 ( 25.5%)	16 ( 22.2%)	
1-2	90 ( 75.6%)	34 ( 72.3%)	56 ( 77.8%)	
3-5	1 ( 0.8%)	1 ( 2.1%)	0 ( 0.0%)	
Dysphonie				p = 0.4652
0	1 ( 0.8%)	1 ( 2.1%)	0 ( 0.0%)	
1-2	94 ( 79.0%)	38 ( 80.9%)	56 ( 77.8%)	
3	24 ( 20.2%)	8 ( 17.0%)	16 ( 22.2%)	
Dyspnée				p = 0.5613
0	116 ( 97.5%)	45 ( 95.7%)	71 ( 98.6%)	
1-2	3 ( 2.5%)	2 ( 4.3%)	1 ( 1.4%)	
Perde de Poids				p = 0.1499
Non ou <5%	117 ( 98.3%)	45 ( 95.7%)	72 (100.0%)	
5-10%	2 ( 1.7%)	2 ( 4.3%)	0 ( 0.0%)	

**Tableau 12 : toxicités aiguës de la radiothérapie**

#### 3.3.2 Toxicités tardives en radiothérapie : RTC vs IMRT

Les toxicités tardives étaient considérées comme tardives lorsqu'elles survenaient à plus de 6 mois de la fin de l'irradiation en l'absence de récurrence. Les principales toxicités évaluées étaient : la fibrose cutanée, la dysphagie, la xérostomie, la dysphonie et l'hypothyroïdie. On observait une différence significative pour le taux de fibrose cutanée de grade 1-2 en faveur du groupe IMRT

(14.9% en RTC vs 1.4% en IMRT,  $p=0.0062$ ), pour le taux de dysphagie persistante de grade 1-2 (14.9% vs 4.2%,  $p=0.0265$ ), pour le taux de dysphonie de grade 1-2 (76.6% vs 50%,  $p=0.0037$ ) et enfin pour le taux de toxicité tardive sévère définie par la nécessité de pose de gastrostomie, de trachéotomie ou de laryngectomie totale (8.5% vs 0%,  $p=0.0225$ ). En effet, 3 patients ont été trachéotomisés pour dyspnée suite à un œdème laryngé et/ou une chondronécrose sans maladie évolutive dans les mois suivant l'irradiation, dont 2 persistantes plus d'un an. Un seul patient a été laryngectomisé à visée fonctionnelle dans les suites d'une chondroradionécrose avec fistule pharyngo-laryngée suite à une irradiation en RTC et 3 patients du groupe RTC ont nécessité une pose de gastrostomie transitoire dont un cas pendant plus d'une année. Aucun patient du groupe IMRT n'a eu de toxicité sévère de ce type au cours du suivi.

Au total, 60.5% des patients étaient toujours dysphoniques 6 mois après la fin du traitement, sans aucun grade 3 ; il persistait une xérostomie de grade 1-2 chez 11.8% de patients et une dysphagie chez 9.2% d'entre eux. Il n'y avait presque aucune donnée sur la fonction thyroïdienne au cours du suivi puisque le dosage de TSH n'était jamais mentionné dans les comptes rendus de surveillance, et peu d'informations sur la présence ou non d'une fibrose cutanée cervicale.

4 patients (3.4%) ont présenté un AVC ischémique au cours du suivi ( $p=0.299$ ), 3 dans le groupe RTC et 1 dans le groupe IMRT, avec un délai médian de 4 ans (de 1 à 6 ans).

La liste des toxicités tardives est détaillée dans le tableau 13.

Au total :

Les patients irradiés en IMRT ont présenté de manière significative moins de toxicité tardive modérée avec 1.4% de fibrose cutanée de grade 1-2 contre 14.9% ( $p=0.0062$ ) et 50% de dysphonie de grade 1-2 contre 76.6% en RTC ( $p=0.0037$ ). Les patients traités par IMRT n'ont présenté aucune toxicité tardive sévère : gastrostomie, trachéotomie ou laryngectomie par rapport aux patients traités en RTC.

	Total	RTC	IMRT
	N = 119	N = 47	N = 72
<b>Toxicité tardive sévère</b>			<b>p = 0.0225</b>
Non	115 ( 96.6%)	43 ( 91.5%)	72 (100.0%)
Oui	4 ( 3.4%)	4 ( 8.5%)	0 ( 0.0%)
<b>Fibrose Cutanée</b>			<b>p = 0.0062</b>
0	111 ( 93.3%)	40 ( 85.1%)	71 ( 98.6%)
1-2	8 ( 6.7%)	7 ( 14.9%)	1 ( 1.4%)
<b>Dysphagie</b>			<b>p = 0.0265</b>
0	108 ( 90.8%)	39 ( 83.0%)	69 ( 95.8%)
1-2	10 ( 8.4%)	7 ( 14.9%)	3 ( 4.2%)
3-5	1 ( 0.8%)	1 ( 2.1%)	0 ( 0.0%)
<b>AVC</b>			<b>p = 0.2990</b>
Non	115 ( 96.6%)	44 ( 93.6%)	71 ( 98.6%)
Oui	4 ( 3.4%)	3 ( 6.4%)	1 ( 1.4%)
<b>Xérostomie</b>			<b>p = 0.1504</b>
0	105 ( 88.2%)	39 ( 83.0%)	66 ( 91.7%)
1-2	14 ( 11.8%)	8 ( 17.0%)	6 ( 8.3%)
<b>Hypothyroïdie</b>			<b>p = 0.5613</b>
Non	116 ( 97.5%)	45 ( 95.7%)	71 ( 98.6%)
Oui	3 ( 2.5%)	2 ( 4.3%)	1 ( 1.4%)
<b>LT</b>			<b>p = 0.3950</b>
Non	118 ( 99.2%)	46 ( 97.9%)	72 (100.0%)
Oui	1 ( 0.8%)	1 ( 2.1%)	0 ( 0.0%)
<b>Trachéotomie</b>			<b>p = 0.0592</b>
Non	116 ( 97.5%)	44 ( 93.6%)	72 (100.0%)
Oui	3 ( 2.5%)	3 ( 6.4%)	0 ( 0.0%)
<b>Gastrostomie</b>			<b>p = 0.0592</b>
Non	116 ( 97.5%)	44 ( 93.6%)	72 (100.0%)
Oui	3 ( 2.5%)	3 ( 6.4%)	0 ( 0.0%)
<b>Dysphonie</b>			<b>p = 0.0037</b>
0	47 ( 39.5%)	11 ( 23.4%)	36 ( 50.0%)
1-2	72 ( 60.5%)	36 ( 76.6%)	36 ( 50.0%)
<b>Œdème laryngé</b>			<b>p = 0.1336</b>
0	94 ( 79.0%)	34 ( 72.3%)	60 ( 83.3%)
1-2	23 ( 19.3%)	11 ( 23.4%)	12 ( 16.7%)
3-5	2 ( 1.7%)	2 ( 4.3%)	0 ( 0.0%)
<b>Radionécrose</b>			<b>p = 0.2855</b>
0	115 ( 96.6%)	44 ( 93.6%)	71 ( 98.6%)
1-2	2 ( 1.7%)	1 ( 2.1%)	1 ( 1.4%)
3-5	2 ( 1.7%)	2 ( 4.3%)	0 ( 0.0%)
<b>Autres*</b>			<b>p = 0.0023</b>
Non	95 ( 79.8%)	31 ( 66.0%)	64 ( 88.9%)
Oui	24 ( 20.2%)	16 ( 34.0%)	8 ( 11.1%)

**Tableau 13 : toxicités tardives de la radiothérapie**

\* dysgueusie (n=1), jabot sous-mentonnier (n=2), toux/hemmage (n=8), hypersécrétion (n=3), syncope vasoplégique maligne (n=1), lymphœdème cervical (n=1), fausses routes (n=2), sténose carotidienne interne, laryngites virales ou staphylococciques (n=4), douleurs (n=4), sténose glottique (parésie CV) (n=1), mycose (n=1), chondrite os hyoïde (n=1)



### 3.3.3 Toxicités après chirurgie

- Toxicités aiguës :

Les complications opératoires étaient rares et dominées par des saignements per ou post-opératoires immédiats nécessitant une reprise chirurgicale ou une intubation en urgence, des douleurs et des troubles de déglutition ainsi qu'une dysphonie.

- Toxicités tardives :

Parmi les patients opérés (n=64), un tiers nécessitait un traitement complémentaire pour marges insuffisantes : chirurgie ou radiothérapie augmentant le risque de toxicité tardive. Chez les patients opérés, 75% avaient une dysphonie persistante après 1 an. Les effets secondaires les plus fréquents étaient représentés par la formation de synéchie pour 21.9% des patients, dont 3 d'entre eux soit 4.7% nécessitant une reprise au bloc opératoire en raison de la dyspnée occasionnée ; la présence de granulome était observée chez 40.6% des patients au cours du suivi, dans la majorité des cas transitoire avec régression spontanée ou par des moyens médicamenteux ou par rééducation orthophonique. Les différentes complications chirurgicales sont recensées dans le tableau 14.

Dans le cas des 3 patients traités par chirurgie puis radiothérapie complémentaire, il n'y avait pas de sur-toxicité aiguë ni tardive significative, à noter un cas de chondrite de l'os hyoïde.

	N (%)
Dysphonie	
0	2 ( 3.1%)
1-2	53 ( 82.8%)
3	9 ( 14.1%)
Dysphonie persistante >1 an	
Non	16 ( 25.0%)
Oui	48 ( 75.0%)
Troubles de déglutition	
0	55 ( 85.9%)
1-2	9 ( 14.1%)
Dyspnée	
0	61 ( 95.3%)
1-2	2 ( 3.1%)
3-5	1 ( 1.6%)
Saignement	
0	61 ( 95.3%)
3-5	3 ( 4.7%)
Synéchie	
0	50 ( 78.1%)
1-2	11 ( 17.2%)
3	3 ( 4.7%)
Granulome	
0	38 ( 59.4%)
1-2	24 ( 37.5%)
3	2 ( 3.1%)
Douleurs (n = 64)	
0	53 ( 82.8%)
1-2	11 ( 17.2%)
Autres* (n = 64)	
Non	45 ( 70.3%)
Oui	19 ( 29.7%)

**Tableau 14 : complications chirurgicales**

\* hémmage/toux (n=7), laryngite bactérienne (n=1), hypersécrétion/stase salivaire (n=4), emphysème sous-cutané (n=1), pneumopathie aiguë grave (n=1), surinfection bronchique (n=1), chondronécrose (n=1), fuite glottique (n=4)

### 3.3.4 Dysphonie

Le taux de dysphonie persistante grade 1-2 à plus d'un an après la fin du traitement était significativement plus élevé dans le groupe chirurgie comparé au groupe IMRT (75% contre 23.6% respectivement,  $p < 0.0001$ ).

## 4 DISCUSSION

Pour les patients atteints de carcinome épidermoïde T1 ou Tis, la chirurgie et la radiothérapie sont deux options possibles et équivalentes en terme de contrôle local (autour de 90%). La radiothérapie permet un résultat fonctionnel satisfaisant amélioré par l'utilisation de la modulation d'intensité y compris dans cette indication.

Bien que l'irradiation en modulation de l'intensité soit devenue un standard et ait remplacé la RTC dans la plupart des localisations des VADS, la radiothérapie de type glottique est restée inchangée depuis plus de 40 ans dans la majorité des centres avec l'utilisation de 2 champs opposés de 5 cm par 5 cm permettant une planification très simple sur un petit volume cible ne rendant pas l'implémentation de l'IMRT prioritaire par rapport à d'autres indications de radiothérapie : autres localisations ORL, tumeurs cérébrales, œsophage, pelvis, etc. Très peu de centres utilisent la modulation d'intensité en routine pour ce type d'indication et le centre MD Anderson en a fait sa technique standard qu'à partir de 2019. Le département de radiothérapie de l'Institut Claudius Regaud a fait le choix de mettre en place cette technique depuis 2011 en routine et nous rapportons ici la plus grosse série publiée sur l'irradiation en IMRT des tumeurs glottiques (n=72 patients).

Les taux de contrôle local et la survie globale à 2 ans étaient équivalents pour les deux modalités d'irradiation : 84% (IC95% [69.2 ; 92.0]) et 89% (IC95% [75.6 ; 95.3]) pour le groupe RTC respectivement ; 85.4% (IC95% [71.5 ; 92.8]) et 89.2% (IC95% [77.2 ; 95.1]) pour le groupe IMRT. Les rechutes locales étaient dans les volumes cibles avec les deux techniques.

Nous avons pu montrer au travers de cette analyse que l'IMRT diminuait le risque de toxicité cutanée tardive comparé à la RTC de manière significative, conformément aux résultats des différentes études sur le sujet (57,60). De plus, nous avons pu observer une plus faible incidence de toxicités tardives sévères : trachéotomie, pose de gastrostomie ou laryngectomie totale comparé au groupe de patients irradiés en RTC, ainsi qu'une diminution significative du taux de xérostomie, dysphagie et dysphonie tardives, même si l'analyse de cette dernière donnée ne reposait pas sur des données objectives comme des échelles d'auto ou hétéro-évaluation type GRABS ou VHI. Il manquait

cependant dans notre recueil des données sur les toxicités à long terme, en particulier l'existence ou non d'une dysthyroïdie, et nous n'avons pas pu démontrer un éventuel sur-risque d'AVC au cours du suivi qui était probablement trop court pour ce paramètre quel que soit le groupe considéré.

Tous ces résultats nous confortent dans la poursuite de l'utilisation de cette technique pour tous nos patients.

Lorsqu'on compare les patients traités sur la même période soit par IMRT soit opérés, on retrouve un avantage en survie globale pour le groupe chirurgie avec des taux de SG à 2 ans de 96.4% (IC95% [86.3 ; 99.1]) contre 86.1% (IC95% [72.3 ; 93.4]) pour le groupe IMRT, sans qu'on ne trouve de différence significative. Le taux de contrôle local à deux ans est lui comparable à 90.5% (IC95% [78.7 ; 95.9]). L'augmentation de la survie globale malgré un taux de rechute local identique est probablement en lien avec d'autres causes de décès dans le groupe radiothérapie, témoignant de l'impact des comorbidités dans le choix de la chirurgie ou de la radiothérapie en défaveur de la radiothérapie. En effet les patients opérés doivent pouvoir supporter une anesthésie générale, raison pour laquelle les patients avec beaucoup de comorbidités ou plus âgés se retrouvent plus fréquemment orientés vers la radiothérapie (54.7% des patients opérés ont moins de 65 ans contre 37.5% des patients irradiés,  $p=0.0446$  ; 14.1% des patients opérés ont un statut OMS  $\geq 1$  contre 27.8% des patients irradiés,  $p=0.0513$ ). Ces comorbidités qui impactent de façon majeure le choix de l'une ou l'autre option thérapeutique expliquent très bien la différence de survie globale entre les deux populations alors que le contrôle local reste relativement similaire.

Ces données de survie sont bien sûr à interpréter avec précautions car les patients traités en RTC ont bénéficié d'un suivi plus important que les patients traités plus récemment avec l'IMRT. Cependant la littérature à ce sujet est en faveur d'un contrôle local équivalent pour les deux techniques (57–60) et les rechutes arrivant dans les 3 premières années, un suivi plus long n'apporterait sans doute pas de modifications dans les résultats donc ce biais est finalement minime.

Étant donné le faible nombre de récurrences, il n'a pas été possible d'effectuer une analyse multivariée pour ajuster sur des variables confondantes.

L'écueil de la radiothérapie quelle qu'en soit la technique utilisée reste dans le traitement de rattrapage qui ne permet souvent pas de chirurgie conservatrice et impactant de fait la survie avec larynx fonctionnel. Le traitement de rattrapage en territoire irradié consistait dans la grande majorité des cas en une laryngectomie totale alors que chez les patients opérés en première intention, une nouvelle cordectomie endoscopique voire une laryngectomie partielle était réalisable, ce qui menait à un meilleur taux de survie avec larynx fonctionnel dans ce groupe (100% groupe chirurgie vs 92.1% à 2 ans groupe IMRT, IC95% [80.2 ; 97.0]).

Du fait du caractère rétrospectif de notre étude, l'impact de l'IMRT sur le risque cérébro-vasculaire est difficile à quantifier ce d'autant que celui-ci se majore au-delà de 10 ans après la fin de la radiothérapie alors que les patients n'ont plus de suivi sur le plan carcinologique.

Toutefois, dans cette situation de bon pronostic où la plupart des patients ont une longue espérance de vie et de nombreux facteurs de risque cardio-vasculaires (population masculine, fumeurs...), une attention particulière doit être portée sur le risque de toxicité vasculaire à long terme et il existe de plus en plus de publications qui décrivent le risque de vasculopathie radique pouvant mener à l'accident vasculaire cérébral à distance du traitement, en particulier chez les patients traité avant 60 avec un risque d'AVC multiplié par 5.6 par rapport à la population du même âge (71). Dans une étude récente utilisant les données de la SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Database avec plus de 8000 patients atteints de carcinomes glottiques T1N0, il a été mis en évidence que la radiothérapie (sans précision sur la technique) était associée à une augmentation du risque d'événement cérébro-vasculaire fatal comparé à une prise en charge chirurgicale, avec un taux qui restait faible en valeur absolue (2.8% contre 1.5% à 15 ans ;  $p=0.037$ ) (49).

Concernant la délimitation des artères carotides, dans notre protocole elles sont limitées en inférieur par l'arc aortique à gauche, le tronc brachio-céphalique à droite, en supérieur par la bifurcation de la carotide commune en carotide interne et externe ou 2.5 cm au-dessus de l'os hyoïde. D'autres auteurs ne contournent que le segment vasculaire sur la hauteur du PTV (58), ou encore jusqu'à 1 cm de part et d'autre du PTV (55). Ces différences de définition des volumes nous empêchent de pouvoir comparer les doses moyennes aux carotides entre les études. De plus il n'existe actuellement pas de recommandations dosimétriques pour cet organe à risque. Dans le département, nous avons choisi une dose optimale à D2% < 35 Gy non bloquante dans la planification.

Malgré tous ces résultats, l'utilisation de l'IMRT reste discutée pour les carcinomes du plan glottique, en raison d'un potentiel sous-dosage de la tumeur lié à des erreurs de délimitation et à une complexification des plans de traitement menant à un accroissement du temps de préparation, de contournage et du temps de traitement (81). Cet hypothétique sous-dosage pourrait être provoqué par les marges du PTV retirées à la peau (3 à 5mm) entraînant un point froid proche de la commissure antérieure. En effet lorsque la CA est atteinte, la séparation entre la peau et la tumeur est faible et une irradiation avec des photons de plus faible énergie pourrait améliorer le contrôle local (82). Le temps de traitement est aussi incriminé puisqu'au cours d'une séance de 10 à 20 minutes, le larynx a de plus fortes chances de bouger de l'ordre de 2 cm à la déglutition par exemple. Des craintes concernant les faibles doses qui sont plus diffusées aux tissus sains environnant sont également exprimées du fait du théorique risque de cancer secondaire.

Par ailleurs, les rechutes dans notre série concernaient systématiquement la CV homolatérale c'est à dire à l'intérieur des champs et non les zones en bordure de champs comme le craignent les auteurs contestant les modifications de définition du CTV. Les mouvements intra

fraction du larynx ne semblent donc pas impacter le risque de rechute en IMRT car le taux de contrôle local était identique pour les 2 techniques. Des précautions sont à prendre dans la délimitation soignée des volumes cibles aidé de la description endoscopique par le chirurgien de ces lésions qui sont souvent peu ou pas visibles au TDM, incluant des marges d'incertitude de repositionnement et une vérification quotidienne par imagerie embarquée avant chaque séance pour s'assurer de la bonne couverture des volumes cibles. Il est intéressant de noter l'apport des derniers accélérateurs de type Halcyon® en particulier dans ce type d'indication qui permet de réduire le temps d'acquisition des images de repositionnement et la durée de la séance.

## 5 CONCLUSION

Cette étude montre que la prise en charge des tumeurs du plan glottique par IMRT permet de diminuer le taux de toxicités tardives modérées ou sévères de manière significative comparé à la RTC, sans compromettre le contrôle local et la survie globale. Pour valider la robustesse de ces résultats, nous les avons également comparés à une prise en charge chirurgicale en mettant en évidence un contrôle lésionnel équivalent et des taux de survie globale légèrement plus élevés en faveur de la chirurgie biaisés par l'âge plus jeune des patients opérés et leur meilleur état général. Par ailleurs, on observait plus de dysphonie persistante après chirurgie comparé à l'IMRT.

Enfin, pour conclure sur une réelle équivalence en contrôle local et en survie de ces deux types d'irradiation, il faudrait un essai prospectif randomisé qui dans cette indication supposerait un nombre de sujet très élevé ainsi qu'un suivi prolongé car les évènements sont rares.

Dans le département les patients atteints de CE de type glottique sont irradiés en IMRT depuis 2011 et la technique RTC a été abandonnée dans cette indication depuis 2015.

Vu et permis d'imprimer le : 12/03/2021



D. CARRIE,  
Doyen de la Faculté de Médecine  
Toulouse Purpan



Pr Elisabeth MOYAL - RADIOLOGUE  
UNIVERSITÉ TOULOUSE III  
1, rue de la Jourdaine  
31069 TOULOUSE CEDEX 9  
N° de 1003384199  
Tél. 05 31 15 54 27

## 6 BIBLIOGRAPHIE

1. Waldfahrer F, Hauptmann B, Iro H. [Lymph node metastasis of glottic laryngeal carcinoma]. *Laryngorhinootologie*. févr 2005;84(2):96-100.
2. Modes of invasion of cancer of the larynx. A statistical, histological, and radioclinical analysis of 120 cases. (1):15.
3. Ligier K, Belot A, Launoy G, Velten M, Bossard N, Iwaz J, et al. Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: Incidence over 1980–2005 and projection to 2010. *Oral Oncology*. avr 2011;47(4):302-7.
4. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/](https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/)
5. Zeitels YL James A Burns, Steven Feinberg, James T Heaton, Steven M. Initial Anatomic Geographic Presentation of Glottal Dysplasia - Yonatan Lahav, James A. Burns, Steven Feinberg, James T. Heaton, Steven M. Zeitels, 2009. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* [Internet]. 1 mai 2009 [cité 22 déc 2020]; Disponible sur: [https://journals-sagepub-com-s.docadis.upstlse.fr/doi/10.1177/000348940911800501?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals-sagepub-com-s.docadis.upstlse.fr/doi/10.1177/000348940911800501?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
6. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, Amdur RJ, Villaret DB. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer*. 1 mai 2004;100(9):1786-92.
7. Vergez S, Morinière S, Dubrulle F, Salaun P-Y, De Monès E, Bertolus C, et al. Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part I: Locoregional extension assessment: 2012 SFORL guidelines. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. févr 2013;130(1):39-45.
8. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline for the Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer. *JCO*. 1 août 2006;24(22):3693-704.

9. Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, Rinaldo A, Ferlito A. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1 sept 2009;266(9):1333-52.
10. Remacle M, Eckel HE, Antonelli A, Brasnu D, Chevalier D, Friedrich G, et al. Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(4):227-31.
11. Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H, Bradley P, Chevalier D, Djukic V, et al. Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* mai 2007;264(5):499-504.
12. Gallo A, de Vincentiis M, Mancio V, Simonelli M, Fiorella ML, Shah JP. CO2 Laser Cordectomy for Early-Stage Glottic Carcinoma: A Long-Term Follow-up of 156 Cases: The Laryngoscope. *févr 2002;112(2):370-4.*
13. Vilaseca I, Huerta P, Blanch JL, Fernández-Planas AM, Jiménez C, Bernal-Sprekelsen M. Voice quality after CO2 laser cordectomy—What can we really expect? *Head Neck.* janv 2008;30(1):43-9.
14. van Loon Y, Hendriksma M, Heijnen BJ, van de Kamp VAH, Hakkesteegt MM, Böhringer S, et al. Voice outcome after unilateral ELS type III or bilateral type II resections for T1-T2 glottic carcinoma: Results after 1 year. *Head Neck.* juin 2019;41(6):1638-47.
15. Mortuaire G, Francois J, Wiel E, Chevalier D. Local Recurrence after CO2 Laser Cordectomy for Early Glottic Carcinoma. *The Laryngoscope.* 2006;116(1):101-5.
16. Bledsoe TJ, Park HS, Stahl JM, Yarbrough WG, Burtness BA, Decker RH, et al. Hypofractionated Radiotherapy for Patients with Early-Stage Glottic Cancer: Patterns of Care and Survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet].* 1 oct 2017 [cité 11 déc 2020];109(10). Disponible sur: <http://academic.oup.com/jnci/article/doi/10.1093/jnci/djx042/3611465/Hypofractionated-Radiotherapy-for-Patients-with>
17. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, Koizumi M, Chatani M. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): Results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics.* janv 2006;64(1):77-82.



18. Lusinchi A, Luboinski B, Wibault P, Dube P, Janot F, Vericel R, et al. [Radiotherapy of cancer limited to the vocal cords]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1989;106(8):577-82.
19. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW. T1-T2N0 Squamous Cell Carcinoma of the Glottic Larynx Treated With Radiation Therapy. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 21 sept 2016 [cité 31 oct 2020]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2001.19.20.4029>
20. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan JM, Mendenhall WM. T1N0 to T2N0 Squamous Cell Carcinoma of the Glottic Larynx Treated With Definitive Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics.* oct 2010;78(2):461-6.
21. Graff P, Lapeyre M, Desandes E, Ortholan C, Bensadoun R-J, 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. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics.* avr 2007;67(5):1309-17.
22. Bidault FJ, Bourhis J, Luboinski B. Établissement des volumes cibles anatomocliniques (Clinical Target Volume) pour les cancers laryngés en fonction de la localisation de départ et des modalités d'extension. *Cancer/Radiothérapie.* juin 2005;9(4):271-9.
23. Lapeyre M, Bailly C, Toledano I, Montalban A, Russier M. Cancer de l'hypopharynx et du larynx : proposition de sélection et délimitation des volumes cibles microscopiques péri-tumoraux (aires ganglionnaires exclues). *Cancer/Radiothérapie.* nov 2010;14:S43-51.
24. Grégoire V, Evans M, Le Q-T, Bourhis J, Budach V, Chen A, et al. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology.* janv 2018;126(1):3-24.
25. Jones AS, Fish B, Fenton JE, Husband DJ. The treatment of early laryngeal cancers (T1-T2 N0): surgery or irradiation? *Head Neck.* févr 2004;26(2):127-35.

26. Stausbøll Lüscher, Ulrik Pedersen, M. Treatment Outcome after Laser Excision of Early Glottic Squamous Cell Carcinoma & A Literature Survey. *Acta Oncologica*. janv 2001;40(7):796-800.
27. Aaltonen L-M, Rautiainen N, Sellman J, Saarilahti K, Mäkitie A, Rihkanen H, et al. Voice Quality After Treatment of Early Vocal Cord Cancer: A Randomized Trial Comparing Laser Surgery With Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. oct 2014;90(2):255-60.
28. Mooney WWW, Cole I, Albsoul N, Pearson S-A. Salvage vertical partial laryngectomy for radiation failure in early glottic carcinoma. *ANZ J Surg*. oct 2002;72(10):746-9.
29. Quer M, León X, Orús C, Venegas P, López M, Burgués J. Endoscopic laser surgery in the treatment of radiation failure of early laryngeal carcinoma. *Head Neck*. août 2000;22(5):520-3.
30. Greulich MT, Parker NP, Lee P, Merati AL, Misono S. Voice Outcomes Following Radiation Versus Laser Microsurgery for T1 Glottic Carcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. mai 2015;152(5):811-9.
31. Delsupehe KG, Zink I, Lejaegere M, Bastian RW. Voice quality after narrow-margin laser cordectomy compared with laryngeal irradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. nov 1999;121(5):528-33.
32. Courey SMC C Gaelyn Garrett, William D Dupont, Robert H Ossoff, Mark S. Voice-Related Quality of Life in T1 Glottic Cancer: Irradiation versus Endoscopic Excision - Seth M. Cohen, C. Gaelyn Garrett, William D. Dupont, Robert H. Ossoff, Mark S. Courey, 2006. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* [Internet]. 29 juin 2016 [cité 20 déc 2020]; Disponible sur: [https://journals-sagepub-com-s.docadis.upstlse.fr/doi/10.1177/000348940611500803?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals-sagepub-com-s.docadis.upstlse.fr/doi/10.1177/000348940611500803?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
33. van der Woerd B, Patel KB, Nichols AC, Fung K, Yoo J, MacNeil SD. Functional outcomes in early (T1/T2) supraglottic cancer: a systematic review. *J of Otolaryngol - Head & Neck Surg*. déc 2018;47(1):76.
34. Smith JC, Johnson JT, Cognetti DM, Landsittel DP, Gooding WE, Cano ER, et al. Quality of Life, Functional Outcome, and Costs of Early Glottic Cancer: The Laryngoscope. *Janv 2003;113(1):68-76*.

35. Du G, Liu C, Yu W, Li J, Li W, Wang C, et al. Voice outcomes after laser surgery vs. radiotherapy of early glottic carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 15 oct 2015;8(10):17206-13.
36. Loughran S, Calder N, MacGregor FB, Carding P, MacKenzie K. Quality of life and voice following endoscopic resection or radiotherapy for early glottic cancer. *Clinical Otolaryngology*. févr 2005;30(1):42-7.
37. Brandenburg JH. Laser Cordotomy versus Radiotherapy: An Objective Cost Analysis - James H. Brandenburg, 2001. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* [Internet]. 29 juin 2016 [cité 4 nov 2020]; Disponible sur: [https://journals-sagepub-com-s.docadis.ups-tlse.fr/doi/10.1177/000348940111000404?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals-sagepub-com-s.docadis.ups-tlse.fr/doi/10.1177/000348940111000404?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
38. Grégoire V, Hamoir M, Rosier J-F, Counoy H, Eeckhoudt L, Neymark N, et al. Cost-minimization analysis of treatment options for T1N0 glottic squamous cell carcinoma: comparison between external radiotherapy, laser microsurgery and partial laryngectomy. *Radiotherapy and Oncology*. oct 1999;53(1):1-13.
39. Foote RL, Buskirk SJ, Grado GL, Bonner JA. Has radiotherapy become too expensive to be considered a treatment option for early glottic cancer? *Head Neck*. déc 1997;19(8):692-700.
40. Kitani Y, Kubota A, Furukawa M, Sato K. Prognostic factors for local control in patients receiving radiation therapy for early glottic cancer: anterior commissure involvement and effect of chemoradiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. avr 2016;273(4):1011-7.
41. Guimarães AV, Dedivitis RA, Matos LL, Aires FT, Cernea CR. Comparison between transoral laser surgery and radiotherapy in the treatment of early glottic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. déc 2018;8(1):11900.
42. Mo H-L, Li J, Yang X, Zhang F, Xiong J-W, Yang Z-L, et al. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T1 glottic carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. févr 2017;32(2):461-7.
43. Thurnher D, Erovic BM, Frommlet F, Brannath W, Ehrenberger K, Jansen B, et al. Challenging a dogma – Surgery yields superior long-term results for T1a squamous cell carcinoma of the glottic larynx compared to radiotherapy. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. juin 2008;34(6):692-8.

44. Vaculik MF, MacKay CA, Taylor SM, Trites JRB, Hart RD, Rigby MH. Systematic review and meta-analysis of T1 glottic cancer outcomes comparing CO2 transoral laser microsurgery and radiotherapy. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 3 sept 2019;48(1):44.
45. Taylor SM, Kerr P, Fung K, Aneeshkumar MK, Wilke D, Jiang Y, et al. Treatment of T1b glottic SCC: laser vs. radiation- a Canadian multicenter study. *J of Otolaryngol - Head & Neck Surg.* déc 2013;42(1):22.
46. Tamura Y, Tanaka S, Asato R, Hirano S, Yamashita M, Tamaki H, et al. Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. *Acta Otolaryngol Suppl.* févr 2007;(557):62-5.
47. Ogol'tsova ES, Paches AI, Matiakin EG, Dvoírin VV, Fedotenko SP, Alferov VS, et al. [Comparative evaluation of the effectiveness of radiotherapy, surgery and combined treatment of stage I-II laryngeal cancer (T1-2NoMo) based on the data of a cooperative randomized study]. *Vestn Otorinolaringol.* juin 1990;(3):3-7.
48. Yoo J, Lacchetti C, Hammond JA, Gilbert RW, Head and Neck Cancer Disease Site Group. Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) versus radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer: A systematic review: Role of endolaryngeal surgery versus radiotherapy in the management of early glottic cancer. Eisele DW, éditeur. *Head Neck.* déc 2014;36(12):1807-19.
49. Swisher-McClure S, Mitra N, Lin A, Ahn P, Wan F, O'Malley B, et al. Risk of fatal cerebrovascular accidents after external beam radiation therapy for early-stage glottic laryngeal cancer: Cerebrovascular outcomes in early-stage glottic laryngeal cancer. *Head Neck.* mai 2014;36(5):611-6.
50. Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MMJ, Boonzaaijer M, Visch LL, Schmitz PIM. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. *Head Neck.* août 2002;24(8):737-47.
51. Toledano I, Graff P, Serre A, Boisselier P, Bensadoun R-J, Ortholan C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: Results of the prospective study GORTEC 2004-03. *Radiotherapy and Oncology.* avr 2012;103(1):57-62.
52. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer

- (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. févr 2011;12(2):127-36.
53. Hamlet S, Ezzell G, Aref A. Larynx motion associated with swallowing during radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. janv 1994;28(2):467-70.
  54. Bahig H, Nguyen-Tan PF, Filion É, Roberge D, Thanomsack P, de Guise J, et al. Larynx motion considerations in partial larynx volumetric modulated arc therapy for early glottic cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. oct 2017;61(5):666-73.
  55. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Carotid-Sparing Intensity-Modulated Radiotherapy for Early-Stage Squamous Cell Carcinoma of the True Vocal Cord. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. août 2010;77(5):1380-5.
  56. Gujral DM, Long M, Roe JWG, Harrington KJ, Nutting CM. Standardisation of Target Volume Delineation for Carotid-sparing Intensity-modulated Radiotherapy in Early Glottis Cancer. *Clinical Oncology*. janv 2017;29(1):42-50.
  57. Berwouts D, Swimberghe M, Duprez F, Boterberg T, Bonte K, Deron P, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage glottic cancer: IMRT for early-stage glottic cancer. *Head Neck*. avr 2016;38(S1):E179-84.
  58. Zumsteg ZS, Riaz N, Jaffery S, Hu M, Gelblum D, Zhou Y, et al. Carotid sparing intensity-modulated radiation therapy achieves comparable locoregional control to conventional radiotherapy in T1-2N0 laryngeal carcinoma. *Oral Oncology*. juill 2015;51(7):716-23.
  59. Mohamed ASR, Smith BD, Smith JB, Sevak P, Malek JS, Kanwar A, et al. Outcomes of carotid-sparing IMRT for T1 glottic cancer: Comparison with conventional radiation. *The Laryngoscope*. janv 2020;130(1):146-53.
  60. Cho IJ, Chung W-K, Lee JK, Lee M-C, Paek J, Kim Y-H, et al. Intensity-modulated radiotherapy for stage I glottic cancer: a short-term outcomes compared with three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiat Oncol J*. déc 2019;37(4):271-8.
  61. Matthiesen C, Herman TDLF, Singh H, Mascia A, Confer M, Simpson H, et al. Dosimetric and radiobiologic comparison of 3D conformal, IMRT, VMAT and proton

- therapy for the treatment of early-stage glottic cancer. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2015;59(2):221-8.
62. F S, O K-Ç, Ma E. Can carotid-sparing radiotherapy approaches replace with conventional techniques for the patients with T1 glottic larynx cancer? *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi : KBB = Journal of ear, nose, and throat [Internet]*. oct 2012 [cité 3 déc 2020];22(5). Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov-s.docadis.ups-tlse.fr/22991987/>
  63. Gomez D, Cahlon O, Mechalakos J, Lee N. An investigation of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and 3D-conformal radiation therapy for early stage larynx cancer. *Radiation Oncology*. 26 août 2010;5(1):74.
  64. Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, Crawford JV, Cuadrado DS, Andersen CA. Focused high-risk population screening for carotid arterial stenosis after radiation therapy for head and neck cancer††This is an original work by the above authors. The opinions expressed are the authors' and the authors' alone. They do not necessarily reflect the opinion of the United States government, the Department of Defense, or Madigan Army Medical Center. *The American Journal of Surgery*. mai 2004;187(5):594-8.
  65. Halak M, Fajer S, Ben-Meir H, Loberman Z, Weller B, Karmeli R. Neck Irradiation: a Risk Factor for Occlusive Carotid Artery Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. avr 2002;23(4):299-302.
  66. Dubec JJ, Munk PL, Tsang V, Lee MJ, Janzen DL, Buckley J, et al. Carotid artery stenosis in patients who have undergone radiation therapy for head and neck malignancy. *Br J Radiol*. août 1998;71(848):872-5.
  67. Gujral DM, Chahal N, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Radiation-induced carotid artery atherosclerosis. *Radiotherapy and Oncology*. janv 2014;110(1):31-8.
  68. Carmody BJ, Arora S, Avena R, Curry KM, Simpkins J, Cosby K, et al. Accelerated carotid artery disease after high-dose head and neck radiotherapy: is there a role for routine carotid duplex surveillance? *J Vasc Surg*. déc 1999;30(6):1045-51.
  69. Murphy BA, Deng J. Advances in Supportive Care for Late Effects of Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*. 10 oct 2015;33(29):3314-21.

70. Elerding SC, Fernandez RN, Grotta JC, Lindberg RD, Causay LC, McMurtrey MJ. Carotid artery disease following external cervical irradiation. *Ann Surg.* nov 1981;194(5):609-15.
71. Dorresteijn LDA, Kappelle AC, Boogerd W, Klokman WJ, Balm AJM, Keus RB, et al. Increased Risk of Ischemic Stroke After Radiotherapy on the Neck in Patients Younger Than 60 Years. *JCO.* 1 janv 2002;20(1):282-8.
72. Haynes JC, Machtay M, Weber RS, Weinstein GS, Chalian AA, Rosenthal DI. Relative Risk of Stroke in Head and Neck Carcinoma Patients Treated With External Cervical Irradiation: The Laryngoscope. oct 2002;112(10):1883-7.
73. Scott AS, Parr LA, Johnstone PAS. Risk of cerebrovascular events after neck and supraclavicular radiotherapy: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology.* févr 2009;90(2):163-5.
74. A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics.* 1 déc 2005;63(5):1361-7.
75. Opielka W, Miszczyk L, Garstka T. [The influence of radiotherapy of head and neck cancers on carotid arteries]. *Prz Lek.* 2014;71(12):690-6.
76. Greco A, Gallo A, De Virgilio A, Marinelli C, Macri GF, Fusconi M, et al. Carotid stenosis after adjuvant cervical radiotherapy in patients with head and neck cancers: a prospective controlled study: *Carotid stenosis after adjuvant radiotherapy in head and neck cancers.* *Clinical Otolaryngology.* oct 2012;37(5):376-81.
77. Smith C, Loewenthal LA. A study of elastic arteries in irradiated mice of different ages. *Proc Soc Exp Biol Med.* déc 1950;75(3):859-61.
78. Martin JD, Buckley AR, Graeb D, Walman B, Salvian A, Hay JH. Carotid artery stenosis in asymptomatic patients who have received unilateral head-and-neck irradiation. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics.* nov 2005;63(4):1197-205.
79. Armanious MA, Mohammadi H, Khodor S, Oliver DE, Johnstone PA, Fradley MG. Cardiovascular effects of radiation therapy. *Current Problems in Cancer.* juill 2018;42(4):433-42.

80. Woisard V, Bodin S, Yardeni E, Puech M. The Voice Handicap Index: Correlation Between Subjective Patient Response and Quantitative Assessment of Voice. *Journal of Voice*. sept 2007;21(5):623-31.
81. Feigenberg SJ, Lango M, Nicolaou N, Ridge JA. Intensity-Modulated Radiotherapy for Early Larynx Cancer: Is There a Role? *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. mai 2007;68(1):2-3.
82. Fein DA, Ridge JA. Fein et Ridge - Do Overall Treatment Time, Field Size, And Treatment Energy Influence Local Control Of T1-T2 Squamous Cell Carcinomas Of The Glottic Larynx ? :9.



## 7 ANNEXES

### 7.1 Classification TNM AJCC 8e édition : étage glottique

Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée aux cordes vocales, pouvant atteindre la commissure antérieure ou postérieure, avec mobilité normale
	T1a : Tumeur limitée à une corde vocale
	T1b : Tumeur atteignant les 2 cordes vocales
T2	Tumeur étendue à l'étage sus-glottique et/ou au larynx sous-glottique, et/ou avec hypomobilité.
T3	Tumeur limitée au larynx avec hémilarynx fixé et/ou atteinte de l'espace paraglottique et/ou infiltration de la corticale interne du cartilage thyroïde
T4	T4a : Tumeur transfixiant le cartilage thyroïde et/ou associée à une infiltration extra-laryngée (trachée, parties molles du cou incluant les muscles extrinsèques de la langue), la thyroïde, l'œsophage, les muscles du cou
	T4b : Tumeur infiltrant l'espace para vertébral, le médiastin ou engainant la carotide.

Tableau 15 TNM AJCC 8e édition : étage glottique

### 7.2 Echelle GRABS ou GRABSI

	Terme utilisé dans les publications anglo-saxonnes	Critère
G	<i>Grade</i>	Sévérité globale de la dysphonie
R	<i>Roughness</i>	Raucité de la voix
A	<i>Asthenicity</i>	Manque d'harmoniques dans les fréquences aiguës
B	<i>Breathiness</i>	Aspect voilé
S	<i>Strained</i>	Forçage
I	<i>Instability</i>	Variabilité

Tableau 16 échelle GRABSI d'évaluation du timbre de la voix. Chaque item est coté de 0 (=normal) à 3 (=atteinte sévère)

### 7.3 Exemples de plans de traitement

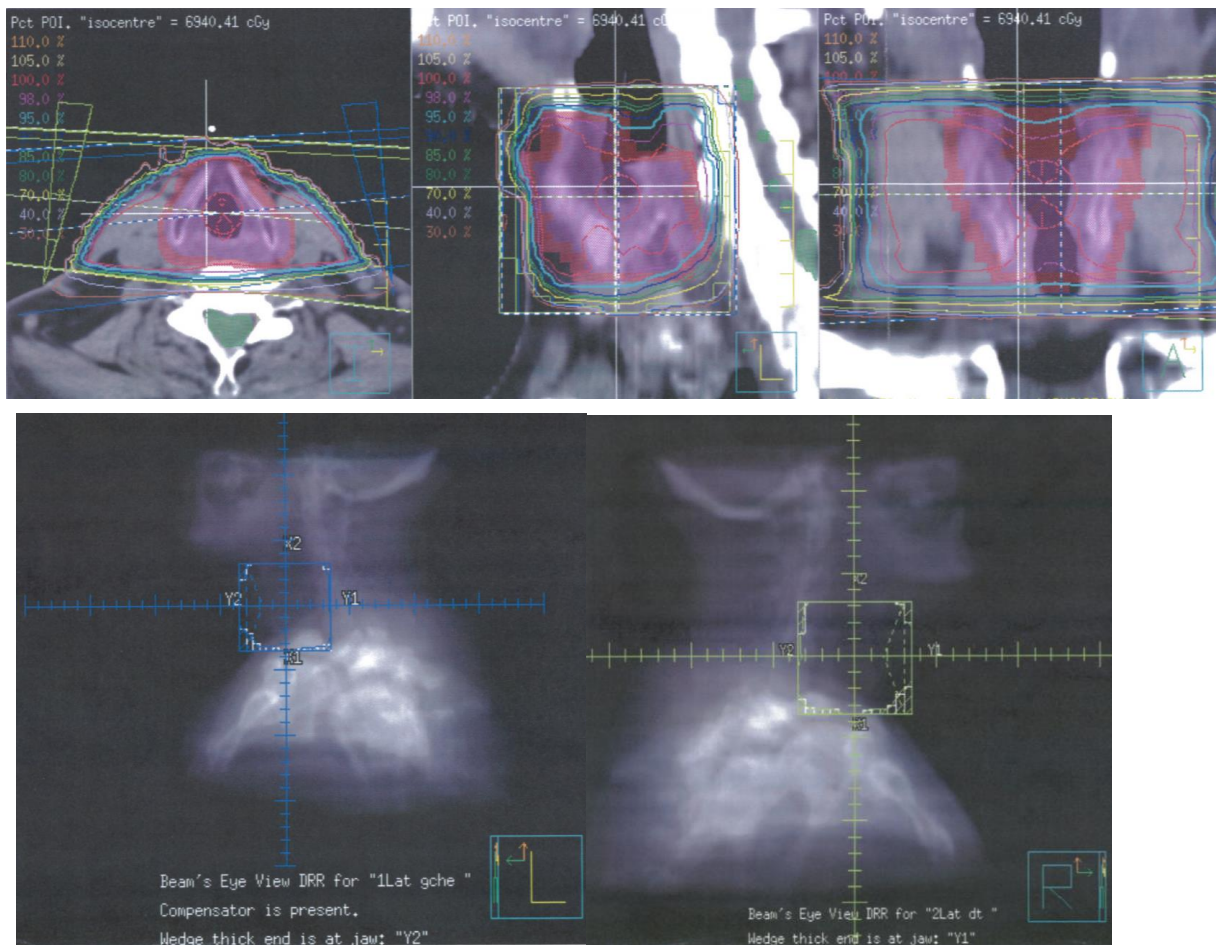


Figure 16 : planification de radiothérapie de type glottique en RTC avec 2 champs latéraux co-axiaux en 2005

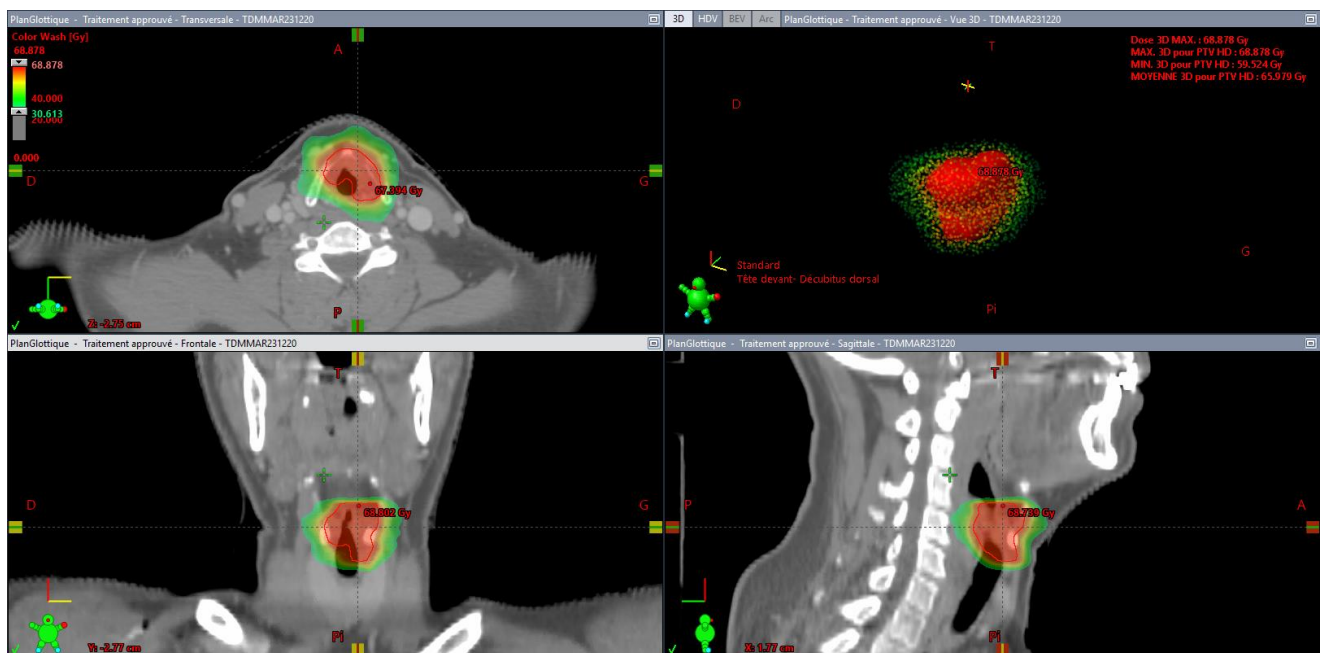


Figure 17 : planification de radiothérapie de type glottique en IMRT RapidArc avec 2 héli arcs en 2020

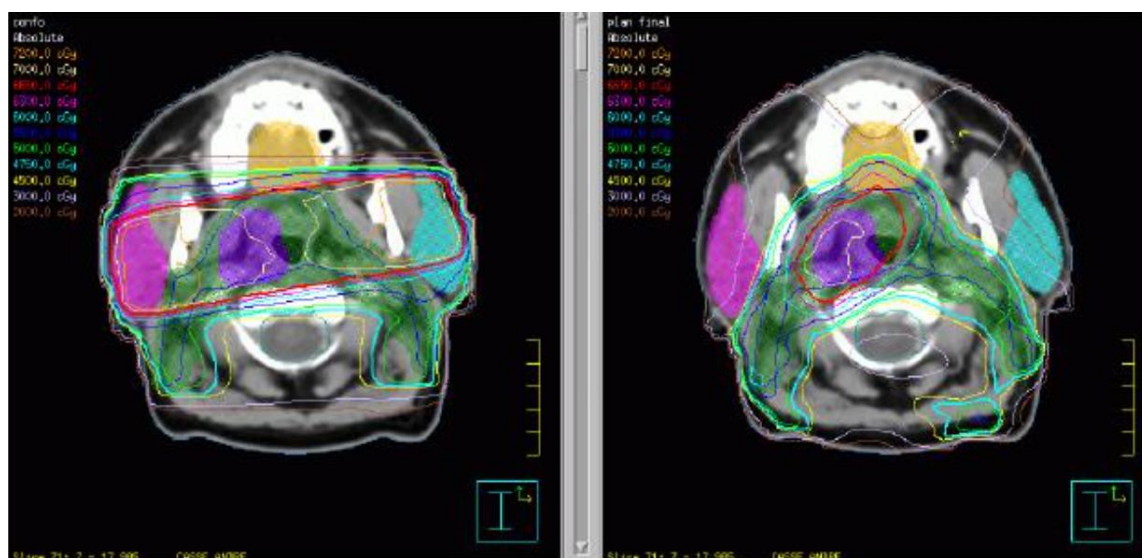


Figure 18 : Première dosimétrie en IMRT à l'ICR en 2004 pour une tumeur amygdalienne droite avec irradiation ganglionnaire cervicale bilatérale et épargne parotidienne. M. Rives, L. Viellevigne, S. Vergez

## 7.4 Caractéristiques des patients (comorbidités)

	Total N = 183	RTC N = 47	IMRT N = 72	Chirurgie N = 64
Comorbidité Sévère				
Non	65 ( 35.5%)	15 ( 31.9%)	27 ( 37.5%)	23 ( 35.9%)
Oui	118 ( 64.5%)	32 ( 68.1%)	45 ( 62.5%)	41 ( 64.1%)
Diabète				
Non	159 ( 86.9%)	43 ( 91.5%)	61 ( 84.7%)	55 ( 85.9%)
Oui	24 ( 13.1%)	4 ( 8.5%)	11 ( 15.3%)	9 ( 14.1%)
Insuffisance Cardiaque				
Non	180 ( 98.4%)	46 ( 97.9%)	71 ( 98.6%)	63 ( 98.4%)
Oui	3 ( 1.6%)	1 ( 2.1%)	1 ( 1.4%)	1 ( 1.6%)
Cardiopathie / Ischémie				
Non	157 ( 85.8%)	41 ( 87.2%)	61 ( 84.7%)	55 ( 85.9%)
Oui	26 ( 14.2%)	6 ( 12.8%)	11 ( 15.3%)	9 ( 14.1%)
Artérite				
Non	162 ( 88.5%)	43 ( 91.5%)	64 ( 88.9%)	55 ( 85.9%)
Oui	21 ( 11.5%)	4 ( 8.5%)	8 ( 11.1%)	9 ( 14.1%)
Cirrhose				
Non	178 ( 97.3%)	46 ( 97.9%)	71 ( 98.6%)	61 ( 95.3%)
Oui	5 ( 2.7%)	1 ( 2.1%)	1 ( 1.4%)	3 ( 4.7%)
Autre				
Non	75 ( 41.0%)	17 ( 36.2%)	30 ( 41.7%)	28 ( 43.8%)
Oui	108 ( 59.0%)	30 ( 63.8%)	42 ( 58.3%)	36 ( 56.3%)

Tableau 17 : Comorbidités

## 7.5 Imagerie embarquée IGRT

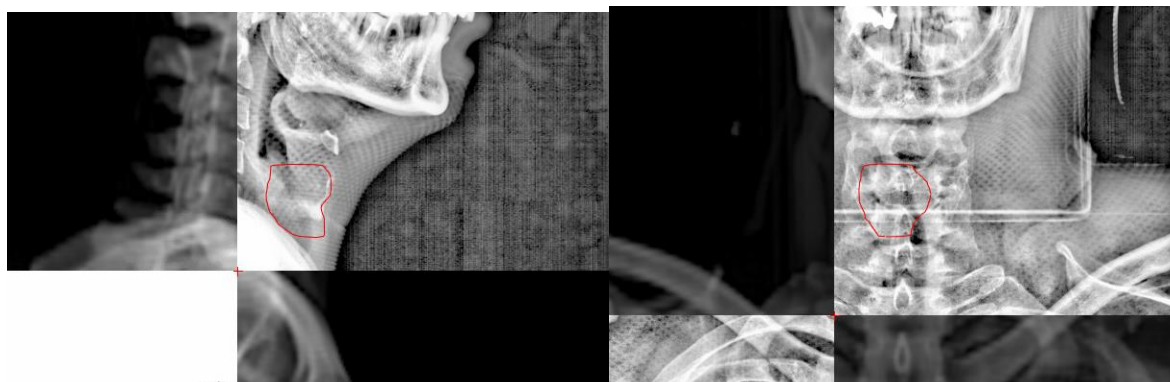


Figure 19 : imagerie de repositionnement par kV/kV

## 7.6 Cordectomie par voie endoscopique en micro chirurgie

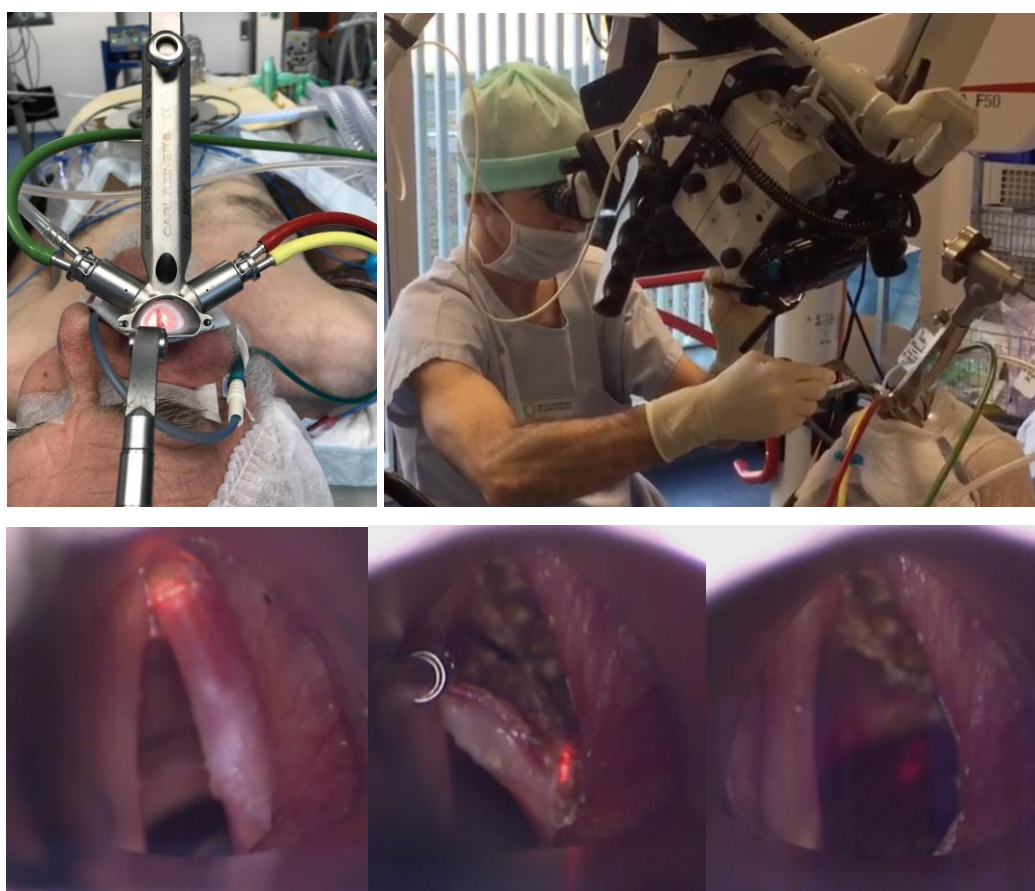


Figure 20 : cordectomie droite de type II



## 7.7 Survie globale dans les 3 groupes

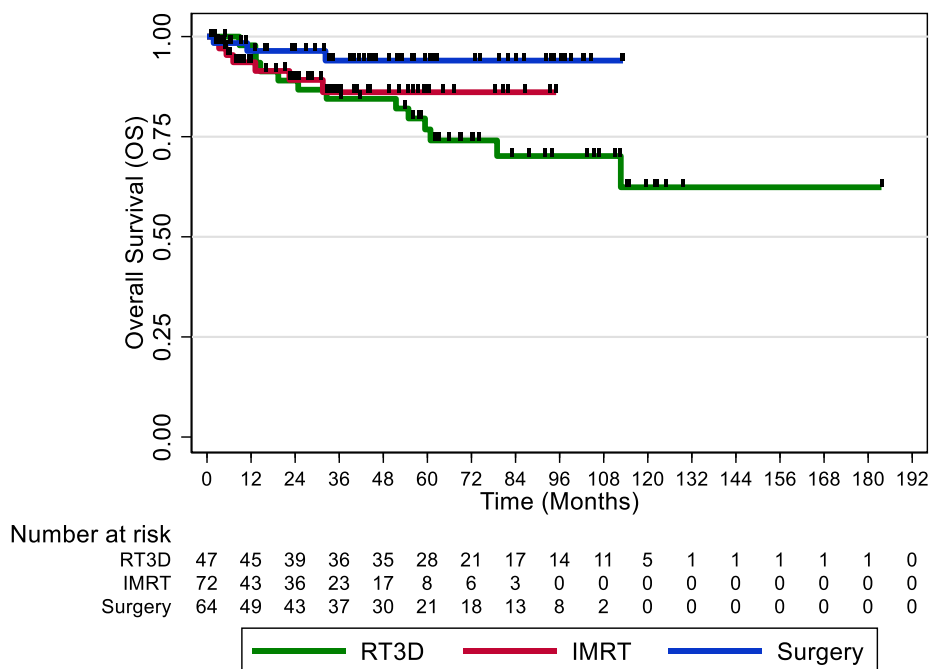


Figure 21 : Survie Globale en fonction du type de traitement

## 7.8 Dernières nouvelles

	Total	RTC	IMRT	Chirurgie
	N = 183	N = 47	N = 72	N = 64
<b>Etat aux Dernières Nouvelles</b>				
Vivant	160 (87.4%)	34 (72.3%)	65 (90.3%)	61 (95.3%)
Décédé	23 (12.6%)	13 (27.7%)	7 (9.7%)	3 (4.7%)
<b>Si vivant, (n = 160)</b>				
En rémission	155 (96.9%)	34 (100.0%)	62 (95.4%)	59 (96.7%)
Evolutif	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.3%)
Non précisé	3 (1.8%)	0 (0.0%)	3 (4.6%)	0 (0.0%)
<b>Si Décédé, (n = 23)</b>				
Lié au cancer	3 (13.0%)	2 (15.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)
Autre	20 (87.3%)	11 (84.7%)	6 (85.7%)	3 (100.0%)

Si vivant en stade évolutif (n = 2) : évolution locale

Si décès de cause autre (n = 20) :

IDM massif	arrêt cardiaque (n=2)
cancer œsophage	AVC
cancer poumon	cancer vessie
cancer rein (n=2)	Non précisé (n=5)
cancer rectum	
décompensation cirrhone	
défaillance multiviscérale sur hémopathie	
pneumopathie hypoxémiante	
cancer colon (n=2)	

---

## **Apport de la modulation d'intensité à la radiothérapie des tumeurs du plan glottique**

**Etude rétrospective comparative à la prise en charge par radiothérapie conformationnelle ou la chirurgie portant sur 183 patients traités à l'Institut Claudius Regaud et au CHU de Toulouse entre 2005 et 2020**

---

### RESUME EN FRANÇAIS :

La prise en charge par radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) des tumeurs du plan glottique reste controversée. L'objectif de cette thèse est de comparer le contrôle local et la survie des patients irradiés en technique conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité pour un carcinome épidermoïde T1N0 de corde vocale. La chirurgie représentant l'autre option thérapeutique de référence dans cette situation, nous avons également comparé le contrôle local et la survie des patients irradiés avec celui des patients opérés. Ont été analysées rétrospectivement les données de 183 patients traités dans notre centre pour un carcinome épidermoïde du plan glottique soit par radiothérapie IMRT (n=72), soit par radiothérapie conformationnelle RTC (n=47), soit par chirurgie (n=64). Le suivi médian était de 27.37 mois (IC95% [20.9 ; 35.4]) pour le groupe IMRT, 87.8 mois (IC 95% [68.5 ; 106.7]) pour le groupe RTC et 45.6 mois (IC95% [32.7 ; 55.9]) pour le groupe chirurgie. Les taux de survie sans récurrence locale à 2 ans et de survie globale à 2 ans étaient de 85.4% et 89.2% pour l'IMRT, 84% et 89% pour la RTC, 90.5% et 96.4% pour la chirurgie respectivement, sans différence significative entre les groupes. Le taux de toxicités tardives dans le groupe IMRT était significativement diminué comparé à la RTC pour ce qui est de la fibrose cutanée (1.4% vs 6.4% p=0.0062), de la dysphagie (0% vs 2.1% p=0.0265), de la dysphonie (50% vs 76.6% p=0.0037) et des toxicités sévères (0% vs 8.5% p=0.0225). De plus, le taux de dysphonie persistante à 1 an était significativement inférieur comparé à la chirurgie (23.6% vs 75%, p <0.0001).

---

TITRE EN ANGLAIS : Intensity-modulated radiotherapy for T1N0 glottic carcinoma : comparison with three-dimensional conformal radiotherapy and surgery

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLÉS : radiothérapie, cancer du plan glottique, chirurgie, modulation d'intensité, toxicités.

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directrice de thèse : Anouchka MODESTO