

RECOMMANDATION POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Actualisation de la recommandation de 2005 sur le suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS de l'adulte



Participants

Promoteur:
**La Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie
et de Chirurgie de la Face et du Cou**

COMITE D'ORGANISATION

Pr BARRY Béatrix, ORL, Paris
Dr de RAUCOURT Dominique, ORL, Caen
Pr COULOIGNER Vincent, Dr TRONCHE Sophie, Société Française d'ORL & CFC

GROUPE DE TRAVAIL

Présidente : Pr BARRY Béatrix, ORL, Paris
Coordinateur : Dr DE RAUCOURT Dominique, ORL, Caen
Dr BLANCHARD David, ORL, Caen
Dr CHOussy Olivier, ORL, Rouen
Dr DESSARD-DIANA Bernadette, Oncologie, Paris
Dr HALIMI Caroline ORL, Paris
Dr HANS Stéphane, ORL, Paris
Dr LAFARGE Denis, ORL, Périgueux

GROUPE DE RELECTURE

Dr BADET Jean-Michel, ORL, Besançon Pr DUFOUR Xavier, ORL, Poitiers
Pr LACAU SAINT GUILY Jean, ORL, Paris
Dr METIVIER Anne Cécile, Pneumologue, Paris
Pr MORINIERE Sylvain, ORL, Tours
Pr REYT Émile, ORL, Grenoble
Pr RIGHINI Christian Adrien, ORL, Grenoble
Dr SALVAN Didier, ORL, Corbeil-Essonnes

**Organisation : Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie
et de Chirurgie de la Face et du Cou**

Sommaire

1	PREAMBULE.....	6
2	BILAN CARCINOLOGIQUE D'EVALUATION POST-TRAITEMENT	7
2.1	Date du premier bilan.....	7
2.2	Suivi en fonction des tumeurs et des traitements	7
2.3	Quels moyens ?	8
2.3.1	Clinique.....	8
2.3.2	Endoscopie sous anesthésie générale.....	9
2.3.3	Imagerie.....	9
2.3.4	Biologie.....	10
3	DIAGNOSTIC DES RECIDIVES LOCALES ET REGIONALES ET DES LOCALISATIONS METACHRONES DES VADS	11
3.1	Récidives locales et régionales	11
3.1.1	Délai de survenue des récidives locales	11
3.1.2	Facteurs de risque de la récidence locale	12
3.1.3	Quels sont les patients qui peuvent bénéficier d'un diagnostic précoce des récidives, en termes de survie ?	12
3.1.4	Apport de l'examen clinique systématique dans la recherche des récidives.....	13
3.1.5	Apport de l'examen endoscopique dans la recherche des récidives	14
3.1.6	Apport des examens biologiques	14
3.1.7	Apport de l'imagerie.....	14
3.2	Localisations métachrones dans les VADS	16
3.2.1	Les populations à risque de deuxième localisation.....	16
3.2.2	Risque lié au terrain.....	17
3.2.3	Risque lié à la localisation tumorale.....	17
3.2.4	Risque lié aux caractéristiques de la tumeur	17
3.2.5	Risque lié au traitement	18
3.3	Quels patients doivent bénéficier d'un diagnostic précoce des deuxièmes localisations d'un cancer des VADS ?	18
3.3.1	La consultation de surveillance	19
3.3.2	Apport de l'examen endoscopique dans la recherche des deuxièmes localisations des VADS	19
3.3.3	Examens biologiques	20
3.3.4	Imagerie.....	20
4	RECHERCHE DES METASTASES ET DES LOCALISATIONS METACHRONES OESOPHAGIENNES ET BRONCHIQUES.....	20
4.1	Données épidémiologiques concernant les localisations métachrones bronchopulmonaires et œsophagiennes	20

4.2	Cancers des VADS et métastases.....	21
4.2.1	Incidence	21
4.2.2	Localisations et types d'atteinte.....	22
4.2.3	Délai d'apparition	22
4.2.4	Facteurs influents dans l'apparition des métastases	22
4.2.5	Examens complémentaires adaptés au diagnostic	22
4.2.6	Traitement et pronostic	23
4.2.7	Conclusion	23
4.3	Cancers des VADS et localisations métachrones broncho-pulmonaires.....	24
4.3.1	Place des marqueurs biologiques.....	24
4.3.2	Place de la cytologie	24
4.3.3	Place de la radiographie pulmonaire.....	24
4.3.4	Place de la TDM (actualisation 2015).....	25
4.3.5	Place de la fibroscopie avec autofluorescence	27
4.4	Localisations métachrones œsophagiennes.....	27
4.4.1	Les arguments cliniques	27
4.4.2	Les moyens du diagnostic.....	27
4.4.3	En conclusion.....	29
5	OBJECTIFS NON CARCINOLOGIQUES DE LA SURVEILLANCE.....	30
5.1	Appréciation et prise en charge des séquelles	30
5.1.1	Les douleurs après traitement des cancers des VADS	31
5.1.2	Respiration, phonation, déglutition	31
5.1.3	Les sténoses carotidiennes post-radiothérapie	31
5.1.4	Hypothyroïdies post-traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou	32
5.2	Conclusion	33
5.2.1	État dentaire, salive.....	34
5.2.2	Conclusion	37
5.2.3	Suivi de l'état de la peau	37
5.3	État général.....	37
5.3.1	Suivi de l'état général et nutritionnel.....	37
5.3.2	Suivi de l'état psychologique.....	37
5.3.3	Suivi social	38
5.3.4	Sevrage de la consommation d'alcool et de tabac.....	38
5.4	Évaluation de la qualité de vie	38
5.5	Prévention tertiaire - Éducation du patient aux signes d'appels éventuels	38
6	CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	39

METHODOLOGIE

Les recommandations proposées ont été classées en Grade A, B ou C selon un niveau de preuve scientifique décroissant, en accord avec le guide d'analyse de la littérature et de gradation des recommandations, publié par l'ANAES (Janvier 2000) :

Correspondance entre l'évaluation de la littérature et le grade des recommandations (grille adaptée score de Sackett)

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Force des recommandations
TEXTE : Argumentaire	Recommandation
Niveau 1	
Essais comparatifs randomisés de forte puissance	Grade A
Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
Analyse de décision basée sur des études bien menées	Preuve scientifique établie
Niveau 2	
Essais comparatifs randomisés de faible puissance	Grade B
Études comparatives non randomisées bien menées	
Études de cohortes	Présomption scientifique
Niveau 3	
Études cas-témoins	
Essais comparatifs avec série historique	Grade C
Niveau 4	
Études comparatives comportant des biais importants	Faible niveau de preuve scientifique
Études rétrospectives	
Séries de cas	
Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	
Toute autre publication (cas report, avis d'expert, etc.)	
Aucune publication	Accord professionnel*

*En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondront à un accord professionnel.

Cette classification a pour but d'explicitier les bases des recommandations. L'absence de niveau de preuve doit inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible.

Cependant, l'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations élaborées ne sont pas pertinentes et utiles (exemple de l'efficacité de la mastectomie dans le cancer du sein, des antibiotiques dans l'angine, etc.).

D'après le Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations ANAES, janvier 2000.

LISTE DES ABREVIATIONS :

AVC : accident vasculaire cérébral
BSCC : basaloïd squamous cell carcinoma (carcinome basaloïde squameux)
BSCC : carcinome épidermoïde basaloïde
GORTEC : Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou
HPV : Human Papilloma Virus
IRM : imagerie par résonance magnétique nucléaire
NBI : narrow band imaging
TDM : tomodensitométrie
RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
TEP : tomographie d'émission à positons (positron emission tomography)
TEP-TDM : tomographie par émission de positrons couplée à une tomodensitométrie
TSH : Thyroid Stimulating Hormon (thyroïdostimuline)
VADS : voies aéro-digestives supérieures (dans ce travail : cavité buccale, oro-pharynx, larynx et hypopharynx)

1 Préambule

Définition du cadre de la recommandation

La surveillance des patients traités pour un cancer des voies aéro-digestives supérieures est un élément essentiel de leur prise en charge. Cette surveillance incombe aux chirurgiens, radiothérapeutes et oncologues médicaux qui ont participé au bilan et au traitement de la maladie. Elle fait intervenir de nombreux soignants dans la rééducation et la prise en charge globale de ces patients.

Cette surveillance est jugée nécessaire par 97 % des patients interrogés [1] (niveau de preuve 4) qui sont bien conscients de l'impact péjoratif de la récurrence tumorale dans leur pronostic vital. La surveillance ne se contente pas de rechercher une récurrence, mais évalue le contrôle de la maladie, les séquelles douloureuses et fonctionnelles du traitement et leur prise en charge, les conséquences psychologiques et leur répercussion sur la qualité de vie, la survenue de métastases et de deuxième localisations. Les comorbidités, souvent associées chez ces patients, et la fréquente intoxication alcoolo-tabagique justifient une surveillance spécifique, coordonnée au mieux par le médecin traitant.

Ces recommandations ont été établies par un groupe d'experts dans ce domaine (groupe pluridisciplinaire comprenant des spécialistes ORL mais aussi radiothérapeutes et radiologues) Elles ont pour but de préciser les modalités de cette prise en charge à la fois à partir de l'étude de la littérature et, en l'absence de données, d'établir un consensus professionnel. Elles ont été remises à jour en 2015 en tenant compte des études récentes. Les principales modifications concernent la recherche des localisations métachrones bronchiques et l'utilisation du TEP-TDM.

Dans le souci de s'intéresser à un groupe homogène de patients, il a été décidé de ne prendre en compte que les carcinomes épidermoïdes des VADS et d'exclure les cancers du cavum, des sinus de la face, des glandes salivaires et de la thyroïde.

Cette recommandation est destinée aux praticiens assurant la prise en charge de ces patients : spécialistes ORL ou maxillofaciaux, mais aussi radiothérapeutes et oncologues.

Cette recommandation est divisée en quatre parties correspondant aux quatre questions choisies par le comité d'organisation et le groupe de travail :

- Bilan carcinologique d'évaluation post-traitement : quand et comment ?
- Diagnostic des récurrences locales et régionales et des localisations métachrones des VADS.
- Diagnostic des métastases et des localisations métachrones œsophagiennes et bronchiques.
- Les objectifs non carcinologiques de la surveillance.

Ce découpage qui peut paraître arbitraire correspond à la logique de la démarche clinique. Ces questions se superposent (en partie) dans le temps mais leur dissociation rend la démarche de suivi plus cohérente. Dans la conclusion, un «calendrier» de surveillance permet de situer de façon chronologique les principales recommandations.

2 Bilan carcinologique d'évaluation post-traitement

2.1 Date du premier bilan

L'évaluation post-thérapeutique est un volet essentiel dans la prise en charge de la maladie cancéreuse dans le but de dépister un événement cancérologique à un stade précoce pour le traiter dans les meilleures conditions à visée curative.

Dans le cadre du suivi, la première consultation après la phase thérapeutique a pour objectifs :

- d'évaluer la réponse au traitement et le stade de cicatrisation,
- de dépister une non-stérilisation, un reliquat tumoral ou ganglionnaire,
- de prévenir, détecter et traiter les complications liées aux thérapeutiques,
- d'apprécier la tolérance et de juger du retentissement à la fois physiologique et psychologique du patient une fois le traitement terminé ?
- de mettre en œuvre une prise en charge des addictions (alcool et tabac).

Cette évaluation reste difficile compte tenu des modifications anatomiques et tissulaires liées à l'intervention chirurgicale et/ou la radiothérapie.

La revue de la littérature ne retrouve aucun travail permettant de définir une date optimale pour réaliser ce premier bilan. Un certain nombre d'enquêtes rétrospectives mono ou multicentriques donnent des recommandations suggérant un premier bilan entre 1 et 2 mois après la fin du traitement [2, 4, 7, 10] (niveau de preuve 4), [3, 5, 6] (accord professionnel). Les Standards, Options et Recommandations pour le diagnostic, le traitement et la surveillance des cancers épidermoïdes de l'oropharynx [11] (accord professionnel) précisent le calendrier de surveillance «tous les 3 mois la première année» sans définir la date du premier contrôle et soulignent l'absence d'études sur l'efficacité de la surveillance et sa fréquence en termes de qualité et de durée de vie.

2.2 Suivi en fonction des tumeurs et des traitements

Le travail rétrospectif de Cooney et al. [7] (niveau de preuve 4) sur 302 tumeurs de stades III et IV souligne l'intérêt d'un suivi mensuel les trois premiers mois pour évaluer le traitement et rassurer le patient même s'il n'y a aucun bénéfice dans la survie pour les tumeurs avancées quel que soit le site tumoral.

Pour Gellrich [10] (niveau de preuve 4), le suivi doit être précoce et intensif, mais cette étude rétrospective multicentrique sur 8 077 cas de cancers de la cavité

buccale qui avait pour objectif de standardiser le suivi souligne que l'observance des patients est mauvaise : 50 % de patients non revus et seulement 11 % ont un suivi mensuel dès la fin du traitement. Haas [8] (niveau de preuve 4), à propos d'une étude rétrospective sur 603 cas de tumeurs classées T1-4 ou X, N0-1-2-3 tous sites confondus avec un suivi standardisé, mensuel la première année après traitement, souligne que le risque locorégional est maximal pour les tumeurs classées T2 à T4 et augmente selon le stade ganglionnaire quel que soit le site. Toutefois, il conclut que le stade initial de la tumeur et le site tumoral ne sont pas des bons paramètres évolutifs sauf pour les cancers glottiques. Pour l'auteur, ce suivi est le gage d'une assurance qualité ; il est plus simple pour le patient et le praticien de standardiser cette surveillance, mais il ne constate pas de bénéfice en terme de survie. Seul de Visscher [1] (niveau de preuve 2) sur une cohorte de 428 patients traités par chirurgie radiothérapie et chimiothérapie souligne l'intérêt d'un suivi optimal, période au cours de laquelle un traitement à visée curative peut être proposé, tous les deux mois, pour améliorer la survie. L'auteur signale moins d'événements carcinologiques chez les patients qui présentent une tumeur bien différenciée mais pas de différence significative en termes de curabilité des récidives.

Pour nombre d'auteurs, en raison du coût, il semble licite de concentrer les efforts sur l'évolution loco régionale en particulier lorsqu'un traitement de rattrapage à visée curative peut être proposée [2] (niveau de preuve 4).

Il semble donc licite de proposer un premier bilan clinique 4 à 8 semaines après la fin du traitement : une évaluation plus précoce risque d'être difficile en raison de l'œdème ou péjorative du fait de la non cicatrisation. Une évaluation trop tardive risque de méconnaître une poursuite évolutive ganglionnaire ou tumorale et entraîne un retard pour le traitement de rattrapage donc potentiellement une perte de chance pour le patient.

2.3 Quels moyens ?

2.3.1 Clinique

L'interrogatoire est un temps essentiel à la recherche de signes fonctionnels notamment l'apparition de douleurs traduisant une extension profonde éventuelle.

Dans ce cadre, une éducation du patient sur les signes d'alerte et une coopération étroite avec le médecin généraliste pour le dépistage sont importantes à développer [12] (accord professionnel) [13] (niveau de preuve 4). Le caractère permanent et/ou progressif d'un symptôme doit être considéré comme hautement suspect.

L'examen clinique ORL est fondamental dans toute la littérature en raison de la fréquence des échecs locorégionaux et de la nécessité d'évaluer séquelles et complications thérapeutiques. Il permettra d'évaluer avec le patient ses besoins en termes de rééducation de la voix, de la déglutition, de la mobilité des épaules et d'adapter la prise en charge diététique et le suivi des facteurs de risque.

Pour Haas, l'examen clinique permet à lui seul de détecter 60 % des événements carcinologiques [8] (niveau de preuve 4).

Pour Jortay [14] (accord professionnel), la plupart des récidives locales et/ou ganglionnaires sont suspectées voire dépistées par l'examen clinique.

Cet examen doit être méthodique et complet. La nasofibroscopie pour l'exploration du larynx et de l'hypopharynx fait partie intégrante de l'examen clinique au moindre doute. La palpation méthodique, bilatérale des aires ganglionnaires cervicales doit être systématique.

2.3.2 Endoscopie sous anesthésie générale

Aucune étude n'évalue l'endoscopie des voies aéro-digestives de principe lors du premier contrôle. Pour la majorité des auteurs, elle doit être guidée par les données de l'examen clinique en raison du coût et de son caractère contraignant pour le patient et de l'absence de rentabilité en termes de diagnostic en l'absence de signes d'appel.

Elle doit être réservée aux patients symptomatiques ou non examinables, dès qu'il existe une suspicion de non stérilisation du site tumoral ou dans le cadre d'essais thérapeutiques pour l'évaluation thérapeutique. Elle doit être réalisée de principe au début de l'intervention si une chirurgie ganglionnaire de rattrapage est envisagée.

La bronchoscopie et l'œsophagoscopie systématiques n'ont pas d'intérêt lors du premier bilan post thérapeutique et ne seront proposées que devant une symptomatologie évocatrice

2.3.3 Imagerie

La **radiographie pulmonaire** ne fait pas partie des examens de routine pour le premier contrôle après traitement ; elle est justifiée en cas de signes d'appel.

L'**échographie cervicale** est un examen fiable, si elle est faite par un échographiste expérimenté, de réalisation aisée, non invasif et peu coûteux. Cet examen est aujourd'hui remplacé pour la surveillance ganglionnaire par la TDM [15-17] (niveau de preuve 4) [18, 19] (niveau de preuve 3).

La **TDM** dans les cancers pharyngolaryngés (étude rétrospective de 66 cas) est préconisée systématiquement dans les six premiers mois voire dès le premier mois après traitement par Hermans [20] (niveau de preuve 4). Plus performant que l'examen clinique seul notamment chez les patients irradiés, il permettrait de faire le diagnostic d'une reprise évolutive locale dans 41 % des cas.

Elle est réalisée de principe pour Preda [21] (niveau de preuve 4) dans les cancers oropharyngés traités par chirurgie avec lambeau libre (34 cas) permettant l'évaluation du lambeau (dévascularisation de l'os) ou une récurrence.

L'**IRM** : son intérêt est souligné car, en cas de forte suspicion clinique, elle est plus performante que la TDM, notamment pour les tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx [22] (accord professionnel).

Pour certains, elle peut être réalisée de principe en cas de résection chirurgicale incomplète ou de traitement non chirurgical [12] (accord professionnel).

Certains auteurs [14] (accord professionnel) proposent une TDM et/ou IRM en fin de traitement puis tous les 6 mois ; toutefois lorsqu'il s'agit d'un bilan de référence, pour les radiologues, un délai de 4 mois après traitement pour le premier examen paraît raisonnable compte tenu des remaniements post-thérapeutiques qui rendent l'interprétation difficile.

La **TEP-TDM** : dans les SOR (standards options recommandations) [23] (accord professionnel), l'utilisation de la TEP-TDM en cancérologie est reconnue pour la recherche des poursuites évolutives locorégionales.

Goerres [24] (niveau de preuve 4) dans une étude prospective non randomisée monocentrique sur 26 cas, stades III et IV comparés à une série antérieure, traités par radio-chimiothérapie réalise cet examen lors du premier bilan de contrôle après traitement ; il permet de mettre en évidence les tumeurs résiduelles dans 9 cas/26. Sa sensibilité 91 %, sa spécificité 93 %, sa valeur prédictive positive 91 % et sa valeur prédictive négative 93 % font que l'auteur préconise la TEP-TDM de manière systématique 6 à 8 semaines après traitement, délai qu'il considère comme «optimal» dans les tumeurs de stades III et IV traitées par radio-chimiothérapie pour le dépistage des reliquats locorégionaux.

Lawson [25] (niveau de preuve 3), dans une étude prospective sur 25 cas souligne la nécessité de respecter un délai de 6 à 8 semaines après traitement initial en raison des phénomènes inflammatoires et des aspects inflammatoires qui gênent l'interprétation en raison des séquelles cicatricielles.

Lapela et Morton [26, 27] (niveau de preuve 4) soulignent son intérêt par rapport à la TDM ou à l'IRM en cas de forte suspicion clinique pour guider les biopsies.

Certains auteurs proposent une TEP-TDM de principe après la fin du traitement [26-29] (niveau de preuve 4).

Il existe actuellement un consensus pour respecter un délai minimal de 3 mois avant de réaliser une TEP-TDM [26, 30, 33-36] (niveau de preuve 4) [31, 32] (accord professionnel). D'après Lonueux et al. dans leur étude prospective portant sur 44 patients la spécificité de l'examen passe de 25 à 90 % selon que l'examen est réalisé avant ou après 12 semaines post-thérapeutiques [34] (niveau de preuve 4). Pour Abgral et al., la TEP-TDM est plus performante que l'imagerie morphologique pour le diagnostic précoce des récives des cancers des VADS. Celle-ci doit faire partie du bilan systématique un an après la fin du traitement [37] (niveau de preuve 4). Des travaux comparatifs prospectifs sont nécessaires pour évaluer l'intérêt de la TEP-TDM dans la surveillance, pour préciser à quel moment l'examen doit être réalisé, et le bénéfice attendu pour le patient.

Il paraît souhaitable de réserver cet examen coûteux dans le cadre de protocoles randomisés pour une évaluation prospective sur de larges séries.

Cet examen semble intéressant pour caractériser une adénopathie persistante sur la TDM car il a une bonne valeur prédictive positive : dans l'étude de Keski-Säntti et al. portant sur 88 patients en fin de traitement par radiothérapie, il n'y a pas de faux positif dans l'évaluation des reliquats ganglionnaires et la valeur prédictive négative est de 93 % [38] (niveau de preuve 4).

La **TDM thoracique ou thoraco-abdominale** est à réserver aux patients symptomatiques [3] (accord professionnel) ou en poursuite évolutive [28] (niveau de preuve 4).

2.3.4 Biologie

Les examens biologiques ne font l'objet d'aucun consensus dans la littérature au stade du premier bilan.

A ce jour, aucun marqueur sérique n'a fait la preuve de son intérêt dans le suivi.

Recommandation 1

Il est recommandé d'effectuer le premier bilan clinique dans un délai de 4 à 8 semaines après la fin du traitement (Accord professionnel).

Il comporte un examen clinique précis et complet comportant un interrogatoire détaillé à la recherche de signes fonctionnels, un examen des VADS avec nasofibroscopie, la palpation de la cavité buccale et de l'oropharynx et la palpation des aires ganglionnaires cervicales (Accord professionnel).

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

Il est recommandé de ne pas faire de dosage de marqueurs biologiques pour la recherche de métastases (Grade A).

Il est recommandé de faire un bilan d'imagerie par TDM et/ou IRM, 3 mois après la fin du traitement si on souhaite une imagerie de référence ou si l'examen clinique est difficile et plus particulièrement en cas de traitement non chirurgical (Accord professionnel).

La TEP-TDM est optionnelle. Elle est indiquée pour caractériser une adénopathie clinique ou radiologique persistante (Accord professionnel).

Il est recommandé d'éduquer le patient aux mesures hygiéno-diététiques nécessaires et de l'accompagner pour la suppression des facteurs de risque (Accord professionnel)

3 Diagnostic des récurrences locales et régionales et des localisations métachrones des VADS

3.1 Récurrences locales et régionales

Le diagnostic des récurrences locales et ganglionnaires ainsi que des deuxièmes localisations dans les cancers des VADS est un enjeu essentiel de la surveillance des patients traités pour un cancer ORL. Cette surveillance doit être particulièrement active chez les patients les plus à risque mais surtout chez les patients qui pourront bénéficier d'une thérapeutique curative.

Le diagnostic précoce des récurrences locorégionales qui débute 6 mois après la fin du traitement initial a pour but de proposer un traitement curatif [39] (niveau de preuve 2). Il est admis que la récurrence locale favorise la récurrence ganglionnaire qui, elle-même, favorise l'apparition de métastases [40, 41] (niveau de preuve 4).

Lorsque le diagnostic de récurrence est réalisé très précocement, il permet un traitement curatif et une amélioration de la survie [40, 42] (niveau de preuve 4), [43] (niveau de preuve 2).

3.1.1 Délai de survenue des récurrences locales

Le taux de récurrences locorégionales des cancers des VADS traités dans un but curatif varie de 15 à 35 % selon les études. Ces récurrences sont plus souvent locales, dans environ deux tiers des cas, que ganglionnaires. Les récurrences surviennent dans la très grande majorité (plus de 90 % des cas) pendant les 3

ans qui suivent le traitement de la tumeur initiale [39] (niveau de preuve 2), [44] (niveau de preuve 2), [40] (niveau de preuve 4), [45, 46] (niveau de preuve 4). Dans une étude rétrospective, de Raucourt trouve un taux cumulé de récurrences diagnostiquées de 21 % à 2 ans et de 25 % à 3 ans [47] (niveau de preuve 4).

3.1.2 Facteurs de risque de la récurrence locale

3.1.2.1 Caractéristiques de la tumeur initiale

Le risque de récurrence locale et régionale est essentiellement lié aux caractéristiques de la tumeur prise en charge initialement (localisation tumorale et stade tumoral, histologie de la tumeur) et des modalités thérapeutiques (abstention de traitement des aires ganglionnaires, chirurgie ou radiothérapie exclusive, limites d'exérèse en cas de traitement chirurgical).

Les tumeurs de la muqueuse pharyngée ont un taux de récurrence plus élevé que les tumeurs du larynx. Ainsi, dans une étude rétrospective portant sur 428 patients, [44] (niveau de preuve 2) retrouve des taux d'événements tumoraux (récurrence, métastases ou deuxième localisation tumorale) de respectivement 60 %, 50 %, et 40 % pour des tumeurs initiales situées au niveau du pharynx, de la cavité buccale et du larynx. Boysen [39] (niveau de preuve 2) et Haas [40] (niveau de preuve 4) ont des résultats contradictoires avec un taux de récurrences locales similaires quelle que soit la localisation tumorale initiale. Le taux de récurrence est plus bas pour les petites tumeurs classées T1. Les tumeurs classées N0 ont peu de récurrences ganglionnaires, alors que le taux de récurrences ganglionnaires est particulièrement élevé pour les tumeurs initialement N3, [40] (niveau de preuve 4).

3.1.2.2 Sur le plan histologique

Les carcinomes épidermoïdes bien différenciés auraient un taux inférieur de récurrence locale [44] (niveau de preuve 2).

Les tumeurs opérées en limites d'exérèse positives ont un risque significativement plus élevé de récurrence locale [48] (niveau de preuve 4).

Les tumeurs avec engainements périnerveux seraient plus à risque de récurrence locale [49] (niveau de preuve 4).

Les tumeurs HPV+ répondent mieux au traitement avec moins de récurrences locales et ont donc un meilleur pronostic [50] (niveau de preuve 2). Le principal facteur de risque de récurrence locale chez les patients porteurs d'un cancer HPV+ de l'oropharynx est le tabagisme. Dans une étude prospective portant sur 124 patients ayant une tumeur avancée de l'oropharynx, Maxwell et al. [51] (niveau de preuve 2) ont observé un taux de récurrences tumorales chez les patients HPV+ de 6 % chez les non-fumeurs, 20 % chez les anciens fumeurs, 35 % chez les fumeurs non sevrés et un taux de récurrences de 50 % chez les patients HPV-.

3.1.3 Quels sont les patients qui peuvent bénéficier d'un diagnostic précoce des récurrences, en termes de survie ?

Les chiffres de survie des patients chez qui une récurrence ou une deuxième localisation est découverte sont particulièrement bas (16 % à 5 ans dans l'étude de Haas) [40] (niveau de preuve 4). Lorsque la récurrence survient chez des patients ayant une tumeur avec un stade avancé (stades III et IV), le traitement de

rattrapage n'est curatif que dans environ 5 % des cas [52] (niveau de preuve 4). Le délai de la récurrence par rapport au traitement de la tumeur initiale n'est pas corrélé à la survie [53] (niveau de preuve 2). Dans l'étude rétrospective de Flynn et al. [49] (niveau de preuve 4) portant sur 223 patients porteurs de cancers des VADS de stade III ou IV, 49 patients ont présenté une récurrence locorégionale. Seulement 28/49 patients ont pu bénéficier d'un traitement de rattrapage avec une survie sans récurrence à 2 ans de 28 % (14/49 patients).

Les patients qui ont été pris en charge initialement pour un cancer du larynx (notamment le plan glottique) ont plus de chance de survie en cas de seconde tumeur (métachrone) mais cela est lié au fait qu'il s'agit souvent de tumeurs T1 ou T2 N0 dont le traitement initial a été chirurgical exclusif permettant un rattrapage chirurgical éventuellement associé à une radiothérapie [40] (niveau de preuve 4). De Visscher [44] (niveau de preuve 2) trouve des résultats similaires avec une chance de survie importante pour les récurrences chez les patients présentant des tumeurs de stade I ou II par rapport aux stades III et IV. Ceci est particulièrement vrai pour les tumeurs du plan glottique. Le traitement des récurrences du cancer du larynx approche 85 % de succès contre 35 % pour les autres sites [54] (niveau de preuve 2).

Pour les tumeurs de stades III et IV du larynx, Davidson constate sur une série de 108 patients opérés après échec d'une radiothérapie exclusive, que le pronostic en terme de survie est corrélé au stade TNr de la récurrence et non au stade tumoral initial. L'étude statistique montre que le stade rN est plus important que le stade rT [53] (niveau de preuve 2). Cette étude confirme donc que le diagnostic précoce de la récurrence influe sur la survie.

Tous les auteurs constatent que la réussite du traitement de rattrapage des tumeurs n'est élevée que pour les patients ayant bénéficié d'un traitement initial unimodal. Ils recommandent une surveillance intensive chez les patients pour lesquels une seule thérapeutique a été utilisée car ils peuvent bénéficier en cas de récurrence d'une thérapeutique à visée curative [39] (niveau de preuve 2), [40] (niveau de preuve 4).

3.1.4 Apport de l'examen clinique systématique dans la recherche des récurrences

Il est préférable que la surveillance clinique régulière soit réalisée par un médecin spécialiste des VADS car il possède tous les éléments pour apprécier l'évolution de ces tumeurs.

Le diagnostic de la récurrence est posé lors d'une consultation systématique ou provoquée par le patient. Mais selon De Visscher [44] (niveau de preuve 2) 20 % des patients ayant une récurrence locale ne présentent aucun symptôme clinique. Les auteurs insistent sur la nécessité d'un suivi systématique par rapport à un suivi sur des consultations spontanées. En effet, un traitement à visée curative est plus souvent possible pour les lésions asymptomatiques (64 %) que pour les lésions symptomatiques dépistées lors du suivi programmé (34 %), ou pour une consultation provoquée par le patient (40 %) [44] (niveau de preuve 2). Dans l'étude de Boysen [39] (niveau de preuve 2), les tumeurs sont plus souvent dépistées sur un symptôme (61 %) que par un examen systématique (39 %) mais il n'y a pas de différence significative en termes de survie. Pour Haas [40] (niveau de preuve 4), les récurrences ou les deuxièmes localisations sont diagnostiquées dans 60 % des cas lors d'examen de contrôle, et dans 40 % des cas lorsque la

consultation est provoquée par une plainte fonctionnelle. Pour Ritoe [43] (niveau de preuve 2), dans une étude sur 402 cancers du larynx, la survie est la même que les récurrences soient asymptomatiques, dépistées lors d'une visite systématique ou lors d'une consultation provoquée par le patient. L'auteur constate que le caractère asymptomatique des tumeurs est plus lié à leur localisation qu'à leur taille. Flynn et al. [49] (niveau de preuve 4) sur une série rétrospective sur 223 patients montre que les récurrences sont diagnostiquées dans 37 % des cas lors d'examens de contrôle, et dans 63 % des cas lorsque la consultation est provoquée par une plainte fonctionnelle. La survie est similaire quel que soit le mode de découverte.

Pour de Visscher [44] (niveau de preuve 2), le taux de découverte des récurrences tumorales est de 1 pour 34 consultations de routine alors qu'il est de 1 sur 3 consultations provoquées.

Ritoe évalue à seulement 2 % les consultations «rentables» en termes de diagnostic de récurrence tumorale [43] (niveau de preuve 2).

La surveillance post-thérapeutique, à la recherche de récurrence, doit donc être organisée avec des consultations systématiques mais doit permettre, chez des patients informés, la possibilité de consultations supplémentaires en cas de survenue de symptômes pouvant évoquer une récurrence.

3.1.5 Apport de l'examen endoscopique dans la recherche des récurrences

La panendoscopie sous anesthésie générale n'est pas intégrée systématiquement dans le schéma de surveillance des carcinomes épidermoïdes des VADS. Il n'existe aucune étude dans la littérature sur l'évaluation de son intérêt. Pour la plupart des auteurs, elle est programmée en fonction de la symptomatologie fonctionnelle et/ou des résultats de l'examen clinique [55, 56] (accord professionnel).

Il est préférable de réaliser préalablement à l'endoscopie une imagerie afin de guider les biopsies et d'éviter les fausses images.

3.1.6 Apport des examens biologiques

Il n'existe pas de marqueurs biologiques spécifiques pour le diagnostic et le suivi des cancers des VADS si on exclut le cavum.

3.1.7 Apport de l'imagerie

3.1.7.1 Apport de la TDM dans la recherche des récurrences locales et ganglionnaires

Hermans s'intéresse au TDM dans le dépistage des récurrences des cancers du pharyngolarynx chez des patients ayant bénéficié d'un traitement de préservation d'organe [57] (niveau de preuve 4). La TDM permet de détecter 40 % de récurrences plus précocement que l'examen clinique et nasofibroscopique probablement car les récurrences sont initialement sous muqueuses. Une imagerie de référence va permettre la comparaison lorsqu'il existe une image résiduelle sur le bilan d'évaluation post-thérapeutique. Il est ainsi indispensable de réaliser une surveillance par imageries successives, afin d'en déterminer l'évolutivité et de discuter l'opportunité d'autres investigations diagnostiques ou thérapeutiques.

Dans une étude rétrospective récente, Jung et al. [46] (niveau de preuve 4) dans une population de 520 patients présentant des tumeurs de tous stades observent 95 récurrences locales ou loco-régionales. La rentabilité des visites est de 1 récurrence observée pour 79 visites, dont 53 % sont diagnostiquées par le médecin, 25 % par le patient et 23 % par des examens d'imagerie systématiques faits chez les patients ayant eu un traitement multi modal (chirurgie et radiothérapie ou radiochimiothérapie) pour des tumeurs avancées. Dans cette étude, les patients qui ont bénéficié d'un geste chirurgical ont moins de récurrences locales. Les récurrences régionales et les métastases sont plus souvent détectées par les examens complémentaires alors que les récurrences locales le sont plus souvent par le spécialiste d'organe. Peu d'équipes font une surveillance systématique par imagerie, mais celle-ci peut se discuter :

- pour des patients pour lesquels il reste une technique curative (préservation d'organe) ;
- chez les patients dont la surveillance clinique et endoscopique est difficile (séquelles de radiothérapie, patient ayant un réflexe nauséux important ou très pusillanime).

3.1.7.2 Apport de la TEP-TDM dans la recherche de récurrences locale et ganglionnaire

De plus en plus d'équipes étudient l'intérêt de la TEP-TDM dans le suivi des cancers des VADS. Lapela [58] (niveau de preuve 2) rapporte une série de 56 patients ayant bénéficié d'une TEP (sans TDM) en moyenne 7 mois après un traitement curatif pour une suspicion clinique de récurrence tumorale. La sensibilité de la TEP a été de 95 % et la spécificité de 84 %. Les auteurs recommandent d'utiliser la TEP dans les cas difficiles où il existe une suspicion de tumeur avec biopsie négative ou lorsque le bilan n'explique pas les symptômes du patient, surtout si la TDM ou l'IRM ne sont pas contributifs. Tombu [59] (niveau de preuve 3) sur une série de 36 patients présentant un cancer des VADS traité le plus souvent par radiothérapie rapporte une plus grande sensibilité de la TEP-TDM (94 %) par rapport à la clinique et à la radiologie morphologique dans le dépistage des récurrences tumorales et des deuxièmes localisations. Il observe une moins bonne spécificité de la TEP-TDM. Dans la détection de masses ganglionnaires la TEP-TDM est en revanche peu sensible (65 %) avec un taux élevé de faux négatifs. Lawson [60] (niveau de preuve 3) sur une série prospective de 25 patients montre une sensibilité de la TEP de 94 % contre 69 % pour l'IRM et la TDM et une spécificité de 67 % contre 44 % pour l'imagerie morphologique.

Les études qui utilisent la TEP-TDM de manière systématique dans le suivi des patients montrent qu'il y a environ 30 % des patients qui ont un événement tumoral à un an de la surveillance (récurrence locale et /ou ganglionnaire avec ou sans métastases) [61] (niveau de preuve 4) [62, 63] (niveau de preuve 2). Dans une étude rétrospective portant sur 388 patients qui ont une TEP tous les 3 mois, Beswick montrent que la TEP n'a plus d'intérêt au-delà de 2 ans après la fin du traitement car 95 % des récurrences surviennent avant 24 mois [61] (niveau de preuve 4). Un nombre important de récurrences (66 %) sont diagnostiquées sur la TEP chez des patients asymptomatiques [61] (niveau de preuve 4). Dans l'étude prospective d'Abgral et al., où la TEP est faite à un an de la fin du traitement, la sensibilité est de 100 % et la spécificité de 85 % [62] (niveau de preuve 2).

Dans une étude récente de la même équipe, une TEP-TDM a été pratiquée 6 mois après la fin du traitement chez 116 patients asymptomatiques [64] (niveau de preuve 2). Il est retrouvé 19 % de récurrences, avec une sensibilité et une spécificité de 96 et 87 % et une valeur prédictive négative de 99 %. Seuls 4 patients parmi les 22 en situation de récurrence ont pu bénéficier d'un traitement de rattrapage ce qui montre l'intérêt limité de l'investigation systématique par un examen coûteux.

Dans une méta-analyse portant sur 55 études et plus de 2 355 patients, Gupta et al. montrent le caractère insuffisant de la valeur prédictive positive de la TEP-TDM (58 %). Par contre, la très bonne valeur prédictive négative de cet examen (95 %) permet de limiter les examens invasifs lorsque l'examen est négatif [65] (niveau de preuve 1).

La TEP-TDM n'est pas encore un examen de routine dans le suivi des récurrences locales et régionales des cancers des VADS. Elle est actuellement recommandée dans les cas difficiles où il existe une suspicion de tumeur avec biopsie négative ou lorsque le bilan n'explique pas les symptômes du patient, surtout si la TDM ou l'IRM ne sont pas contributives. Il doit être effectué à distance des biopsies pour éviter les faux positifs.

Seule une étude prospective, avec évaluation de la survie et étude médico-économique, permettra de préciser la place de la TEP-TDM dans le suivi des patients qui présentent un cancer des VADS. Il faut préciser quels patients doivent en bénéficier ainsi que le délai et la fréquence des examens après le traitement.

Recommandation 2

Il est recommandé de rechercher pendant les 3 premières années une récurrence loco-régionale (Accord professionnel).

3.2 Localisations métachrones dans les VADS

3.2.1 Les populations à risque de deuxième localisation

Tous les patients présentant un cancer des VADS sont généralement considérés comme ayant un risque important de deuxième cancer. La plupart des études évaluent ce risque entre 2 et 4 % par an, voire 6 % [66] (niveau de preuve 4) et ce, durant une longue période après le traitement initial (10 ans voire plus), ce qui en fait un facteur majeur du pronostic. Alors que dans les trois premières années, le risque essentiel est la récurrence locorégionale, passé ce délai, la surveillance doit se focaliser sur le dépistage d'une deuxième localisation dont le risque ne décroît pas dans le temps [47] (niveau de preuve 4). Le risque annuel de cancer métachrone est en effet de 3 à 6 %, toutes localisations confondues. Les deuxièmes localisations métachrones des VADS sont observées jusqu'à 15 ans après le traitement de la tumeur initiale (taux cumulé de 56 % à 15 ans) selon une courbe linéaire sans diminution avec le temps [47] (niveau de preuve 4). Les localisations des VADS étant accessibles à l'examen clinique, même au stade asymptomatique dans 60 % des cas pour Haas [40] (niveau de preuve 4), une surveillance prolongée à la recherche des cancers métachrones semble donc nécessaire.

Cependant, certains patients présentent des risques plus élevés dont il faudra tenir compte pour le suivi.

3.2.2 Risque lié au terrain

Le tabac et l'alcool sont des facteurs de risque importants de cancer des VADS retrouvés dans toutes les études. Schwartz et al. en 1994, sur 851 cas, démontre que le tabac et l'alcool favorisent la survenue d'un deuxième cancer [67] (niveau de preuve 2). Dans une étude, Leon retrouve aussi que, parmi les paramètres épidémiologiques, seuls les antécédents de tabagisme influent dans le risque d'apparition d'un deuxième cancer : ce risque est 1,6 fois supérieur chez les fumeurs comparé aux non-fumeurs [68] (niveau de preuve 4). Les avis sont également unanimes sur l'incidence de l'arrêt de l'intoxication du tabac et la survenue d'un deuxième cancer : Moore en 1971 a montré la diminution du risque après arrêt du tabac [69] (niveau de preuve 2) et Murakami en 1999 insiste sur l'arrêt du tabac et de l'alcool comme meilleure prévention des deuxième localisations [70] (niveau de preuve 4).

3.2.3 Risque lié à la localisation tumorale

La localisation de la tumeur initiale a une influence sur le site des deuxième localisations.

Les cancers de l'oropharynx et de la cavité buccale sont ceux pour lesquels les deuxième localisations sont les plus fréquentes Haughey en 1992 [66] (niveau de preuve 4). Grau en 1997 retrouve chez 1 355 patients un taux de deuxième localisations des VADS équivalent au taux de localisations tumorales secondaires extra-ORL (poumon + œsophage). Barbone en 1996 en retrouve un taux plus élevé lorsque la tumeur initiale se situait dans la cavité buccale [71-73] (niveau de preuve 2).

Haughey en 1992, dans une méta-analyse portant sur 3 706 patients, confirme ces résultats puisqu' il retrouve que les deuxième localisations représentent respectivement 67 %, 53 %, 43 % et 30 % des localisations métachrones de l'oropharynx, la cavité buccale, l'hypopharynx et du larynx. Ces taux sont inversés pour les deuxième cancers pulmonaires [71] (niveau de preuve 2).

3.2.4 Risque lié aux caractéristiques de la tumeur

Le stade tumoral ne semble pas avoir d'influence sur la survenue d'un deuxième cancer.

Il en est de même pour le type histologique.

Les limites d'exérèse sont un critère essentiel dans la survenue de récurrences locales. Par contre, il n'est pas prouvé qu'elles aient une incidence sur les deuxième localisations.

Le statut ganglionnaire n'apparaît pas comme un facteur déterminant.

McGarry, en 1992, dans une étude portant sur 518 patients, n'a retrouvé aucun facteur de risque de deuxième cancer lié aux caractères de la tumeur. Le seul élément significatif est le sexe, le risque étant 2 fois plus important chez l'homme [74] (niveau de preuve 4).

Le statut HPV : les patients qui présentent une tumeur oropharyngée, depuis les années 1990 et la survenue de tumeurs liées à HPV, ont moins de risque de présenter une deuxième localisation tumorale [75] (niveau de preuve 2). Deux études rétrospectives montrent que les patients porteurs d'une tumeur

oropharyngée HPV+ ont un risque significativement moins important de développer une deuxième tumeur [76, 77] (niveau de preuve 4) que les patients HPV-. Dans l'étude de Peck et al. [77] (niveau de preuve 4), aucun (0/34) des patients non-fumeurs traités pour un cancer de l'oropharynx HPV+ n'a présenté une deuxième localisation tumorale des VADS dans les 5 ans suivant le traitement de la tumeur initiale.

3.2.5 Risque lié au traitement

Dans les études prospectives comparant radiothérapie et radio-chimiothérapie concomitante après chirurgie, le taux de deuxième localisations est similaire quelles que soient les modalités de traitement [78–80] (niveau de preuve 1).

L'influence de ces traitements sera essentielle sur les possibilités thérapeutiques qui pourront être mises en œuvre pour le deuxième cancer.

Recommandation 3

Il est recommandé de rechercher pendant les 3 premières années une récurrence loco-régionale (Grade A).

La surveillance comporte des consultations systématiques avec l'éducation du patient sur les signes qui doivent provoquer une consultation anticipée (Grade A).

La surveillance doit être plus intensive chez les patients qui peuvent bénéficier d'un deuxième traitement à visée curative (Grade A).

Il n'y a pas lieu de doser en routine les marqueurs tumoraux sériques chez les patients présentant un cancer des VADS (Grade A).

Le scanner et/ou l'IRM ne sont pas systématiques mais orientés par la clinique. Pour les patients difficiles à surveiller cliniquement et chez lesquels il reste une possibilité thérapeutique à visée curative, une imagerie est souhaitable.

Le TEP-scanner n'est pas un examen de routine dans le suivi des récurrences locales et régionales des cancers des VADS. Il est recommandé dans les cas difficiles, surtout si le scanner ou l'IRM ne sont pas contributifs (Grade B).

La recherche de localisations métachrones des VADS repose sur l'examen clinique. Ce risque persiste à vie chez les patients alcoololo-tabagiques. L'imagerie et l'endoscopie sous anesthésie sont indiquées au moindre doute (Accord professionnel).

3.3 Quels patients doivent bénéficier d'un diagnostic précoce des deuxième localisations d'un cancer des VADS ?

Tous les malades à risque doivent bénéficier d'un diagnostic précoce. En effet les deuxième localisations des VADS sont les plus fréquentes (50 % des localisations métachrones dans toutes les études), les plus faciles à diagnostiquer puisqu'accessibles à l'examen clinique, et ont le meilleur pronostic : 20 % de survie contre 3 % pour l'œsophage et 2 % pour le poumon dans l'étude de Schwartz [66] (niveau de preuve 2). Seuls les malades n'ayant jamais été

fumeurs et/ou buveurs pourront être exclus de cette surveillance [67, 73, 81] (niveau de preuve 2).

Plusieurs études ont évalué l'intérêt d'une surveillance systématique des cancers des VADS en rapportant au nombre de consultations le nombre d'événements dépistés et l'impact en matière de survie. Les résultats sont discordants et les avis divergent.

- Boysen publie en 1992 les résultats d'une étude prospective sur 661 patients : 7813 consultations ont permis de dépister 220 événements (1/36) ; 39 % de ces malades étaient asymptomatiques. Pour les deuxièmes localisations (60 cas) seulement 5 (8 %) ont été dépistées lors de l'examen clinique d'une visite systématique. Le «taux de survie par consultation» s'établit de 1/89 pour le larynx à 1/160 pour le pharynx. Au vu de ces résultats, Boysen relativise l'intérêt de la surveillance systématique et insiste sur l'éducation des patients en les incitant à consulter devant tout signe anormal [39] (niveau de preuve 2).
- De Visscher, en 1994, dans son étude portant sur 428 patients ne partage pas ce point de vue. Même si le taux d'événements dépistés par consultation (1/34) est identique, il remarque que la survie après dépistage précoce d'un événement est meilleure que lorsque le patient est revenu consulter pour des symptômes [44] (niveau de preuve 4). Il juge la surveillance indispensable pour un dépistage précoce ainsi que pour le suivi psychologique.

En définitive, même si le bénéfice en matière de survie n'est pas établi, il paraît licite de proposer aux patients les plus à risque selon les critères évoqués plus haut une recherche des cancers métachrones. Ceci est d'autant plus vrai pour les deuxièmes localisations des VADS car elles sont les plus accessibles à un traitement curatif.

3.3.1 La consultation de surveillance

La consultation de surveillance permet de faire le diagnostic des tumeurs T1 ou T2 des VADS. Cependant la taille des tumeurs asymptomatiques dépistées lors des visites programmées n'est pas statistiquement plus petite que celle des tumeurs symptomatiques et la survie des patients est identique [47] (niveau de preuve 4), [43] (niveau de preuve 2).

C'est pourquoi certains auteurs comme Boysen remettent en cause l'intérêt des visites systématiques et insistent sur l'éducation des patients : savoir s'alarmer et consulter rapidement devant tout signe anormal [39] (niveau de preuve 2).

3.3.2 Apport de l'examen endoscopique dans la recherche des deuxièmes localisations des VADS

Pour la grande majorité des auteurs, la panendoscopie sous anesthésie ne fait pas partie d'un schéma de suivi systématique. Elle n'est pratiquée que lorsqu'elle est motivée par un doute diagnostique, un symptôme ou pour permettre une biopsie (consensus professionnel).

Seules 2 études préconisent des panendoscopies systématiques sans en démontrer l'efficacité et donc l'intérêt : 1/an pour Di Martino [65] (niveau de preuve 4), et même 2/an pour Narayana [81] (niveau de preuve 2).

3.3.3 Examens biologiques

Dans l'état actuel de nos connaissances, les marqueurs tumoraux sériques sont peu sensibles dans le diagnostic et le suivi des cancers des VADS.

3.3.4 Imagerie

L'imagerie doit être orientée par l'examen clinique. En effet les localisations purement muqueuses sont mal visualisées lors de la TDM et à l'IRM. La TEP-TDM a surtout un intérêt dans la recherche des récives et apparaît peu rentable dans la détection des deuxièmes cancers. En effet le nombre d'événements est rare (5 % à 6 mois et 4 % à un an) et l'examen a une sensibilité de 29 % à 3-6 mois et de 80 % à 1 an. Dans l'étude de Kim et al. qui seuls rapportent des deuxièmes cancers (métachrones), la plupart ne sont pas forcément liés au problème du tabac (cavum, thyroïde, prostate, estomac) et sont donc pour certains des découvertes fortuites. Avec une incidence annuelle des deuxièmes localisations de 4 %, cela pose le problème du coût d'un tel «dépistage» [62] (niveau de preuve 2).

4 Recherche des métastases et des localisations métachrones œsophagiennes et bronchiques

4.1 Données épidémiologiques concernant les localisations métachrones bronchopulmonaires et œsophagiennes

Une localisation néoplasique est dite métachrone d'un cancer des VADS lorsque son diagnostic est porté au moins six mois après le diagnostic de ce dernier.

En deçà, la localisation est dite synchrone [82, 83] (accord professionnel) [84].

Les patients traités pour un carcinome des VADS sont exposés à :

- une rechute locorégionale de leur maladie ;
- un second cancer.

Schématiquement, on peut distinguer 2 périodes :

- les 2 ou 3 premières années qui suivent le traitement de la première localisation où le risque de rechute locorégionale et de métastase est maximal ;
- au-delà de cette période où le risque de second cancer (cancer métachrone) est plus important. Ce second cancer peut survenir, en premier lieu, au niveau des VADS ou à distance avec 2 sites privilégiés que sont les poumons et l'œsophage [84, 85] (niveau de preuve 2).

Le risque d'un second cancer est plus important chez les patients qui poursuivent un tabagisme actif et une intoxication éthylique après traitement de la tumeur des VADS [83, 86, 87] (niveau de preuve 4), [84] (niveau de preuve 2). Même s'il est moindre, ce risque persiste après l'arrêt du tabagisme, comme en atteste la persistance en nombre élevé de lésions prénéoplasiques d'un grade élevé (dysplasie sévère dont 40 à 80 % vont évoluer vers une lésion invasive/carcinome in situ) découvertes en bronchoscopie chez les sujets sevrés de leur tabagisme [88, 89] (niveau de preuve 4), [90] (niveau de preuve 2). Ce risque ne

doit pas être pris en compte chez les patients n'ayant jamais fumé [83, 87] (niveau de preuve 4) [90] (niveau de preuve 2).

Le risque de deuxième localisation métachrone dans le suivi des cancers des VADS est bien connu [84, 85], (niveau de preuve 2) [91], (niveau de preuve 3) [83, 87, 92-97], (niveau de preuve 4) avec une fréquence annuelle de 3 à 7 %.

Il n'est pas retrouvé de corrélation entre le stade tumoral ORL initial et la fréquence de survenue d'une localisation métachrone.

La localisation initiale laryngée augmente le risque de localisation métachrone bronchopulmonaire [84] (niveau de preuve 2), [86] (niveau de preuve 4).

La localisation initiale dans la cavité buccale ou pharyngée est plus souvent associée à une localisation œsophagienne.

Le risque perdure avec le temps [86, 95, 96] (niveau de preuve 4)

L'incidence annuelle moyenne des localisations métachrones œsophagiennes est de 2,3 % (de 0,6 à 4,7 %) [98, 99] (niveau de preuve 4). Les écarts d'incidence sont le fait de la variabilité du nombre de malades suivis, du temps de suivi, et de l'inhomogénéité des facteurs de risque (localisation de la tumeur initiale).

Le risque de cancer œsophagien chez un patient traité pour un cancer des VADS est 15 à 20 fois supérieur à celui de la population générale [100, 101] (niveau de preuve 4).

Le délai d'apparition se situe entre 1 et 5 ans pour 58 % des cas, entre 6 et 10 ans pour 25 % et 17 % au-delà de 10 ans [84] (niveau de preuve 2), [86, 102] (niveau de preuve 4).

La localisation au 1/3 moyen de l'œsophage est la plus fréquente [98] (niveau de preuve 4) mais plusieurs localisations ne sont pas rares 27,3 % [103] (niveau de preuve 4).

L'âge : la prévalence entre 50 et 60 ans correspond à l'âge moyen de survenue des cancers des VADS et au temps moyen d'apparition de la localisation œsophagienne métachrone.

D'autres facteurs semblent rentrer en compte sans que leur rôle soit clairement établi :

- facteurs génétiques ;
- facteurs diététiques ;
- le sexe masculin est plus exposé que le sexe féminin [104] (accord professionnel) [90] (niveau de preuve 2).

4.2 Cancers des VADS et métastases

4.2.1 Incidence

L'incidence moyenne des métastases dans le suivi des cancers des VADS est de 11,8 % (3-20,5 %), ce qui est proche des 11 % rapportée par Merino dans la plus grosse série clinique (5019 patients) publiée à ce jour [105-108] (niveau de preuve 4) ; [109] (niveau de preuve 2) [110-112] (niveau de preuve 4). Le taux de métastases est probablement beaucoup plus important que celui observé en clinique d'après les observations faites sur les études autopsiques [113] (niveau de preuve 4).

4.2.2 Localisations et types d'atteinte

Les organes les plus fréquemment affectés sont par ordre décroissant : le poumon, le squelette osseux et le foie [105–108, 112, 114]) (niveau de preuve 4). Dans 80 % des cas, il existe un seul site métastatique : le poumon [107, 111] (niveau de preuve 4). Les localisations osseuses et hépatiques isolées sont exceptionnelles et sont dans 97 % des cas associées à des localisations pulmonaires [106, 107] (niveau de preuve 4).

4.2.3 Délai d'apparition

Quatre-vingt-cinq pour cent des métastases sont diagnostiquées dans les 2 ans qui suivent le diagnostic de la tumeur initiale. À l'exception de quelques publications, l'apparition de métastases au-delà de 3 ans est exceptionnelle [88, 105, 106, 109, 115] (niveau de preuve 4). La médiane d'apparition du premier site métastatique est de 10 mois [112, 115] (niveau de preuve 4).

La découverte d'une métastase tardive doit faire rechercher un autre cancer primitif (accord professionnel).

4.2.4 Facteurs influents dans l'apparition des métastases

Dans 50 % des cas, les métastases apparaissent alors qu'il persiste une évolution locorégionale [88, 105, 106, 113] (niveau de preuve 4). Si la localisation, la taille et le degré de différenciation histologique de la tumeur sont encore l'objet de discussions quant à leur implication dans la survenue de métastases, la quasi-totalité des auteurs s'accordent pour dire qu'il existe un rapport significatif entre le statut ganglionnaire et l'incidence des métastases [105–108, 112, 115–117] (niveau de preuve 4).

Le risque de métastases augmente [107, 117] (niveau de preuve 4) si :

- il existe plus de 3 ganglions cervicaux (N2b ou c) ;
- il existe des ganglions métastatiques bilatéraux (N2c) ;
- la taille du (ou des) ganglions est ≥ 6 cm (N3) ;
- le ou les ganglions sont bas situés dans le cou ;
- il existe une ou plusieurs ruptures capsulaires et/ou des embolies lymphatiques et périnerveux à l'analyse histologique.

Le carcinome basaloïde squameux (BSCC pour *Basaloïd squamous cell carcinoma* pour les Anglo-Saxons) est corrélé à une fréquence élevée de métastases. Elles représentent la première cause de mortalité de ce type histologique et sont responsables de 45 à 65 % des cas de décès en fonction des publications. Les deux plus grandes séries cliniques cas-témoin de carcinome basaloïde squameux publiée à ce jour sont celle de Winzenburg à propos de 40 cas [100, 101] (niveau de preuve 4) et celle de Soriano à propos de 62 patients (niveau de preuve 4).

4.2.5 Examens complémentaires adaptés au diagnostic

La radiographie pulmonaire reste l'examen le plus demandé pour la recherche de métastases pulmonaires. Sa sensibilité oscille entre 20 et 50 % et sa spécificité entre 90 et 98 % en fonction des publications [89, 106, 107] (niveau de preuve 4). Elle est source de nombreux faux négatifs ; ceci tient au fait que les lésions pulmonaires métastatiques sont, pour l'essentiel, périphériques, localisation où la radiographie pulmonaire est la moins performante. La TDM thoracique est un

examen sensible, mais sa spécificité est faible, de l'ordre de 30 % [89, 115, 116, 118] (niveau de preuve 4). De nombreuses images nodulaires sont détectées par la TDM ; pour autant il ne s'agit pas toujours de lésions malignes. Elles peuvent correspondre, par exemple, à des foyers infectieux tout particulièrement s'il existe des troubles de la déglutition. La TEP-TDM peut préciser si un nodule est «métaboliquement actif» ce qui, remis dans son contexte, peut être contributif au diagnostic de métastase [110] (niveau de preuve 4). Toutefois cet examen ne permet pas la distinction entre une métastase et un foyer infectieux, les 2 pathologies étant à l'origine d'une hyperfixation du traceur. Néanmoins il s'agit d'un examen très performant dans la recherche de localisations secondaires, où qu'elles soient situées, avec une sensibilité de 91 % et une spécificité de 93 % [110] (niveau de preuve 4).

Les nodules isolés infracentrimétriques lors de la TDM peuvent faire l'objet d'une surveillance scanographique (TDM à 3 mois). En cas d'évolutivité ou pour un nodule supracentimétrique, une TEP-TDM, une ponction sous TDM voir une exploration chirurgicale pourront être proposées.

La recherche des métastases osseuses ne sera effectuée qu'en cas de douleurs ou d'hypercalcémie. Les examens de base sont la radiographie standard et la TDM, voire l'IRM. Une scintigraphie osseuse sera demandée devant une hypercalcémie isolée. Le risque de compression nerveuse (rachis) doit conduire à un avis spécialisé urgent (orthopédiste ou neurochirurgien), dans le but d'une décompression.

Pour la recherche des métastases hépatiques, les examens ne seront nécessaires qu'en cas de signes cliniques (hépatalgies, hépatomégalie). L'échographie reste le premier examen qui sera complétée en cas de besoin par une TDM [103] (accord professionnel).

Les examens biologiques hépatiques (TGO, TGP, PA, gamma GT, LDH, bilirubine) et le dosage des phosphatases alcalines pour le dépistage respectif des métastases hépatiques et osseuses n'ont aucun intérêt car trop peu sensibles et non spécifiques [106, 107] (niveau de preuve 4).

La présence de métastases pulmonaires ne doit pas conduire à la recherche systématique de métastases osseuses et/ou hépatiques, cette recherche est dictée par la clinique.

4.2.6 Traitement et pronostic

Le pronostic vital est très mauvais en cas de survenue d'une ou plusieurs métastases dans l'évolution des cancers des VADS. Le pronostic est indépendant du site métastatique [108] (niveau de preuve 4). La médiane de survie est de 4,5 mois (1-30). 85 % des patients sont décédés à 1 an et la totalité à 3 ans en cas de métastases multiples [108, 111] (niveau de preuve 4). Pour ces patients, il n'existe pas de traitement curatif [115] (niveau de preuve 4). Seuls les patients ayant une métastase pulmonaire unique peuvent bénéficier d'un traitement curatif.

4.2.7 Conclusion

Seule une métastase pulmonaire unique peut permettre parfois une survie prolongée et justifier une prise en charge à but curatif. La survenue de plusieurs métastases dans l'évolution d'un cancer des VADS signe un pronostic sombre

puisqu'il n'existe pas à ce jour de traitement curatif. On peut donc légitimement se poser la question de l'intérêt du dépistage de ces métastases. Ferlito et al. pensent, au contraire, que la recherche des métastases dans le suivi d'un patient traité pour un carcinome des VADS est obligatoire pour deux raisons [115] (niveau de preuve 4). La première est l'obligation d'informer le patient et sa famille du degré d'évolution de sa maladie. La seconde est d'avoir une meilleure anticipation sur :

- les complications médicales que peuvent occasionner certaines métastases (compression, fractures en cas de métastases osseuses);
- les conséquences familiales et sociales que représente une fin de vie proche. Le but est d'apporter au patient, non pas un traitement curatif, mais un meilleur «confort de fin de vie» physique, moral et social.

On peut ajouter un troisième objectif qui est de limiter les investigations concernant le suivi du cancer initial, tant pour le confort du patient que pour des raisons économiques (accord professionnel).

4.3 Cancers des VADS et localisations métachrones broncho-pulmonaires

Trois types histologiques sont retrouvés par ordre décroissant de fréquence : carcinome épidermoïde, adénocarcinome et carcinome à petites cellules [119] (niveau de preuve 4). Les carcinomes épidermoïdes représentant 50 % à 65 % des cancers pulmonaires métachrones chez l'homme et 20 à 25 % chez la femme [120] (niveau de preuve 4), [87] (niveau de preuve 4). Les adénocarcinomes sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme [121] (niveau de preuve 4).

Plus de 95 % des cancers pulmonaires sont découverts alors qu'il n'existe aucun signe clinique [85] (niveau de preuve 2). On notera que ce sont les cancers épidermoïdes qui sont le plus souvent symptomatiques compte tenu de leur localisation anatomique (centrale, para hilare, gros axes bronchiques) [120] (niveau de preuve 4). Ceci souligne donc l'importance des examens paracliniques dans le dépistage de ces cancers.

4.3.1 Place des marqueurs biologiques

Il n'existe pas de marqueurs biologiques validés dans le dépistage des cancers broncho-pulmonaires [122] (niveau de preuve 2).

4.3.2 Place de la cytologie

Le dépistage du cancer broncho-pulmonaire par cytologie de l'expectoration dans une population à risque est considéré comme sans intérêt dans la littérature (Frost et al. 1984 [122, 123]) (niveau de preuve 2) [124] (niveau de preuve 3).

4.3.3 Place de la radiographie pulmonaire

La radiographie pulmonaire est un examen de routine dans le suivi des cancers des VADS. Une enquête américaine auprès de 290 chirurgiens VADS américains [103] (niveau de preuve 4), a révélé que 60 % en pratiquaient 1/an, 25 % tous les 6 mois et 14 % jamais.

Dans une population à risque, l'utilité de la radiographie de thorax pour le dépistage des cancers broncho-pulmonaires a fait l'objet de nombreuses études [125–130] (niveau de preuve 4), y compris 2 études randomisées prospectives de niveau de preuve 2 [122, 130], (niveau de preuve 2). Ces études montrent que le dépistage radiologique accroît le nombre de stades précoces, l'opérabilité et la survie globale. Mais il s'agit d'un gain de survie lié à l'avance au diagnostic et à la découverte de lésions lentement évolutives car aucune étude n'a montré la diminution de la mortalité spécifique par cancer du poumon.

Au vu de ces études il est admis que le dépistage du cancer bronchique par radiographie du thorax dans une population à risque est sans utilité [123, 124] (niveau de preuve 3), [122] (niveau de preuve 2).

Pour le suivi des cancers des VADS :

- quatre études [96, 120, 131, 132] (niveau de preuve 4) et une étude [133] (niveau de preuve 2), portent sur le suivi de patients traités de cancer des VADS par radiographie de thorax. Aucune de ces études ne montre d'amélioration de la survie chez les patients ainsi dépistés de second cancer broncho-pulmonaire ;
- le suivi des cancers des VADS par radiographie pulmonaire systématique et répétée n'a pas fait la preuve de son utilité.

4.3.4 Place de la TDM (actualisation 2015)

La TDM pour le dépistage des cancers broncho-pulmonaires des patients à risque apparaît comme un examen très sensible mais peu spécifique. Il permet le diagnostic à un stade plus précoce, il augmente le taux d'opérabilité et la survie des sujets dépistés de cancer broncho-pulmonaire (augmentation de 20 % à 5 ans) [134–136] (niveau de preuve 4). Dans deux études [137, 138] (niveau de preuve 2) la prévalence du cancer broncho-pulmonaire dépisté passe de 0,7 % pour la radio de thorax à 2,7 % pour la TDM thoracique hélicoïdale «low dose».

En 2011, un essai randomisé portant sur 53 454 fumeurs âgés de 55 à 74 ans avec un tabagisme supérieur à 30 paquets-années a comparé le dépistage annuel pendant 3 ans du cancer broncho-pulmonaire soit par radiographie thoracique soit par TDM thoracique faible dose non injecté [139, 140] (niveau de preuve 1). Dans cette étude, il existe une réduction significative de la mortalité par cancer broncho-pulmonaire de 20 % (IC 95 % : 6,86-26,7 ; p = 0,004) et de la mortalité globale de 6,7 % (IC 95 % : 1,2-13,6 ; p = 0,020) chez les patients dépistés par TDM faible dose. Il s'agit de la première étude ayant montré un impact en matière de survie du dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez des patients à risque.

En 2014, une méta-analyse regroupant 9 études randomisées entre radio pulmonaire et TDM thoracique et 2 autres études de moindre puissance ont confirmé ces résultats [139–141] (niveau de preuve 1).

Ces résultats ont conduit plusieurs sociétés savantes internationales à recommander le dépistage individuel du cancer broncho-pulmonaire chez les sujets à risque parallèlement aux campagnes d'aide au sevrage tabagique [142–150] (niveau de preuve 1).

Toutes les publications concernant le dépistage du cancer broncho-pulmonaire par TDM faible dose relatent des faux positifs par découverte de nodules non cancéreux. Devant la découverte sur la TDM thoracique d'un nodule, en se basant sur les recommandations de l'intergroupe francophone de cancérologie thoracique,

la société d'imagerie thoracique et le groupe d'oncologie de langue française [151] le groupe de travail propose l'attitude présentée dans les deux figures suivantes (fig. 1 et fig. 2).

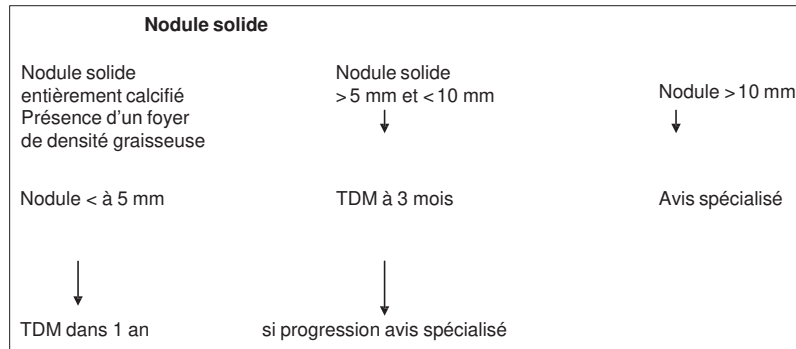


Fig. 1 : Schéma de décision pour un nodule pulmonaire solide vu à la TDM.

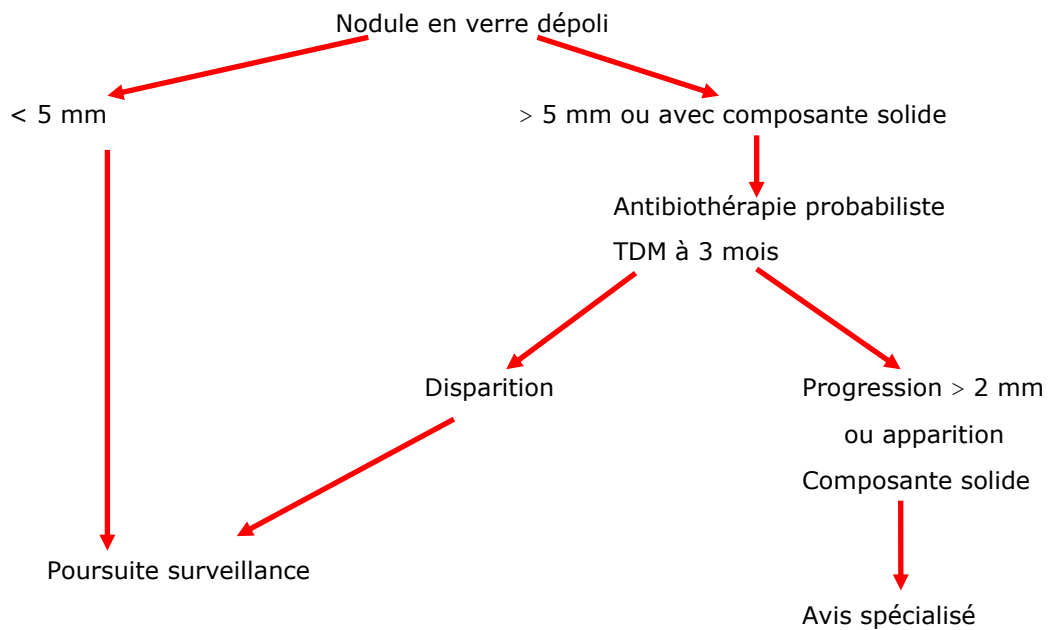


Fig. 2 : Schéma de décision pour un nodule pulmonaire dépoli vu à la TDM.

4.3.5 Place de la fibroscopie avec autofluorescence

Le dépistage et la prise en charge de lésions prénéoplasiques des bronches par fibroscopie en autofluorescence fait l'objet de plusieurs études chez des sujets à risque [152–155]. Ces études de niveau de preuve 3 sont discordantes dans leurs résultats. L'autofluorescence permet une meilleure détection et un suivi de ces lésions prénéoplasiques ou in situ. Le retentissement sur la mortalité spécifique n'est pas connu. La faible accessibilité à cet examen et les résultats actuels doivent faire réserver cette technique à des protocoles contrôlés d'évaluation.

Recommandation 4

Il est recommandé chez les patients fumeurs (ou n'ayant pas arrêté leur intoxication depuis au moins 15 ans) de pratiquer tous les ans une TDM thoracique si possible faible dose sans injection de produit de contraste (Grade A).

Il est recommandé de rechercher pendant les 3 premières années une récurrence loco-régionale (Grade A).

4.4 Localisations métachrones œsophagiennes

Leur gravité est essentiellement due à un diagnostic souvent tardif [83] (niveau de preuve 4) d'où l'intérêt théorique d'un dépistage précoce, si possible à un stade asymptomatique [109] (niveau de preuve 2), [84, 100] (niveau de preuve 4) car des solutions thérapeutiques curatives peu invasives peuvent être envisagées (photothérapie, laser CO₂, résection endoscopique) [110] (niveau de preuve 4).

4.4.1 Les arguments cliniques

Les signes cliniques lorsqu'ils sont présents traduisent déjà un stade évolutif relativement avancé, d'où l'importance de l'information du malade sur les signes d'alarme [109] (niveau de preuve 2).

La dysphagie est le premier symptôme. Elle se résume souvent à une simple sensation d'accrochage alimentaire. Elle peut être associée à des douleurs thoraciques.

La modification d'une voix œsophagienne efficace doit être aussi signalée (accord professionnel).

4.4.2 Les moyens du diagnostic

L'imagerie : le transit baryté avec ou sans radiocinéma [156] (niveau de preuve 4), [157] (accord professionnel) n'a plus sa place dans le diagnostic précoce.

La TDM et l'IRM ne sont utiles que dans le cadre d'un bilan préthérapeutique et non diagnostique.

La cytologie abrasive de l'œsophage [98, 158] (niveau de preuve 4) est largement employée comme dépistage par certaines équipes (notamment dans certaines provinces chinoises, d'Iran ou d'Afrique du Sud).

Actuellement cette méthode ne peut être recommandée que dans le cadre d'études cliniques prospectives contrôlées.

La fibroscopie dans la littérature [98, 100, 159] (niveau de preuve 4) est :

- d'emblée indiquée lorsqu'il existe des signes d'appel ;
- proposée secondairement pour compléter une cytologie œsophagienne positive ou douteuse dans le cadre de programmes de dépistage organisés ;
- effectuée de principe dans le cadre de la surveillance programmée pour certaines équipes.

L'endoscopie au tube souple conventionnelle est insuffisante pour diagnostiquer des lésions cancéreuses superficielles chez des patients asymptomatiques [160] (niveau de preuve 2). Les vidéo endoscopes ont donné un nouvel essor à la chromo endoscopie. Elle augmente le rendement du diagnostic endoscopique en aidant à la détection de lésions superficielles.

Plusieurs colorants sont disponibles :

Le bleu de méthylène et l'indigo carmin sont plus utilisés pour le dépistage de métaplasies intestinales et de dysplasies de haut grade chez des patients présentant un endobrachyœsophage.

Le bleu de toluidine a été détrôné par le Lugol.

La coloration au Lugol 2 % permet sur une muqueuse œsophagienne uniformément colorée en brun vert d'isoler des îlots muqueux blancs jaunâtres anormaux et ainsi de cibler les biopsies [161] (niveau de preuve 3). C'est un examen de haute sensibilité (96 %) mais de peu de spécificité (63 %), le Lugol ne colorant pas en outre la muqueuse glandulaire, les érosions et inflammations, la leucokératose. En 2006, Dubuc et al. [160] (niveau de preuve 2) ont rapporté les résultats d'une étude prospective multicentrique française évaluant l'intérêt d'un dépistage systématique des lésions néoplasiques et prénéoplasiques de l'œsophage chez des patients considérés à risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage mais asymptomatiques au moment de l'examen endoscopique. La fibroscopie œsophagienne était pratiquée le plus souvent sous anesthésie locale avec prémédication, d'abord en lumière blanche, puis en lumière polarisée 2 à 5 minutes après vaporisation de 10 à 20 mL de Lugol à 2 %. Entre septembre 2000 et juin 2003, 1095 patients ont été inclus dont 393 regroupait les patients déjà traités pour un cancer des VADS ou un carcinome épidermoïde bronchique, Le taux d'incidence de cancer de l'œsophage atteignait 5,4 %.

En 2013, Su et al. [162] (niveau de preuve 4) ont rapporté les résultats d'une étude rétrospective portant sur 3 053 patients suivis pour cancer des VADS. Les patients qui avaient bénéficié d'un dépistage systématique de cancer de l'œsophage présentaient un taux significativement plus élevé de cancer œsophagien que ceux n'ayant eu un diagnostic qu'en cas de symptomatologie sans dépistage systématique (4,5 %/3 % $p = 0,4$). De plus, chez les patients diagnostiqués par une endoscopie systématique, les stades précoces étaient plus fréquents de façon significative (41 %/20 %, $p = 0,2$) l'utilisation plus récente de la NBI (narrow band imaging) augmenterait la sensibilité de la fibroscopie œsophagienne.

Dans une étude publiée en 2009, Kuraoka K et al. [163] (niveau de preuve 2) ont comparé la performance du Lugol et de la NBI pour la détection de lésions malignes de l'œsophage dans une population de 49 patients à risque de cancer de

l'œsophage (intoxication alcoolique chronique, antécédent de cancer des VADS). L'examen NBI était réalisé avant la vaporisation du Lugol à 1,5 %. Les résultats étaient les suivants : 1) 118 lésions muqueuses suspectes diagnostiquées dont 5 à type de carcinome épidermoïde ; 2) tous les carcinomes étaient positifs en NBI et iodo-négatifs au Lugol ; 3) toutes les lésions iodo-négatives au Lugol n'étaient pas un carcinome. Si la sensibilité était de 100 % pour le NBI et le Lugol, la spécificité du NBI était de 59 % pour une spécificité de 4,4 % pour le Lugol.

En 2010, Lee CT et al. [164] (niveau de preuve 2) ont évalués l'intérêt du NBI lors de la fibroscopie œsophagienne pratiquée cette fois ci dans une population de 69 patients traités pour un carcinome épidermoïde des VADS. Tous les patients bénéficiaient d'un examen en lumière blanche puis d'un examen en NBI. Vingt et une lésions néoplasiques œsophagiennes (30,4 %) ont été diagnostiquées, avec 57,1 % de lésions multiples et 47,6 % de lésions de stade précoce. Le NBI était supérieur à la lumière blanche pour la détection de ces lésions : 35 lésions diagnostiquées chez 21 patients (dont 13 lésions dysplasiques) pour le NBI contre 22 lésions diagnostiquées chez 18 patients (dont 3 lésions dysplasiques) pour la lumière blanche. Les sensibilités pour l'examen en lumière blanche et en NBI étaient respectivement de 62,9 % et 100 %.

4.4.3 En conclusion

L'amélioration de la survie des patients est directement liée au stade évolutif de la tumeur métachrone œsophagienne. Le seul examen qui serait susceptible d'améliorer la survie des patients est l'endoscopie avec coloration. Elle permet de détecter des lésions à un stade précoce. Les techniques nouvelles, comme le NBI, ne sont pas utilisables actuellement en routine. Elles ne sont accessibles que dans le cadre d'études prospectives contrôlées.

Il n'existe pas dans la littérature d'études ayant montré un gain de survie chez les patients traités pour un cancer des VADS et ayant bénéficié d'un dépistage systématique des cancers de l'œsophage par fibroscopie avec coloration au Lugol. On ne peut donc pas, compte tenu de la lourdeur de l'examen et du mauvais pronostic du cancer œsophagien, considérer la fibroscopie comme un standard mais comme un examen optionnel.

Des essais prospectifs randomisés de grande envergure seraient nécessaires pour en évaluer l'intérêt et doivent être encouragés.

En cas de réalisation d'une endoscopie des VADS sous anesthésie générale, on peut pratiquer dans le même temps un examen œsophagien (fibroscopie ou œsophagoscopie) (accord professionnel).

Recommandation 5

Il est recommandé de ne pas faire de dosage de marqueurs biologiques pour la recherche de métastases (Grade A).

Il est recommandé de ne rechercher des métastases osseuses et hépatiques qu'en présence de signes d'appel cliniques (Accord professionnel).

Il est recommandé en cas de découverte de métastase(s) tardive(s) (au-delà de trois ans), sans récurrence locale de rechercher un autre cancer primitif. (Accord professionnel).

Pour la recherche des localisations métachrones bronchiques et œsophagiennes :

- Il est recommandé de ne pas faire de dosage de marqueurs biologiques à la recherche de cancer broncho-pulmonaire ou œsophagien métachrone (Grade A).
- Il est recommandé d'informer le patient du risque de deuxième localisation pulmonaire et œsophagienne et des symptômes d'alerte (Accord professionnel).
- Il est recommandé de pratiquer une TDM thoracique annuelle, si possible faible dose sans injection de produit de contraste pour les patients n'ayant pas arrêté l'intoxication tabagique depuis au moins 15 ans (Grade A) actualisation 2015.

Cet examen permettra aussi de diagnostiquer des métastases thoraciques. En cas de nécessité d'exploration cervicale par TDM ces 2 examens pourront être couplés mais avec injection de produit de contraste (Accord professionnel).

La réalisation systématique d'une endoscopie au tube souple de l'œsophage ne peut-être qu'optionnelle, à la fréquence d'une tous les deux ans. Elle doit dans ce cas s'accompagner de coloration au Lugol (Accord professionnel).

5 Objectifs non carcinologiques de la surveillance

L'évaluation non carcinologique de la surveillance des patients traités d'un carcinome épidermoïde des VADS comprend l'analyse des fonctions physiologiques de respiration, de déglutition, de phonation et des modifications morphologiques neuro-musculaires et esthétiques.

Les modifications engendrées par les différents traitements sont importantes et altèrent durablement la qualité de vie des patients.

À côté de l'aspect réaliste lié à la rentabilité de la recherche d'une récurrence, d'une métastase ou d'une deuxième localisation, le maintien d'une surveillance a aussi d'autres dimensions :

- apporter un support psychologique nécessaire au patient après un traitement majeur voire invasif ;
- juger de l'appréciation de l'intégration sociale ou professionnelle et de la recherche de l'abstinence addictive ;
- assurer le suivi lié au terrain socio-économique défavorisé et à l'intoxication alcool-tabagique ;
- une surveillance régulière permet par conséquent de ne pas perdre de vue ces patients souvent sous-médicalisés.

5.1 Appréciation et prise en charge des séquelles

5.1.1 Les douleurs après traitement des cancers des VADS

Les douleurs chroniques après traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures peuvent survenir tant après un geste chirurgical qu'après radiothérapie ou même après une chimiothérapie. La prise en charge de ces douleurs est traitée dans la recommandation 2014 de la SFORL : «Prise en charge des douleurs somatiques induites par les traitements des cancers des VADS» <http://www.orlfrance.org/download.php?id=284>.

5.1.2 Respiration, phonation, déglutition

La prise en charge de ces séquelles est traitée dans le chapitre 3 du Rapport 2013 de la SFORL «Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL : prise en charge et prévention» F. Chabolle, Elsevier Masson, 2013.

5.1.3 Les sténoses carotidiennes post-radiothérapie

Il existe un risque accru de sténose carotidienne chez les patients irradiés [165, 166] (niveau de preuve 3), [167] (niveau de preuve 3), [168] (niveau de preuve 2).

Les sténoses supérieures à 50 % sont observées chez environ 40 % des malades ; les sténoses supérieures à 70 % chez 22 à 25 % des malades ; les sténoses complètes chez 4 à 15 % selon les études [165, 169] (niveau de preuve 4).

Elles sont particulières par leur topographie (carotide primitive) et la bilatéralité des lésions.

Le délai d'apparition est variable de quelques mois à plus de 20 ans [167] (niveau de preuve 3), [69] (niveau de preuve 4) [170] (niveau de preuve 2) dans une étude prospective de surveillance systématique par doppler chez des patients irradiés en unilatéral a été observé un taux de sténoses significativement augmenté du côté irradié avec un p à 0,03 entre 10 et 15 ans et un p à 0,03 au-delà de 15 ans après la radiothérapie.

La mesure de l'épaisseur de l'intima qui est un marqueur précoce d'athérosclérose et de risque d'AVC est significativement augmentée après radiothérapie des carotides [168] (niveau de preuve 2).

Le taux des AVC est multiplié par un facteur qui varie de 2 à 5,6 selon les études après RTE [171, 172] (niveau de preuve 3), [173] (niveau de preuve 3), [168] (niveau de preuve 2), [174] (niveau de preuve 4).

Dans les études rétrospectives, les malades n'ont pas eu de contrôle avant la radiothérapie. Les irradiations ont été réalisées souvent avec des techniques anciennes, les délais de surveillance sont variables et ces patients, fumeurs la plupart du temps, ont des facteurs de risque vasculaires associés. Cependant, les études prospectives récentes 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'antécédents d'irradiation. Les nouvelles techniques d'irradiation n'autorisent pas la protection des carotides s'il existe un risque ganglionnaire, la priorité étant donnée au contrôle des aires ganglionnaires.

Recommandation 6

Il est recommandé de pratiquer un suivi par Echodoppler carotidien chez les patients irradiés au moindre signe clinique (Grade B).

5.1.4 Hypothyroïdies post-traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

Dans la littérature, après traitement chirurgical des carcinomes de la tête et du cou, l'hypothyroïdie est observée dans 10 à 80 % en fonction du geste sur la thyroïde, elle est retrouvée dans 15 à 30 % en cas d'irradiation seule, et dans 40 à 60 % en cas d'association chirurgie et radiothérapie.

La fréquence de la survenue d'une hypothyroïdie a été notée après radiothérapie dans le cadre de la maladie de Hodgkin. Le rôle de la dose a été mis en évidence.

On observe 40 % d'hypothyroïdie sur un délai de 20 ans après 30 à 45 Gy et 12 à 27 % après une dose inférieure à 30 Gy [175] (niveau de preuve 3) [176] (accord professionnel).

Pour ces auteurs les traitements combinés : chimiothérapie puis radiothérapie augmentent le risque d'hypothyroïdie.

Les patients traités pour un carcinome épidermoïde de la tête et du cou reçoivent des doses supérieures à 45 Gy et de plus en plus des traitements combinés et sont donc plus exposés à un risque d'hypothyroïdie.

L'hypothyroïdie est définie biologiquement par une élévation de la TSH au-delà de 5 mU/L. En cas d'irradiation de la base du crâne (nasopharynx) un dosage de T4 est utile car il existe des hypothyroïdies à TSH normale en raison du retentissement de l'irradiation hypothalamo-hypophysaire [177] (niveau de preuve 4).

Le but est de déterminer la nature, le rythme et la durée de la surveillance de la fonction thyroïdienne.

5.1.4.1 Hypothyroïdie après traitement chirurgical

Dans la littérature, la fréquence de l'hypothyroïdie après chirurgie plus ou moins radiothérapie dépend du délai de surveillance et du geste chirurgical ou non sur la thyroïde.

Sinard (2000) [178] (niveau de preuve 2) a observé un taux de 61 % après laryngectomie totale avec lobectomie et radiothérapie et un taux de 12 % après chirurgie non laryngée et radiothérapie. Dans cette étude, le délai de surveillance n'est que de 3 ans et le délai moyen de détection de l'hypothyroïdie est de 8,2 mois.

Gal en 2000 [179] (niveau de preuve 4) a analysé les facteurs d'hypothyroïdie après laryngectomie.

Trente-huit pour cent des 136 laryngectomisés étudiés ont présenté une hypothyroïdie essentiellement dans les 14 mois, mais des cas ont été notés jusqu'à 6 ans après. Les facteurs favorisants, selon le modèle de Cox sont : le

sexe féminin, la radiothérapie pré ou postopératoire, l'existence d'adénopathies et de fistules postopératoires.

Léon en 2002 [180] (niveau de preuve 3) dans une étude prospective de cohorte de 182 patients ayant eu une laryngectomie totale a observé 52 % d'hypothyroïdie. Les facteurs favorisants, observés en analyse multivariée, sont l'hémithyroïdectomie et la radiothérapie. Il y a 2 fois plus d'hypothyroïdie après hémithyroïdectomie. On peut critiquer le fait que le dosage de TSH avant traitement n'est pas spécifié et qu'il n'y a pas de données sur le délai d'apparition.

5.1.4.2 Hypothyroïdie après radiothérapie

Dans une étude prospective Colevas [181] (niveau de preuve 3) en 2001 a analysé l'incidence de l'hypothyroïdie après traitement conservateur chimiothérapie d'induction puis radiothérapie. Avec un suivi médian de 34 mois, il a noté 14 % d'hypothyroïdie à 6 mois, 27 % à 1 an, 45 % à 2 ans, 50 % à 5 ans. Le taux est significativement augmenté chez les patients de plus de 60 ans.

Pour Tell en 2004 [182] (niveau de preuve 2) dans une étude prospective, le délai médian de survenue est de 1,8 an avec des extrêmes de 3 mois à 8 ans.

Mercado [183] (niveau de preuve 4) en 2001 a mis en évidence 48 % d'hypothyroïdie à 5 ans et 67 % à 8 ans chez 155 malades traités soit par radiothérapie exclusive, soit par chimio-radiothérapie. Il n'y a pas de différence de fréquence entre les patients traités par radiothérapie et ceux traités par association chimiothérapie et radiothérapie.

Les nouvelles techniques ne permettent pas toujours de préserver la thyroïde [184] (niveau de preuve 4) et il est nécessaire de contrôler la TSH même en cas d'irradiation en modulation d'intensité.

5.2 Conclusion

L'incidence de l'hypothyroïdie après traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou est d'autant plus importante que les traitements sont combinés. Les malades laryngectomisés avec lobo-isthmectomie et radiothérapie sont particulièrement exposés (50 à 60 %).

L'hypothyroïdie doit être détectée au stade biologique (TSH supérieure à 5 mU/L). Un dosage de T4 est nécessaire en cas d'irradiation de l'axe hypothalamo hypophysaire.

L'hypothyroïdie survient surtout dans les deux premières années mais également à plus long terme, jusqu'à 8 ans après le traitement. On souligne l'intérêt de l'information du médecin traitant pour le dépistage et le traitement d'une hypothyroïdie iatrogène.

Recommandation 7

Il est recommandé de pratiquer un dosage de TSH tous les 6 mois pendant les deux premières années, puis tous les ans (Grade B).

5.2.1 État dentaire, salive

Chez les patients irradiés, les effets tardifs suivants peuvent être observés : hyposialie, altérations dentaires et gingivales, fibrose cervicale. Ils peuvent engendrer des difficultés de mastication et de nutrition, et avoir un impact sur la qualité de vie.

5.2.1.1 Hyposialie

Elle est bien analysée dans l'article de Vissink en 2003 [185] (niveau de preuve 4).

Il y a non seulement une réduction de la quantité de salive mais également une modification de sa composition. Elle devient plus épaisse. Son pH est abaissé et sa capacité de tampon est réduite. Il y a une réduction du taux de bicarbonates, et un déficit en immunoglobulines. Il en résulte une augmentation des surinfections, à streptocoques et *Candida* en particulier, et une augmentation des caries. Ceci se voit de la même manière dans le cadre d'hyposialies d'autres causes. L'hyposialie est surtout importante dans les 3 premiers mois suivants la radiothérapie.

Elle a d'autres conséquences : difficultés pour manger, mastiquer et parler.

Elle peut entraîner une intolérance aux prothèses dentaires. La muqueuse qui n'est plus lubrifiée peut être traumatisée par les prothèses. La nuit, l'inconfort est souvent plus marqué, les patients doivent se lever pour boire.

L'altération de la muqueuse, la sécheresse de la bouche, la modification du goût, les caries sont sources de difficultés d'alimentation. Les malades mangent moins, mixé, plus sucré et ceci favorise encore les caries. L'apport calorique des malades ayant une hyposialie post-radique se trouve en général réduit de 300 kcal par jour.

L'hyposialie est corrélée au volume de glandes salivaires, principales ou accessoires, irradiées et à la dose délivrée [186] (niveau de preuve 4). Des études relient actuellement la réduction salivaire avec les histogrammes dose-volume de la parotide. Dans l'analyse de Nutting [187] (niveau de preuve 2), le flux salivaire non stimulé est conservé quand la dose moyenne parotidienne est inférieure à 24 Gy. Le flux stimulé est conservé quand la dose moyenne est inférieure à 26 Gy. Au-delà de ces doses, le flux salivaire est réduit, et la réduction est irréversible. Il définit l'hyposialie comme complication majeure quand le flux salivaire après traitement est inférieur à 25 % du flux initial. Il a établi une relation entre la dose moyenne et la probabilité de xérostomie. Il a déterminé la dose responsable de 50 % d'hyposialie sévère si elle est délivrée aux glandes parotides uniformément : 28,4 Gy.

L'irradiation en modulation d'intensité permet d'imposer des contraintes de dose sur les parotides. Avec cette technique la réduction salivaire est transitoire, les avantages dosimétriques sont confirmés par le bénéfice en récupération salivaire dans des études de phase III : Nutting 2011 [187] (niveau de preuve 2), Pow2006 [188] (niveau de preuve 2), Gupta 2012 [189] (niveau de preuve 2), Peng 2012 [190] (niveau de preuve 2), Marta [191] (niveau de preuve 1).

Il n'y a pas de traitement efficace de l'hyposialie [185] (niveau de preuve 4) d'où l'importance de sa prévention qui repose sur la dosimétrie conformationnelle tridimensionnelle épargnant une ou les deux parotides, On en est souvent réduit à

des traitements palliatifs de la xérostomie : bonne hygiène dentaire, prophylaxie fluorée. La prophylaxie fluorée est essentielle : application de fluor quotidienne par l'intermédiaire de gouttières confectionnées sur mesure par le dentiste [192] (accord professionnel). L'éducation du patient est importante car la compliance est souvent difficile à obtenir.

La stimulation des glandes salivaires résiduelles par des sialagogues (sulfarlem) a une efficacité discutable. La pilocarpine améliore la situation dans 50 % des cas Jensen 2010 [193] (niveau de preuve 4), mais les effets secondaires para-symphomimétiques en limite l'utilisation Davies 2010 [194] (niveau de preuve 2).

Une amélioration symptomatique de la sécheresse peut être obtenue par des stimulants : substances acides, substances amères ; par contre les substances sucrées peuvent exacerber la sensation de sécheresse. Le chewing-gum stimule le goût. Les chewing-gums non sucrés sont recommandés.

Une humidification locale doit être recommandée et l'intérêt des bains de bouche médicamenteux est discutable (sélection de germes, mycoses) en dehors de certaines indications. Le succès des substituts salivaires est très variable selon les patients.

5.2.1.2 Altérations dentaires et parodontales

Les altérations dentaires ont également été décrites par Vissink [195] (niveau de preuve 4).

Elles sont la conséquence de l'hyposialie, et surviennent même si la cavité buccale n'a pas été irradiée. Un mauvais état dentaire avant la radiothérapie accroît le risque de complications.

Les caries en post-radiothérapie sont rapidement destructrices. Elles peuvent apparaître rapidement : dès 3 mois après la radiothérapie. Elles provoquent rarement des douleurs aiguës. Elles peuvent entourer complètement la dent et entraîner une amputation complète de la couronne, s'étendre sur toute la surface d'une molaire qui va changer de couleur (coloration brune) et se casser. Elles peuvent être à l'origine d'une destruction de l'émail et de la dentine coronaire. Elles touchent les surfaces dentaires habituellement épargnées par les caries. Elles atteignent les dents de la mandibule antérieure qui sont habituellement épargnées par les caries.

La réduction de la salive provoque une accumulation de plaque dentaire acide et une décalcification rapide de l'émail.

Les altérations parodontales sont moins rapides que le développement des caries.

Elles prédisposent à des infections. Elles peuvent aboutir à une perte de la dent, voire à une ostéoradionécrose, d'où l'importance du suivi. Randall en 2004 [196] (accord professionnel) décrit des dégénérescences parodontales avasculaires pouvant survenir 2 à 3 ans après la radiothérapie, même en cas de bonne hygiène dentaire. Il insiste sur la nécessité d'une surveillance clinique régulière. Il ne préconise pas de radiographies systématiques mais à la demande en fonction de l'état clinique. Page [197] (niveau de preuve 4) souligne l'intérêt du diagnostic précoce des altérations parodontales pour éviter les détériorations extensives. Il précise que les facteurs favorisants sont le tabac, l'âge, le diabète, l'ostéoporose, l'infection HIV, les drogues immunosuppressives, les infections, la mauvaise hygiène dentaire.

Le groupe du GORTEC a publié une évaluation prospective de la toxicité tardive à 5 ans d'un protocole de phase III randomisant pour des carcinomes de l'oropharynx une radiothérapie classique à une association de la même radiothérapie avec du 5FU et du carboplatine en concomitant. Il y a dans le groupe chimio-radiothérapie une augmentation significative des complications dentaires [198] (niveau de preuve 2). L'ostéoradionécrose est plus fréquente au niveau de la mandibule qu'au niveau du maxillaire. Elle peut s'accompagner de fistule, séquestre et de fracture spontanée.

L'ostéoradionécrose peut survenir tardivement après le traitement : 8 à 10 ans après, voire plus.

Sa survenue est favorisée par : les extractions avant radiothérapie sans délai de cicatrisation suffisant, un traumatisme, des extractions après la radiothérapie sans précaution, une mauvaise hygiène dentaire, le non traitement d'infections parodontales, des prothèses traumatisantes [195] (niveau de preuve 4).

Le risque d'ostéoradionécrose est fonction de la dose délivrée, il est majeur si la dose est supérieure à 65 Gy [199] (niveau de preuve 4). Actuellement, il n'a pas été rapporté d'ostéoradionécrose sur des implants, mais il y a un risque d'échec de l'implantation si la dose délivrée a été supérieure à 50 Gy.

Il est admis qu'on extrait avant irradiation les dents au pronostic «douteux». Les extractions doivent être atraumatiques. Le délai à respecter avant de commencer l'irradiation est d'au moins 14 jours pour réduire le risque d'ostéoradionécrose. Le risque est réduit à zéro si on attend 21 jours, mais ce délai n'est pas toujours compatible avec l'impératif carcinologique.

Les extractions après la radiothérapie doivent être parcimonieuses et encadrées médicalement [200] (niveau de preuve 4).

Pour prévenir les altérations dentaires, Vissink [195] (niveau de preuve 4) et Suzanne Moore en 2014 [201] (accord professionnel) préconisent une évaluation méticuleuse et régulière de l'état parodontal avant et après le traitement. Des soins doivent être pratiqués pour réduire les causes d'inflammation du parodonte : polissage de la surface des dents, ablation régulière de la plaque. L'hygiène dentaire et l'application régulière de fluor réduisent les complications parodontales.

Le rôle du dentiste en coopération avec l'ORL et le radiothérapeute est essentiel avant et après l'irradiation Harrison [202] (accord professionnel). Ils doivent expliquer au patient la nécessité d'une bonne hygiène dentaire et de la prophylaxie fluorée à vie pour éviter les complications dentaires. Les prothèses dentaires doivent être lavées quotidiennement pour prévenir les infections fongiques, les bains de bouche, la prophylaxie fluorée quotidienne, les examens de contrôle nécessitent la compliance du patient, elle est favorisée par la coopération entre dentiste, ORL, et radiothérapeute.

5.2.1.3 Limitation d'ouverture buccale

Elle est liée à la dose reçue au niveau des muscles masticateurs, elle est favorisée par l'association chirurgie et radiothérapie. Parfois dans le suivi le diagnostic différentiel peut se poser avec une évolution de la maladie. Bensadoun (2010) [203] (niveau de preuve 4) a rapporté 25 % de trismus avec les techniques anciennes, 5 % après RCMI (radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité) mais 30 % après radiochimiothérapie.

Les techniques d'irradiation conformationnelle en modulation d'intensité peuvent permettre de protéger les muscles, mais ce n'est pas toujours possible, la priorité étant donnée au contrôle de la maladie tumorale.

La limitation d'ouverture de bouche s'installe 3 à 6 mois après le traitement et est irréversible [195] (niveau de preuve 4).

La mécano-thérapie peut être proposée [204] (accord professionnel) prescrite tôt elle peut prévenir des évolutions sévères [205–207] (niveau de preuve 4).

5.2.2 Conclusion

Les effets tardifs de la radiothérapie sur la salive, les dents, les troubles de l'alimentation sont bien connus.

Les nouvelles techniques de radiothérapie permettant d'irradier plus sélectivement les volumes cibles peuvent réduire partiellement ces effets.

Cependant, beaucoup de malades seront encore exposés à ces risques.

L'hyposialie étant irréversible, il est important d'essayer d'en éviter les complications.

Recommandation 8

Il est recommandé d'éduquer le patient à une bonne hygiène dentaire et à la nécessité d'une prophylaxie fluorée quotidienne à vie après le traitement. Il est recommandé une surveillance dentaire une ou deux fois par an (Grade B).

5.2.3 Suivi de l'état de la peau

La prise en charge de ces séquelles est traitée dans le chapitre 2 du Rapport 2013 de la SFORL : «Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL : prise en charge et prévention» F. Chabolle, Elsevier-Masson, 2013.

5.3 État général

5.3.1 Suivi de l'état général et nutritionnel

Ce suivi est traité dans le chapitre 5 du Rapport 2013 de la SFORL : «Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL : prise en charge et prévention» F. Chabolle, Elsevier-Masson, 2013 et dans le chapitre 8.5 du Rapport 2015 de la SFORL : «Actualités et innovations en cancérologie des VADS» de J. Lacau St Guily et E. Reyt Elsevier-Masson 2015.

5.3.2 Suivi de l'état psychologique

Le suivi de l'état psychologique des patients est traité dans le chapitre 5 du Rapport 2013 de la SFORL : «Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL : prise en charge et prévention» F. Chabolle, Elsevier-Masson, 2013.

5.3.3 Suivi social

L'organisation du suivi social est traité dans le chapitre 5 du Rapport 2013 de la SFORL «Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL : prise en charge et prévention» de F. Chabolle, Elsevier-Masson, 2013.

5.3.4 Sevrage de la consommation d'alcool et de tabac

La prise en charge du sevrage est traitée dans le chapitre 8.6 du Rapport 2015 de la SFORL «Actualités et innovations en cancérologie des VADS» de J. Lacau St Guily et E. Reyt, Elsevier-Masson, 2015.

5.4 Évaluation de la qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie est traitée dans le chapitre 6 du Rapport 2013 de la SFORL «Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL : prise en charge et prévention» de F. Chabolle, Elsevier-Masson, 2013.

5.5 Prévention tertiaire - Éducation du patient aux signes d'appels éventuels

Lors de chaque consultation, il est nécessaire d'insister auprès du patient pour qu'il se prenne lui-même en charge d'une part en surveillant ses apports caloriques et donc son poids, et d'autre part en restant à l'écoute de tout nouveau signe anormal. L'accent sera mis en particulier sur la réapparition de douleurs, d'une gêne à la déglutition, d'une modification de la voix, d'une gêne à la respiration. Cette dernière survient d'abord à l'effort pour devenir permanente. On insistera également pour que le patient surveille la qualité de son sommeil. Une insomnie peut être en effet la conséquence d'un état anxieux nécessitant un traitement spécifique ou d'une hypercapnie liée à des troubles respiratoires.

Recommandation 9

Il est recommandé :

- d'évaluer les douleurs post-thérapeutiques et d'en préciser le mécanisme de façon à adapter le traitement,
- d'évaluer la fonction de l'épaule et de proposer si nécessaire des séances de rééducation à tout patient opéré d'un évidement ganglionnaire,
- d'organiser une prise en charge spécifique de la voix, de la parole et de la déglutition en fonction des séquelles : travail multidisciplinaire avec les orthophonistes et les kinésithérapeutes,
- de surveiller le poids à chaque consultation et en cas de baisse pondérale de confier le patient à un(e) nutritionniste,
- de proposer le sevrage des intoxications alcoolo-tabagiques, au besoin en faisant appel à des consultations spécialisées,
- de prendre en compte le retentissement sur la qualité de vie du patient, sa vie familiale et socioprofessionnelle et de savoir orienter le patient si nécessaire vers les réseaux et associations dédiés (Accord professionnel).

6 Conclusion et perspectives

On propose une surveillance plus intensive des patients qui n'ont reçu qu'une modalité thérapeutique et qui peuvent bénéficier d'une chirurgie curative.

La recherche de récurrences repose sur des consultations de routine avec éducation du patient sur les signes qui doivent induire une demande de consultation anticipée.

La recherche de localisations métachrones repose sur un examen clinique régulier en consultation. L'imagerie et l'endoscopie sont indiquées au moindre doute.

La recherche de deuxièmes localisations pulmonaires doit être systématique chez les patients n'ayant pas arrêté leur intoxication tabagique depuis au moins 5 ans. Elle se fait par TDM thoracique annuelle si possible «low dose». La recherche de localisation métachrone œsophagienne est nécessaire en cas de manifestations cliniques évocatrices.

Un bilan complémentaire biologique et par imagerie morphologique est nécessaire en cas de signes d'appel cliniques évoquant des métastases osseuses ou hépatiques.

Les patients dont le traitement a été le plus agressif sont ceux qui ont le plus besoin d'une prise en charge non carcinologique (séquelles, réinsertion...).

Cette prise en charge comporte : l'évaluation et la prise en charge des douleurs, des séquelles sur la déglutition et la phonation, de l'état nutritionnel, des séquelles psychologiques et des addictions.

Cette surveillance fait intervenir tous les acteurs ayant participé au diagnostic et au traitement de la maladie (chirurgien, praticiens spécialisés des VADS, oncologue médical et radiothérapeute).

Elle se fait avec l'aide du médecin généraliste.

Nous proposons un calendrier de surveillance qui doit être adapté aux besoins du patient (fig. 3).

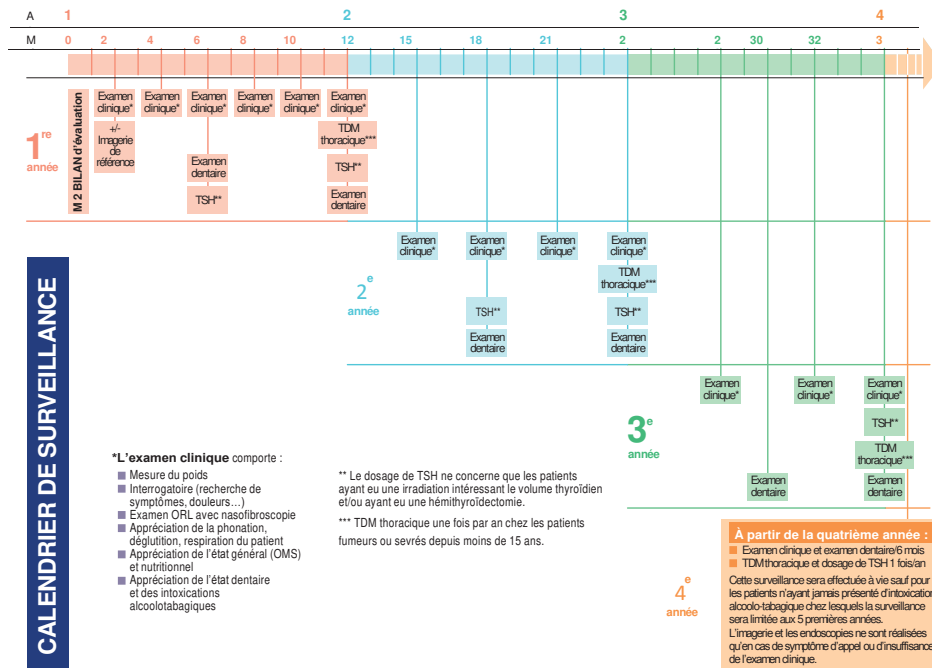


Fig. 3 : Calendrier de surveillance d'un cancer des VADS

REFERENCES

- [1] de Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense ? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994 ; 120(9) : 934-9.
- [2] Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer 1992 ; 28(2- 3) : 426-30.
- [3] Marchant FE, Lowry LD, Moffitt JJ, Sabbagh R. Current national trends in the posttreatment follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Am J Otolaryngol Head Neck Med Surg 1993 ; 14(2) : 88-93.
- [4] Ritoe SC, Krabbe PF, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Verbeek AL, Marres HA. Value of routine follow-up for patients cured of laryngeal carcinoma. Cancer 2004 ; 101(6) : 1382-9.
- [5] Dutch cooperative Head and Neck Oncology Group and the association of comprehensive cancer centers. Directions in laryngeal carcinoma 2000. Utrecht : Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO ; 2000.
- [6] Barry et collaborateurs. Modalités et fréquence de la surveillance des cancers épidermoïdes ORL-in B. Luboinski. Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ? Paris: EDK ; 1999. p. 94-6.
- [7] Cooney TR, Poulsen MG. Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer ? Arch Otolaryngol 1999 ; 125(4) : 379-82.
- [8] Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2001 ; 258(4) : 177-83.

- [9] Di Martino E, Sellhaus B, Hausmann R, Minkenberg R, Lohmann M, Westhofen M. Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 2002 ; 116(10) : 831-8.
- [10] Gellrich NC, Schramm A, Boeckmann R, Kugler J. Follow-up in patients with oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2002 ; 60(4) : 380-6.
- [11] Renaud-Salis JL, Blanc-Vincent MP, Brugere J, Demard F, Faucher A, Gory-Delabaere G, et al. Standard, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer épidermoïdes de l'oropharynx. *Bull Cancer* 1999 ; 86 : 570-2. [http://www. fnclcc.fr](http://www.fnclcc.fr).
- [12] Demard F, Santini J. Surveillance du cancéreux – traitement – séquelles – réinsertion – qualité de vie – in Brugère J. *Cancers des VADS – Progrès en cancérologie*. Paris : Doin ; 1986.
- [13] de Raucourt D, Rame JP, Le Pennec D, Jacob J, Rivière A, Louis Y, et al. Intérêt carcinologique de la surveillance à long terme des carcinomes des VADS in B. Luboinski. *Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ?* Paris : EDK ; 1999.
- [14] Jortay A, Bisschop P. Grille de surveillance post-thérapeutique pour les cancers des Voies aéro digestives supérieures – in Luboinski B. *Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ?* Paris : EDK ; 1999.
- [15] Hayashi T, Ito J, Taira S, Katsura K. The usefulness of follow-up sonography in the detection of subsequent cervical lymph node metastasis in patients with stage I/II tongue carcinoma. *Oral Radiol* 2002 ; 18(1) : 1-7.
- [16] Yuasa K, Kawazu T, Kunitake N, Uehara S, Omagari J, Yoshiura K, et al. Sonography for the detection of cervical lymph node metastases among patients with tongue cancer : Criteria for early detection and assessment of follow-up examination intervals. *Am J Neuroradiol* 2000 ; 21(6) : 1127-32.
- [17] Kaneko S, Yoshimura T, Ikemura K, Shirasuna K, Kusukawa J, Ohishi M, et al. Primary neck management among patients with cancer of the oral cavity without clinical nodal metastases : A decision and sensitivity analysis. *Head Neck* 2002 ; 24(6) : 582-90.
- [18] Van den Brekel MW, Castelijns JA, Reitsma LC, Leemans CR, van der Waal I, Snow GB. Outcome of observing the N0 neck using ultrasonographic-guided cytology for follow-up. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999 ; 125(2) : 153-6.
- [19] Szmeja Z, Wierzbicka M, Kordylewska M. The value of ultrasound examination in preoperative neck assessment and in early diagnosis of nodal recurrences in the follow-up of patients operated for laryngeal cancer. *Eur Arch Otol* 1999 ; 256(8) : 415-7.
- [20] Hermans R, Pameijer FA, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM. Laryngeal or hypopharyngeal squamous cell carcinoma : can follow-up CT after definitive radiation therapy be used to detect local failure earlier than clinical examination alone ? *Radiology* 2000 ; 214(3) : 683-7.
- [21] Preda L, Dore R, Benazzo M, Occhini A, Giulio GD, Fianza AL, et al. The role of computed tomography in the preoperative assessment and follow-up of oromandibular reconstruction with microvascular osteomyocutaneous free flaps. *Dentomaxillofac Radiol* 1999 ; 28(6) : 338-43.
- [22] Marandas P, Marandas N. La surveillance des patients traités pour un cancer cervico-facial, FMC n° 5. *Bull Cancer* 2000 ; 5 : 49-53.

- [23] FNCLCC. Standards, Options et Recommandations pour l'utilisation de la TEP FDG en cancérologie. 2002. <http://www.fnclcc.fr>.
- [24] Goerres GW, Schmid DT, Bandhauer F, Huguenin PU, Von Schulthess GK, Schmid S, et al. Positron Emission Tomography in the Early Follow-up of Advanced Head and Neck Cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004 ; 130(1) : 105-9.
- [25] Lawson G, Lonneux M, Die C, Keghian J, Gilain V, Remacle M. La tomographie par émission de positrons (TEP) au 18-fluorodésoxyglucose (18-FDG) pour la détection des récurrences et secondes localisations des cancers de la sphère ORL In Luboinski B. Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ? Paris : EDK ; 1999. p. 115-20.
- [26] Lapela M, Eigtved A, Jyrkkiö S, Grénman R, Kurki T, Lindholm P, et al. Experience in qualitative and quantitative FDG PET in follow-up of patients with suspected recurrence from head and neck cancer. Eur J Cancer 2000 ; 36 : 858-67.
- [27] Kapoor V, Fukui MB, McCook BM. Role of 18FFDG PET/CT in the treatment of head and neck cancers : posttherapy evaluation and pitfalls. AJR Am J Roentgenol 2005 ; 184 : 589-97.
- [28] Tombu S, Paulus P, Moreau P, Rigo P. La tomographie par émission de positrons au 18-FDG dans le suivi des carcinomes épidermoïdes des VADS in Luboinski B. Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ? Paris : EDK ; 1999. p. 110-4.
- [29] Colavolpe N, Fakhry E, Guedj L, Tessonier M, Zanaret O. Mundler TEP au 18-FDG et cancers ORL : récurrence et surveillance post-thérapeutique. Médecine Nucléaire 2008 ; 32 : 399-408.
- [30] Morton RP, Hay KD, Macann A. On completion of curative treatment of head and neck cancer : why follow up? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004 ; 12 : 142-6.
- [31] Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. Radiology 2004 ; 231 : 305-32.
- [32] Terhaard CH, Bongers V, van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/pharyngeal cancer. Head Neck 2001 ; 23 : 933-41.
- [33] Bourguet P, Groupe de Travail SOR. Recommandations pour la pratique clinique : standards, options et recommandations 2003 pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG (TEP-FDG) en cancérologie. Bull Cancer 2003 ; 90 : 67-79.
- [34] Lonneux M, Lawson G, Ide C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. Laryngoscope 2000 ; 110 : 1493-7.
- [35] Conessa C, Clement P, Foehrenbach H, Maszelin P, Verdalle P, Kossowski M, et al. Intérêt de la tomographie par émission de positons dans le suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 2001 ; 122 : 253-8.
- [36] McGuirt WF, Greven K, Williams 3rd. D, Keyes Jr. JW, Watson N, Cappellari JO, et al. PET scanning in head and neck oncology : a review. Head Neck 1998 ; 20 : 208-15.
- [37] Abgral R, Querellou S, Potard G, Le Roux P-Y, Le Duc-Pennec A, Marianowski R, et al. Intérêt de la tomographie par émission de positons (TEP) au 18FDG dans le suivi des patients traités pour carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) en rémission clinique. Médecine Nucléaire April 2009 ; 33(4) : 193-200.

- [38] Keski-Säntti H, Mustonen T, Schildt J, Saarilahti K, Mäkitie AA. FDG- PET/CT in the Assessment of Treatment Response after Oncologic Treatment of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Med Insights Ear Nose Throat* 2014 Aug 19 ; 7 : 25–9.
- [39] Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 1992 ; 28(2-3) : 426–30.
- [40] Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001 ; 258(4) : 177–83.
- [41] Snow GB. Follow-up in patients treated for head and neck cancer : How frequent, how thorough and for how long ? *Eur J Cancer* 1992 ; 28(2-3) : 315–6.
- [42] O Meara WP, Thiringer JK, Johnstone PAS. Follow-up of head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Radiother Oncol* 2003 ; 66(3) : 323–6.
- [43] Ritoe SC, Krabbe PF, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Verbeek AL, Marres HA. Value of routine follow-up for patients cured of laryngeal carcinoma. *Cancer* 2004 ; 101(6) : 1382–9.
- [44] de Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense ? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994 ; 120(9) : 934–9.
- [45] Kothari P, et al. The follow-up of patients with head and neck cancer : an analysis of 1,039 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012 ; 268(8) : 1191–200.
- [46] Jung YH, Song CM, Park JH. Efficacy of current regular follow-up policy after treatment for head and neck cancer : Need for individualized and obligatory follow-up strategy. *Head Neck* 2014 ; 36(5) : 715–21.
- [47] de Raucourt D, Macé-Lesec'h J, Langlois C, Rajaoarimanana H, Henry-Amar M. Rame JP, Le Pennec D, Jacob J, Rivière A, Louis Y. Paris : EDK ; 1999.
- [48] Gallo A, Mancio V, Tropiano ML, Simonelli M, Marvaso V, D'Arcangelo E, et al. Prognostic value of resection margins in supracricoid laryngectomy. *Laryngoscope* 2004 ; 114(4) : 616–21.
- [49] Flynn CJ, et al. The value of periodic follow-up in the detection of recurrences after radical treatment in locally advanced head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010 ; 22(10) : 868–73.
- [50] O'Rourke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. Human papillomavirus related head and neck cancer survival : a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2012 Dec; 48(12):1191–201.
- [51] Maxwell JH, Kumar B, Feng FY. Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. *Clin Cancer Res* 2010 ; 16(4) : 1226–35.
- [52] Cooper J, Pajak T, Rubin P, Tupchony L, Brady L, Leibel S, et al. Second malignancies in patients who have head and neck cancer : incidence, effect on survival, and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989 ; 17 : 449–56.
- [53] Goodwin Jr. WJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract : when do the ends justify the means ? *Laryngoscope* 2000 ; 110 : 1–18.

- [54] 1 Davidson J, Keane T, Brown D, Freeman J, Gullane P, Irish J, et al. Surgical salvage after radiotherapy for advanced laryngopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 Apr; 123(4) : 420-4.
- [55] Marchant FE, Lowry LD, Moffitt JJ, Sabbagh R. Current national trends in the posttreatment follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol Head Neck Med Surg* 1993 ; 14(2) : 88-93.
- [56] Barry et collaborateurs. Modalités et fréquence de la surveillance des cancers épidermoïdes ORL- in B. Luboinski. *Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ?* In : Paris : EDK ; 1999. p. 94-6.
- [57] Hermans R, Pameijer FA, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM. Laryngeal or hypopharyngeal squamous cell carcinoma : can follow-up CT after definitive radiation therapy be used to detect local failure earlier than clinical examination alone ? *Radiology* 2000 ; 214(3) : 683-7.
- [58] Lapela M, Eigtved A, Jyrkkio S, Grenman R, Kurki T, Lindholm P, et al. Experience in qualitative and quantitative FDG PET in follow-up of patients with suspected recurrence from head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2000 ; 36(7) : 858-67.
- [59] Tombu S, Paulus P, Moreau P, Rigo P. La tomographie par émission de positrons au 18-FDG dans le suivi des carcinomes épidermoïdes des VADS in Luboinski B. *Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ?* Paris : EDK ; 1999. p. 110-4.
- [60] Lawson G, Lonneux M, Die C, Keghian J, Gilain V, Remacle M. La tomographie par émission de positrons (TEP) au 18-fluorodésoxyglucose (18-FDG) pour la détection des récives et secondes localisations des cancers de la sphère ORL In Luboinski B. *Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ?* Paris : EDK ; 1999. p. 115-20.
- [61] Beswick DM, Gooding WE, Johnson JT, Branstetter BF. 4th Temporal patterns of head and neck squamous cell carcinoma recurrence with positron-emission tomography/computed tomography monitoring. *Laryngoscope* 2012 ; 122 : 1512-7.
- [62] Abgral R, Querellou S, Potard G, Le Roux PY, Le Duc-Pennec A, Marianovski R, et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up ? *J Nucl Med* 2009 ; 50 : 24-9.
- [63] Kim JW, Roh JL, Kim JS, et al. (18)F-FDG PET/CT surveillance at 3-6 and 12 months for detection of recurrence and second primary cancer in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013 ; 109(12) : 2973-9.
- [64] Robin P, Abgral A, Valette G, et al. Diagnostic performance of FDG PET/CT to detect subclinical HNSCC recurrence 6 months after the end of treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015 Jan ; 42(1) : 72-8.
- [65] Gupta T, Master Z, Kannan S, Agarwal JP, Ghsoh-Laskar S, Rangarajan V, et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer : a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011 ; 38(11) : 2083-95.
- [66] Di Martino E, Sellhaus B, Hausmann R, Minkenbergr R, Lohmann M, Westhofen M. Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 2002 ; 116(10) : 831-8.
- [67] Schwartz LH, Ozsahin M, Ni Zhang Ghua, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, et al. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer* 1994 ; 74(7) : 1933-8.

- [68] Leon X, Gras JR, Perez A, Rodriguez J, De Andres L, Orus C, et al. Hypothyroidism In Patients Treated With Total Laryngectomy. A Multivariate Study. Arch Otorhinolaryngol 2002 ; 259(4) : 193-6.
- [69] Moore C. Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx, and larynx. A continuing study. JAMA 1971 Oct 25 ; 218(4) : 553-8.
- [70] Murakami S, Hashimoto T, Noguchi T, Hazamada S, Uchida Y, Suzuki M, et al. Dis The utility of endoscopic screening for patients with esophageal or head and neck cancer. Esophagus 1999; 12(3) : 186-90.
- [71] Haughey BH, Arfken CL, Gates GA, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer : The case for an endoscopic screening protocol. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992 ; 101(2) : 105-12.
- [72] Grau JJ, Cuchi A, Traserra J, Firvida JL, Arias C, Blanch JL, et al. Follow-up study in head and neck cancer : Cure rate according to tumor location and stage. Oncology Switzerland 1997 ; 54(1) : 38-42.
- [73] Barbone F, Franceschi S, Talamini R, Barzan L, Franchin G, Favero A, et al. A follow-up study of determinants of second tumor and metastasis among subjects with cancer of the oral cavity, pharynx, and larynx. J Clin Epidemiol 1996 ; 49(3) : 367-72.
- [74] McGarry GW, Makenzie K, Peria samy P, McGurk F, Gatehouse S. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer : the implications for follow-up. Clin Otolaryngol 1992 ; 17 : 558-62.
- [75] Morris, L.G., Sikora AG, Patel SG et al., Second primary cancers after an index head and neck cancer : subsite-specific trends in the era of human papillomavirus associated oropharyngeal cancer. J Clin Oncol. 29(6) : p. 739-46.
- [76] Xu CC, Biron VL, Puttagunta BK, Seikaly H. HPV status and second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Otolaryngol Head Neck Surg 2013 ; 42 : 36.
- [77] Peck BW, Dahlstrom KR, Gan SJ, Caywood W, Li G, Wei Q, et al. Low risk of second primary malignancies among never smokers with human papillomavirus-associated index oropharyngeal cancers. Head Neck 2013 ; 35 : 794-9.
- [78] Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. New Engl J Med 2004 ; 350(19) : 1945-52.
- [79] Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmclak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK ; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup.
- [80] Pignon JP, Hill C. Meta-analyses of randomised clinical trials in oncology. Lancet Oncol 2001 ; 2(8) : 475-82. .Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004 ; 350(19) : 1937-44.
- [81] Narayana A, Vaughan AT, Fisher SG, Reddy SP. Second primary tumors in laryngeal cancer : results of long-term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 ; 42(3) : 557-62.
- [82] Warren S, Gates O. Multiples primary malignant tumors : a survey of the literature and statistical study. Am J Cancer 1932 ; 16 : 1358-414.

- [83] Haughey BH, Arfken CL, Gates GA, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer : The case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992 ; 101(2) : 105-12.
- [84] Schwartz LH, Ozsahin M, Ni Zhang Ghua, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, et al. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer* 1994 ; 74(7) : 1933-8.
- [85] Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 1992 ; 28(2- 3) : 426-30.
- [86] Di Martino E, Sellhaus B, Hausmann R, Minkenberg R, Lohmann M, Westhofen M. Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 2002 ; 116(10) : 831-8.
- [87] Narayana A, Vaughan AT, Fisher SG, Reddy SP. Second primary tumors in laryngeal cancer : results of long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 42(3) : 557-62.
- [88] Traserra J, Arias C, Gomas J, Sabater F, Cuchi A. Métastases à distance provenant de tumeurs du larynx et de l'hypopharynx. *Rev Laryngol* 1989 ; 110 : 267-71.
- [89] Nilssen ELK, Murthy P, Mc Clymont L, Danholm S. Radiological staging of the chest and abdomen in head and neck squamous cell carcinoma – are computed tomography and ultrasound necessary ? *J Laryngol Otol* 1999 ; 113 : 152-4.
- [90] Barbone F, Franceschi S, Talamini R, Barzan L, Franchin G, Favero A, et al. A follow-up study of determinants of second tumor and metastasis among subjects with cancer of the oral cavity, pharynx, and larynx. *J Clin Epidemiol* 1996 ; 49(3) : 367-72.
- [91] Day G, Blot W, Shore J, Schoenberg J, Kohler B, Greenberg R, et al. Second cancer following oral and pharyngeal cancer : patient's characteristics and survival patterns oral oncol. *Eur J Cancer* 1994; 30 : 381-6.
- [92] Jovanovica A, van der Tol I, Schulten E, Kostense P, de Vries N, Snow G, et al. Risk of multiple primary tumors following oral squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 1994 ; 56 : 320-3.
- [93] Jovanovicb A, van der Tol I, Schulten E, Kostense P, de Vries N, Snow G, et al. Second respiratory and upper digestive tract cancer following oral squamous cell carcinoma oral oncol. *Eur J Cancer* 1994 ; 30B : 225-9.
- [94] Sturgis EM, Miller RH. Second primary malignancies in the head and neck cancer patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995 ; 104(12) : 946-54.
- [95] Dhooge I, De Vos M, Cauwenberge Van. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer/results of a prospective study and future perspectives. *Laryngoscope* 1998 ; 108 : 250-6.
- [96] de Raucourt D, Rame JP, Le Pennec D, Jacob J, Rivière A, Louis Y, et al. Intérêt carcinologique de la surveillance à long terme des carcinomes des VADS in B. Luboinski. *Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ? Paris : EDK ; 1999.*
- [97] Cooney TR, Poulsen MG. Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer ? *Arch Otolaryngol* 1999 ; 125(4) : 379-82.
- [98] Tincani AJ, Brandalise N, Altemani A, Scanavini RC, Valerio JBM, Lage HT, et al. Diagnosis of superficial esophageal cancer and dysplasia using endoscopic screening with a 2 % lugol dye solution in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2000 ; 22(2) : 170-4.

- [99] Pasche P, Pellissier S, Gloor E, Monnier P. Apport de la cytologie œsophagienne et bronchique dans le suivi des cancéreux O.R.L. *Acta Endoscopica* 1991 ; 21 : 631-40.
- [100] Winzenburg SM, Niehans GA, George E, Daly K, Adams GL. Basaloid squamous carcinoma : a clinical comparison of two types with poorly differentiated squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998 ; 119 : 471-5.
- [101] Soriano E, Faure C, Lantuejoul S, Reyt E, Bolla M, Brambilla E, et al. Course and prognosis of basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck : a case-control study of 62 patients. *Eur J Cancer* 2008 ; 44 : 244-50.
- [102] Marchant FE, Lowry LD, Moffitt JJ, Sabbagh R. Current national trends in the posttreatment follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 1993; 14(2) : 88-93.
- [103] Scherübl H, Von Lampe B, Faiss S, Daeubler P, Bohlmann P, Plath T, et al. Screening for œsophageal neoplasia in patients with head and neck cancer. *Br J Cancer* 2002 ; 86(2) : 239-43.
- [104] Bertrand B, Barnabe D, Devars F, Aouadi A, Benallah A, Bonichon F, et al. intérêt de scintigraphie osseuse et de l'échographie hépatique dans la détection de métastases infra-cliniques en cancérologie ORL. *J F ORL* 1995 ; 44(2) : 93-6.
- [105] Merino OR, Lindberg RD, Fletcher GH. An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1977 ; 40 : 145-51.
- [106] Troell RJ, Terris DJ. Detection of metastases from head and neck cancers. *Laryngoscope* 1995 ; 105 : 247-50.
- [107] de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000 ; 110 : 397-401.
- [108] Calhoun KH, Fulmer P, Weiss R, Hokanson JA. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 1994 ; 104(10) : 1199-205.
- [109] de Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994 ; 120(9) : 934-9.
- [110] Goerres GW, Schmid DT, Bandhauer F, Huguenin PU, Von Schulthess GK, Schmid S, et al. Positron Emission Tomography in the Early Follow-up of Advanced Head and Neck Cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 ; 130(1) : 105-9.
- [111] Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001 ; 258(4) : 177-83.
- [112] Lo WL, Kao SY, Chi LY, Wong YK, Chang RCS. Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy : Factors affecting survival. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 ; 61(7) : 751-8.
- [113] Probert JC, Thompson RW, Bagshaw MA. Patterns of spread of distant metastases in head and neck cancer. *Cancer* 1974 ; 33 : 127-33.
- [114] Grau JJ, Cuchi A, Traserra J, Firvida JL, Arias C, Blanch JL, et al. Follow-up study in head and neck cancer : Cure rate according to tumor location and stage. *Oncology Switzerland* 1997 ; 54(1) : 38-42.

- [115] Ferlito A, Buckley JG, Rinaldo A, Mondin V. Screening tests to evaluate distant metastases in head and neck cancer. *ORL J otorhinolaryngol relar Spec* 2001 ; 63(4) : 208–11.
- [116] Johnson JT. Proposal of standardization on screening tests for detection of distant metastases from head and neck cancer. *ORL* 2001 ; 63(4) : 256–8.
- [117] Leemans CR, Tiwani R, Nanta JJP, van der Waal I, Snow GB. Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. *Cancer* 1993; 70 : 452–6.
- [118] Warner GC, Cox GJ. Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer. *J Otolaryngol* 2003 ; 32(2) : 107–9.
- [119] Katayama A, et al. Expressions of matrix metalloproteinases in early-stage oral suamous cell carcinoma as predictive indicators for tumor metastases and prognosis. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 634–40.
- [120] Ritoe SC, Krabbe PF, Jansen MM, Festen J, Joosten FB, Kaanders JH, et al. Screening for second primary lung cancer after treatment of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2002 ; 112 : 2002–8.
- [121] Lam S, Palcic B. Autofluorescence Bronchoscopy in the Detection of Squamous Metaplasia and Dysplasia in Current and Former Smokers. *J Nat Cancer Inst* 1999 ; 91 : 561–3.
- [122] Moro-Sibilot D, Milleron B. Dépistage des cancers bronchiques. *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 707–15.
- [123] Strauss G, Sugarbaker D. Chest X-ray screening improves outcome in lung cancer a reappraisal of randomized trials on lung cancer screening. *Chest* 1995 ; 107 : 270–9.
- [124] Salomaa ER, Liippo K, Taylor P, Palmgren J, Haapakoski J, Virtamo J, et al. Prognosis of patients with lung cancer found in a single chest radiograph screening. *Chest* 1998 ; 114 : 1514–8.
- [125] Frost J, Ball W, Levin M, Tockman M, Baker R, Carter D, et al. Early lung cancer detection : results off the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Resp Dis* 1984 ; 130 : 5549–54.
- [126] Flehinger B, Melamed M, Zaman M, Heelan R, Perchick W, Martini N. Early lung cancer detection : results off the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the memorial Sloan-Kettering study. *Am Rev Resp Dis* 1984 ; 130 : 555–60.
- [127] Shimizu N, Ando A, Teramoto S, Moritani Y, Nishii K. Outcome of patients with lung cancer detected via mass screening as compared to those presenting with symptoms. *J Surg Oncol* 1992 ; 50 : 7–11.
- [128] Naruke T, Kuroishi T, Suzuki T, Ikeda S. Comparative study of survival of screendetected compared with symptom-detected lung cancer cases. *Semin Surg Oncol* 1993 ; 9 : 80–4.
- [129] Satoh H, Ishikawa H, Yamashita Y, Naito T, Takahashi H, Kamma H, et al. Outcome of patients with lung cancer detected by mass screening versus presentation with symptoms. *Anticancer Res* 1997 ; 17:2293–6.
- [130] Kubik A, Polak J. Lung cancer detection results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986 ; 57 : 2427–37.

- [131] Shah SI, Applebaum EL. Lung cancer after head and neck cancer : Role of chest radiography. *Laryngoscope* 2000 ; 110 : 2033–6.
- [132] O Meara WP, Thiringer JK, Johnstone PAS. Follow-up of head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Radiother Oncol* 2003 ; 66(3) : 323–6.
- [133] Ritoe SC, Krabbe PF, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Verbeek AL, Marres HA. Value of routine follow-up for patients cured of laryngeal carcinoma. *Cancer* 2004 ; 101(6) : 1382–9.
- [134] Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998 ; 351 : 1242–5.
- [135] Sone S, Li F, Yang ZG, Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. *Br J Radiol* 2000 ; 73 : 137–45.
- [136] Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Moriyama N, Naruke T, Ohmatsu H, et al. Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. *Cancer* 2000 ; 89 : 2485–8.
- [137] Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project : overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999 ; 354 : 99–105.
- [138] Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, et al. Early lung cancer action project initial findings on repeat screening. *Cancer* 2001 ; 92 : 153–9.
- [139] The national Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung cancer mortality with low dose computed tomographic screening. *N Eng J Med* 2011 ; 365 : 395–409.
- [140] The national Lung Screening Trial Research Team. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Eng J Med* 2013 ; 368 : 1980–91
- [141] Fu C, Liu Z, Zhu F, Li S, Jiang L. A meta-analysis : is low-dose computed tomography a superior method for risky lung cancers screening population ? *Clin respire J* 2014 Oct 13 ; 10.1111:CRJ.12222.
- [142] Wood DE, Eapen GA, Ettinger DS, et al. Lung cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2012 ; 10 : 240–65.
- [143] American Lung Association. Report on Lung Cancer Screening. Providing Guidelines on Lung Cancer Screening to Patients and Physicians. www.lung.org/finding-cures/research-news/new-screening-guidelines/lung-cancer-screening.pdf April 23, 2012.
- [144] Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, et al. Screening for lung cancer : diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013 ; 143 : e78S–92S.
- [145] Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, et al. Executive summary : diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013 ; 143 : 7S–37S.
- [146] Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer : a systematic review. *JAMA* 2012 ; 307 : 2418–29.

- [147] Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012 ; 144:33–8.
- [148] Wender R, Fontham ET, Barrera Jr E, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin* 2013 ; 63 : 107–17.
- [149] Couraud S, Cortot AB, Greillier L, et al. From randomized trials to the clinic : is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French Intergroup (IFCT) and the Groupe d'Oncologie de Langue Francaise (GOLF). *Ann Oncol* 2012 ; 24 : 586–97.
- [150] US Preventive Services Task Force. Screening for Lung Cancer : US Preventive Services Task Force Recommendation Statement (Draft). www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf13/lungcan/lungcandraftrec.htm July 30, 2013
- [151] Girard N, Gounant V, Mennecier B, Greillier L, Cortot AB, Couraud S, et al. Le dépistage Individual lung cancer screening in practice. Perspectives on the propositions from the multidisciplinary group of the Intergroupe francophone de cancerologie thoracique, the Societe d'imagerie thoracique and the Groupe d'oncologie de langue francaise. *Rev Mal Respir* 2014 ; 31(1) : 91–103.
- [152] Kurie JM, Lee JS, Morice RC, Walsh GL, Khuri FR, Broxson A, et al. Autofluorescence bronchoscopy in the détection of squamous metaplasia and dysplasia in current and former smokers. *J Nat Cancer Inst* 1998 ; 90 : 991–5.
- [153] Hirsch FR, Prindiville SA, Miller YE, Franklin WA, Dempsey EC, Murphy JR, et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions : a randomized study. *J Nat Cancer Inst* 2001 ; 93 : 1385–91.
- [154] Bota S, Auliac JB, Paris C, Métayer J, Sesboüé R, Nouvet G, et al. Follow-up of bronchial precancerous lesions and carcinoma in situ using fluorescence endoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1688–93.
- [155] Häussinger K, Becker H, Stanzel F, Kreuzer A, Schmidt B, Strausz J, et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions : a European randomised controlled multicenter trial. *Thorax* 2005 ; 60 : 496–503.
- [156] Atabek U, Mohit Tabatabai MA, Rush BF, Ohanian M, Rovelli P. Impact of esophageal screening in patients with head and neck cancer. *Am Surg* 1990 ; 56(5) : 289–92.
- [157] Deleyiannis FWB, Weymuller Jr EA. Screening patients with head and neck cancer for esophageal cancer : A lack of adequate data. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998 ; 124(8) : 933.
- [158] Pellanda A, Grosjean P, Leoni S, Mihaescu A, Monnier P, Pasche P. Abrasive esophageal cytology for the oncological follow-up of patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 1999 ; 109(10) : 1703–8.
- [159] Ina H, Shibuya H, Ohashi I, Kitagawa M. The frequency of a concomitant early esophageal cancer in male patients with oral and oropharyngeal cancer. Screening results using Lugol dye endoscopy. *Cancer* 1994 ; 73(8) : 2038–43.

- [160] Dubuc J, Legoux JL, Winnock M, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous cell carcinoma in high-risk patients : a prospective study conducted in 62 french endoscopy centers. *Endoscopy* 2006 ; 38 : 690-5.
- [161] Muto M, Hironaka S, Nakane M, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc* 2002 ; 56(4) : 517-21.
- [162] Su YY, Chen WC, Chuang HC, Guo CS, Lin YT, Luo SD, et al. Effect of routine esophageal screening in patients with head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 ; 139(4) : 350-4.
- [163] Kuraoka K, Hoshino E, Tsuchida T, Fujisaki J, Takahashi H, Fujita R. Early esophageal cancer can be detected by screening endoscopy assisted with narrow-band imaging (NBI). *Hepatogastroenterology* 2009 ; 56 : 63-6.
- [164] Lee CT, Chang CY, Lee YC, et al. Narrow-band Imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. *Endoscopy* 2010; 42 : 613-9.
- [165] Steele SR, Martin MJ, Mullenix OS, Crawford JV, Cuadrado DS, Andersen CA. Focused High-Risk Population Screening For Carotid Arterial Stenosis After Radiation Therapy For Head And Neck Cancer. *Am J Surg* 2004 ; 187(5) : 594-8.
- [166] Halak M, Fajer S, Ben-Meir H, Loberman Z, Weller B, Karmeli R. Neck Irradiation : A Risk Factor For Occlusive Carotid Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002 ; 23(4) : 299-302.
- [167] Dubec JJ, Munk PL, Tsang V, et al. Carotid Artery Stenosis In Patients Who Have Undergone Radiation Therapy For Head And Neck Malignancy. *Br J Radiol* 1998 ; 71 : 872-5.
- [168] Gujral DM, Chahal N, Senior R, et al. Radiation-induced carotid artery atherosclerosis. *Radiother Oncol* 2014 ; 110 : 31.
- [169] Carmody BJ, Arora S, Avena R, 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* 1999 ; 30 : 1045-51.
- [170] Brown PD, Foote RL, McLaughlin MP, et al. A historical prospective cohort study of carotid stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 1361-7.
- [171] Elerding SC, Fernandez RN, Grotta JC, Lindberg RD, Causaty LC, McMurtey MJ. Carotid Artery Disease Following External Cervical Irradiation. *Ann Surg* 1982 ; 194 : 605-15.
- [172] Dorresteyn LD, Kappelle AC, Boogerd W, et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 282.
- [173] Haynes JC, Machtay M, Weber RS, et al. Relative risk of stroke in head and neck carcinoma patients treated with external cervical irradiation. *Laryngoscope* 2002 ; 112 : 1883.
- [174] Scott AS, Parr LA, Johnstone PA. Risk of cerebrovascular events after neck and supraclavicular radiotherapy : a systemic review. *Radiother Oncol* 2009 ; 90 : 163.
- [175] Kuten A, Lubochitski R, Fishman GA, et al. Postradiotherapy Hypothyroidism : Radiation Dose Response And Chemotherapeutic Radiosensitization At Less Than 40 Gy. *J Surg Oncol* 1996 ; 61 : 281-3.

- [176] SI Hancock, Mcdougall IR, Constine LS. Thyroid Abnormalities After Therapeutic External Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 31 : 1165–70.
- [177] WU YH, Wang HM, Chen H, Lin CY, Yen-Chao, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 76 : 1133.
- [178] Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferri EL, Hodgson SE, Young DC, Kunz AL, et al. Hypothyroidism After Treatment For Nonthyroid Head And Neck Cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126(5) : 652–7.
- [179] Gal RL, Gal TJ, Klotch DW, Cantor AB. Risk Factors Associated With Hypothyroidism After Laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 ; 123(3) : 211–7.
- [180] Leon X, Gras JR, Perez A, Rodriguez J, De Andres L, Orus C, et al. Hypothyroidism In Patients Treated With Total Laryngectomy. A Multivariate Study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002 ; 259(4) : 193–6.
- [181] Colevas AD, Read R, Thornhill J, Adak S, Tishler R, Busse P, et al. Hypothyroidisme Incidence After Multimodality Treatment For Stage Iii And Iv Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51(3) : 599–604.
- [182] Tell R, Lundell G, Nilsson B, Sjodin H, Lewin F, Lewensohn R. Long-Term Incidence Of Hypothyroidism After Radiotherapy In Patients With Head-And-Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 60(2) : 395–400.
- [183] Mercado G, Dj Adelstein, Jp Saxton, Secic M, Larto Ma, Lavertu P. Hypothyroidism : A Frequent Event After Radiotherapy And After Radiotherapy With Chemotherapy For Patients With Head And Neck Carcinoma. *Cancer* 2001 ; 95(3) : 673–4.
- [184] Diaz R, Jaboin JJ, Morales Paliza M, Koehler E, Phillips JG, Stinson S, et al. Hypothyroidism as a consequence of intensity-modulated radiotherapy with concurrent taxane-based chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 77(2) : 468.
- [185] Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral Sequelae Of Head And neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003 ; 14(3) : 199–212.
- [186] Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 76(3 Suppl) : S58.
- [187] Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Sa Bhide, Clark C, et al. Parotid' sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT) : a phase multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 127–36.
- [188] Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma : initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 66 : 981–91.
- [189] Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh Laskar S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D- CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of head and neck : a randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2012 ; 104 : 343–8.
- [190] Peng G, Wang T, Yang KY, Zhang S, Zhang T, Li Q, et al. A prospective randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-

- dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012 ; 104 : 286–93.
- [191] Marta GN, Silva V, Andrade carvalho H, de Arruda FF, Hanna SA, Gadia R, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer : Systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2014 ; 110 : 9–15.
- [192] Horiot JC, Wambersie A. Prevention Of Caries And Osteoradionecrosis In Patients Irradiated I Oncology. *Rev Belge Dent* 1991 ; 46(3) : 72–8.
- [193] Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies : management strategies and economic impact. *Support Care Cancer* 2010 ; 18 : 1061.
- [194] Davies AN, Shorthose K. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; CD003782.
- [195] Vissinkb A, Buriage FR, Spijkervet FKL, Jansma J, Coppes RP. Prevention And Traitement Of The Consequences Of Head And Neck Radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003 ; 14(3) : 213–25.
- [196] Randall P, Morton K, Hay D, Macann A. On Completion Of Curative Treatment Of Head And Neck Cancer : Why Follow Up ? *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2004 ; 12 : 142–6.
- [197] Page RC, Beck JD. Risk Assessemest For Periodontal Disease. *Int Dent J* 1997 ; 47(2) : 61–87.
- [198] Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Late Toxicity Results Of The Gortec 94-01 Randomized Trial Comparing Radiotherapy With Concomitant Radiochemotherapy For Advanced-Srage Oropharynx Carcinoma : Comparison Of Lent/ Soma, Rtog/Eortc, And Nci-Ctc Scoring System. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003 ; 55(1) : 93–8.
- [199] Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer : likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 68 : 396, niveau.
- [200] Chaux-Borard AG, Gourmet R, Montbarbon X, Bodard S, Breton. Extractions dentaires en territoire irradié. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2004 ; 105(5) : 269–73.
- [201] Moore S, Burke MC, Fenlon MR, Banerjee A. The role of the general dental practitioner in managing the oral care of head and neck oncology patients. *Dent Update* 2012 ; 39(10) : 694–702.
- [202] Harrison JS, Dale RA, Haveman CW, Reding SW. Oral Complications In Radiation Therapy. *Gen Dent* 2003 ; 6 : 552–60.
- [203] Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, et al. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2010 ; 18 : 1033.
- [204] Dijkstra PU, Kalk WW, Roodenburg JL. Trismus in head and neck oncology : a systematic review. *Oral Oncol* 2004 ; 40(9) : 879–89.
- [205] Melchers LJ, Van Weert E, Beurskens CH, et al. Exercise adherence in patients with trismus due to head and neck oncology : a qualitative study into the use of the Therabite. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009 ; 38 : 947.

- [206] Shulman DH, Shipman B, Willis FB. Treating trismus with dynamic splinting : a cohort, case series. *Adv Ther* 2008 ; 25 : 9.
- [207] Stubblefield MD, Manfield L, Riedel ER. A preliminary report on the efficacy of a dynamic jaw opening device (dynasplint trismus system) as part of the multimodal treatment of trismus in patients with head and neck cancer. *Arch Phys Med Rehabil* 2010 ; 91 : 1278.