

SFORL

SOCIÉTÉ FRANÇAISE
D'ORL ET DE CHIRURGIE
DE LA FACE ET DU COU

RECOMMANDATION POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Prise en charge de l'adénome pléomorphe

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

COMITE D'ORGANISATION

Pr Nicolas Fakhry, PU-PH, service d'ORL et chirurgie de la face et du cou, Hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille

Pr Sébastien Vergez, PU-PH, service d'ORL et de chirurgie de la face et du cou, Hôpital Larrey, CHU de Toulouse ; département de chirurgie, Institut universitaire du cancer de Toulouse Oncopole

Commission Expertise et Évaluation de la Société Française d'ORL & CFC :

Président : Pr Sébastien Vergez

Médecin coordonnateur : Dr Sophie Tronche

GROUPE DE TRAVAIL

Présidents :

Pr Nicolas Fakhry, PU-PH, service d'ORL et chirurgie de la face et du cou, Hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille

Pr Sébastien Vergez, PU-PH, service d'ORL et de chirurgie de la face et du cou, Hôpital Larrey, CHU de Toulouse ; département de chirurgie, Institut universitaire du cancer de Toulouse Oncopole

Dr César Cartier, PH, service d'ORL et de chirurgie de la face et du cou, CHU de Montpellier

Pr Dominique Chevalier, PU-PH, service d'ORL et de chirurgie de la face et du cou, CHU de Lille

Pr Monique Courtade-Saidi, PU-PH, département d'anatomie et cytologie pathologiques, Institut universitaire du cancer de Toulouse Oncopole, Toulouse

Pr Renaud Garrel, PU-PH, service d'ORL et de chirurgie de la face et du cou, CHU Gui de Chauliac, Montpellier

Dr Thibault Kennel, chef de clinique assistant, service d'ORL et de chirurgie de la face et du cou, CHU Gui de Chauliac, Montpellier

Pr Olivier Malard, PU-PH, service d'ORL et de chirurgie de la face et du cou, CHU Hôtel Dieu, Nantes

Dr Pierre Mogultay, assistant des hôpitaux, service d'ORL et de chirurgie de la face et du cou, CHU Gui de Chauliac, Montpellier

Pr Christian-Adrien Righini, PU-PH, service d'ORL et de chirurgie de la face et du cou, CHU de Grenoble-Alpes (CHUGA), Grenoble

Pr Juliette Thariat, PU-PH, oncologue radiothérapeute, département de radiothérapie, centre François Baclesse, Caen ; laboratoire de physique corpusculaire IN2P3/ENSICAËN – UMR6534 – Unicaen – Normandie Université

Pr Emmanuelle Uro-Coste, PU-PH, service d'anatomie et cytologie pathologiques, Institut universitaire du cancer de Toulouse Oncopole, INSERM CRCT – Équipe 11, Toulouse

Pr Arthur Varoquaux, PU-PH, service de radiologie du Pr Chagnaud, Hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille ; AMU, Faculté de médecine Timone CNRS – Center for Magnetic Resonance in Biology and Medicine

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

GROUPE DE RELECTURE

Pr Cécile Badoual, PU-PH, service d’anatomopathologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris ; Faculté de Santé-Université de Paris, INSERM U970 PARCC équipe 10

Dr Claude Bigorgne, cytopathologiste, Paris

Pr Philippe Céruse, PU-PH, service d’ORL et de chirurgie de la face et du cou, centre hospitalier Lyon Nord, Lyon

Dr Jean-Paul Cuttoli, PH, service d’ORL et de chirurgie de la face et du cou, centre hospitalier d’Aix-en-Provence, Aix en Provence

Pr Erwan de Mones del Pujol, PU-PH, service d’ORL et de chirurgie de la face et du cou, CHU de Bordeaux, Bordeaux

Pr Florent Espitalier, PU-PH, service d’ORL et de chirurgie de la face et du cou, CHU de Nantes ; INSERM, UMRS 1229, Regenerative Medicine and Skeleton (RMeS)

Dr Bruno Guelfucci, PH, service d’ORL et de chirurgie cervico-faciale et maxillo-faciale, CHITS Sainte-Musse, Toulon

Dr Florian Jalbert, chirurgien maxillo-facial, clinique Pasteur, Toulouse

Pr Franck Jegoux, PU-PH, service d’ORL et de chirurgie de la face et du cou, CHU de Rennes

Dr Muriel Kany, PH, neuroradiologue, service de neuroradiologie, Hôpital Purpan, CHU de Toulouse et Clinique Médipole

Pr Jerzy Klijanienko, PU-PH, pathologiste, Institut Curie, Paris

Dr Jérôme Le Bourdon, ORL et chirurgie de la face et du cou, Gap

Pr Marc Makeieff, PU-PH, service d’ORL et de chirurgie de la face et du cou, CHU de Reims, Reims

Dr Dominique Notte, ORL et chirurgie de la face et du cou, Bastia

Dr Arnaud Paganelli, ORL et chirurgie de la face et du cou, Ajaccio

Dr Gaël Potard, PH, service d’ORL et de chirurgie de la face et du cou, CHU Morvan, Brest

Dr Nicolas Saroul, PH, service d’ORL et chirurgie de la face et du cou, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand

Pr Philippe Schultz, PU-PH, service d’ORL et de chirurgie de la face et du cou, CHU de Strasbourg, Strasbourg

Table des matières

1 Imagerie dans la prise en charge de l'adénome pléomorphe	6
1.1 Introduction	6
1.2 Imagerie de dépistage et de caractérisation d'une suspicion clinique d'adénome pléomorphe de la parotide	6
1.2.1 Formation parotidienne infracentimétrique : dépistage/caractérisation	6
1.2.2 Formation parotidienne supracentimétrique – dépistage et caractérisation.....	7
1.2.3 Stratégie de surveillance radiologique des adénomes pléomorphes opérés.....	8
2 Quelle place pour la cytologie dans le bilan d'un adénome pléomorphe parotidien ?	8
2.1 Généralités.....	8
2.2 Méthodologie du prélèvement	9
2.3 Indications de la ponction échoguidée.....	9
2.4 Faut-il recommander la cytoponction systématique lors du bilan préopératoire de l'adénome pléomorphe ?	10
2.4.1 Études antérieures à l'utilisation de la classification de Milan.....	10
2.4.2 Études réalisées avec la classification de Milan	10
2.5 Comparaison des performances diagnostiques de la cytologie et de l'imagerie par résonance magnétique	11
2.6 Place de la microbiopsie échoguidée dans le bilan préopératoire de l'adénome pléomorphe	11
3 L'examen extemporané lors de la chirurgie d'exérèse d'une tumeur avec suspicion d'adénome pléomorphe	12
4 Stratégie de prise en charge	14
4.1 Stratégie chirurgicale en cas de suspicion d'adénome pléomorphe de la parotide	14
4.2 Prise en charge des adénomes pléomorphes hors parotide	16
4.2.1 Adénome pléomorphe de la glande submandibulaire (GSM)	16
4.2.2 Adénome pléomorphe sur glande salivaire annexe, accessoire et sur hétérotopie salivaire	17
5 Prise en charge des récives de l'adénome pléomorphe	19
5.1 Place de la chirurgie dans la prise en charge de la récive d'adénome pléomorphe	19
5.1.1 Population concernée.....	20
5.1.2 Impact de la chirurgie initiale et récive de l'adénome pléomorphe.....	21
5.1.3 Analyse anatomopathologique.....	21
5.1.4 Récive d'adénome pléomorphe et paralysie faciale périphérique (PFP)	22
5.1.5 Quelle chirurgie en cas de récive d'adénome pléomorphe (RAP)?	22
5.2 Place de la radiothérapie postopératoire dans la prise en charge de la récive de l'adénome pléomorphe	24
5.3 Protocole technique	26
6 Annexe. Système de Milan pour rapporter la cytopathologie des glandes salivaires	27

METHODOLOGIE

Les banques de données MEDLINE et PUBMED ont été interrogées sur la période de 1986 à 2019. Seules les publications de langue française ou anglaise ont été retenues. 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).

Tableau 1 : Correspondance entre l'évaluation de la littérature et le grade des recommandations (grille adaptée du score de Sackett).

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
Etudes comparatives non randomisées bien menées	
Etudes de cohorte	Présomption scientifique
Niveau 3	
Etudes cas-témoins	
Essais comparatifs avec série historique	Grade C
Niveau 4	
Etudes comparatives comportant des biais importants	Faible niveau de preuve scientifique
Etudes rétrospectives	
Séries de cas	
Etudes 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,...).

D'après le Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations ANAES / Janvier 2000

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AD : adénome pléomorphe
GSM : glande submandibulaire
IRM : imagerie par résonance magnétique
PFP : paralysie faciale périphérique
RAP : récurrences d'adénomes pléomorphes
TDM : tomodensitométrie
TEP : tomographie par émission de positon
VPN : valeur prédictive négative
VPP : valeur prédictive positive

1 Imagerie dans la prise en charge de l'adénome pléomorphe

1.1 Introduction

Les objectifs de l'imagerie en cas de suspicion clinique d'adénome pléomorphe sont multiples. Il conviendra de renforcer ou d'atténuer la présomption clinique d'adénome pléomorphe, d'établir l'étendue et la taille de la tumeur, d'infirmar la présence de ganglions suspects de métastases, d'infirmar la présence d'extension péri-neurale, de guider une éventuelle cytoponction (ou microbiopsie) et éventuellement de distinguer les tumeurs récurrentes des remaniements post-thérapeutiques.

1.2 Imagerie de dépistage et de caractérisation d'une suspicion clinique d'adénome pléomorphe de la parotide

1.2.1 Formation parotidienne infracentimétrique : dépistage/caractérisation

La limite de taille en imagerie (imagerie par résonance magnétique (IRM), tomodynamométrie (TDM), échographie) étant de l'ordre du centimètre, aucun examen d'imagerie n'est suffisamment sensible et spécifique pour le dépistage et la caractérisation de lésions salivaires infracentimétriques.

Sous réserve que la lésion soit située dans une localisation analysable en échographie, celle-ci est l'examen de choix pour éliminer les lésions non tumorales telles que les ganglions normaux [1] (niveau de preuve 3), les adénites inflammatoires, les nodules de sialadénite chronique [2] (niveau de preuve 4). Lorsque la lésion est visible, l'échographie est l'examen de première ligne pour juger de la non-évolutivité de cette formation après 4 à 6 semaines (avis d'expert). Une cytoponction à l'aiguille fine peut être envisagée pour les lésions accessibles [3] (niveau de preuve 2).

Pour les lésions infracentimétriques, l'IRM n'est pas systématique. Quand elle est pratiquée, elle peut montrer, pour l'adénome pléomorphe, une lésion en hypersignal T2 intraglandulaire, bien limitée, sans restriction de la diffusion. Une lésion en isosignal ou hyposignal T2 par rapport à la glande n'est probablement pas en rapport avec un adénome pléomorphe. Sous réserve d'une séquence interprétable, un coefficient de diffusion inférieur à $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ne semble pas compatible avec un adénome pléomorphe [4] (niveau de preuve 3). L'IRM ne permet pas, en routine, de visualiser le nerf facial extracrânien.

La TDM injectée et la tomographie par émission de positons (TEP) n'ont pas de place dans cette indication. Si elle est pratiquée, la TDM montre une lésion rehaussée (non spécifique). Une hyperfixation à la TEP-TDM au 18FDG n'est a priori pas compatible avec un adénome pléomorphe [3] (niveau de preuve 4).

1.2.2 Formation parotidienne supracentimétrique – dépistage et caractérisation

Comme pour les lésions infracentimétriques, et sous réserve que la lésion soit accessible en échographie, celle-ci est l'examen de choix pour éliminer les diagnostics différentiels (voir paragraphe ci-dessus). Dans les autres cas, un complément d'exploration est nécessaire. Un adénome pléomorphe se présente habituellement comme une lésion strictement intraparotidienne, bien limitée, avec renforcement postérieur [5] (niveau de preuve 3). Une hypervascularisation diffuse au Doppler ne semble pas compatible avec un adénome pléomorphe. Une cytoponction à l'aiguille fine est informative pour les lésions accessibles [6] (niveau de preuve 2). Elle est à pratiquer après l'IRM pour éviter des artéfacts de remaniements hémorragiques. L'IRM est l'examen de choix pour déterminer l'extension locale et la caractérisation d'une masse tumorale parotidienne comportant idéalement une séquence coronale à la recherche d'adénopathies cervicales concomitantes ainsi que des séquences de diffusion et de perfusion qui permettront d'augmenter la spécificité de la caractérisation lésionnelle.

Un adénome pléomorphe se présente sous forme d'une lésion intraparotidienne en hypersignal T2 sans adénopathie satellite [7] (niveau de preuve 4)

Habituellement une fine capsule fibreuse est visible en hyposignal T2, et le rehaussement est hétérogène, après injection de produit de contraste. Une lésion en isosignal ou hyposignal T2 par rapport à la glande n'est probablement pas en rapport avec un adénome pléomorphe. Les signes d'envahissement péri-neural du nerf trijumeau ou du nerf facial (épaississement et prise de contraste en T1 gadolinium) ne sont pas compatibles avec un adénome pléomorphe. Une restriction en imagerie de diffusion (ADC) $< 1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ n'est pas compatible avec un adénome pléomorphe [4, 8] (niveau de preuve 3). En perfusion (DCE), un rehaussement progressif dans le temps est le plus habituel [9] (niveau de preuve 3). Un rehaussement rapide ($< 110 \text{ s}$) avec faible lavage lésionnel ($< 30 \%$) est moins fréquent [10] (niveau de preuve 4). Un lavage $> 30 \%$ ne semble pas compatible avec le diagnostic d'adénome pléomorphe [10] (niveau de preuve 4).

La TDM n'est pas recommandée en première intention. De façon moins spécifique qu'à l'IRM, elle montre une lésion intraparotidienne, bien limitée, rehaussée de façon hétérogène [11] (niveau de preuve 4). Un élargissement du foramen stylomastoïdien (évoquant un envahissement du nerf facial) ou la présence d'adénopathies ne sont a priori pas compatibles avec un adénome pléomorphe. La TEP-TDM au 18 FDG n'est pas un examen recommandé. Une hyperfixation n'est a priori pas compatible avec un adénome pléomorphe [12] (niveau de preuve 4).

À ce jour, aucun examen n'est performant pour déterminer la densité cellulaire des lésions, ni estimer le risque de transformation maligne. Cette dernière devra être suspectée devant la présence d'une extension extraparotidienne ou péri-neurale, et la survenue de métastases ganglionnaires ou à distance.

Recommandation 1

Il est recommandé de réaliser une IRM morphologique comprenant les aires ganglionnaires cervicofaciales (idéalement avec des séquences de diffusion et de perfusion) pour la caractérisation et le bilan d'extension des lésions supracentimétriques parotidiennes. (Grade B.)

La TDM injectée peut être proposée comme alternative à l'IRM en cas de contre-indication. (Accord professionnel.)

Pour les petites lésions parotidiennes (infracentimétriques), une échographie est recommandée en première intention. (Accord professionnel.)

Il n'est pas recommandé de réaliser une TEP-TDM au 18FDG de première intention pour une suspicion d'adénome pléomorphe. (Grade C.)

1.2.3 Stratégie de surveillance radiologique des adénomes pléomorphes opérés

Les récurrences d'adénomes pléomorphes peuvent être uniques ou multiples (jusqu'à 100 éléments nodulaires), habituellement dans la loge de parotidectomie, parfois sur tout le trajet de la cicatrice [3] (niveau de preuve 3).

L'échographie n'explore pas toujours la totalité de la loge de parotidectomie. Elle peut être utile pour les petites récurrences superficielles (infracentimétriques). En effet, la limite de résolution de l'IRM est de l'ordre de 8 à 10 mm. Les récurrences présentent habituellement un aspect semblable à la tumeur primitive : hypo-échogène, bien limitée, avec renforcement postérieur, sans hypervascularisation Doppler.

L'IRM est l'examen de choix pour le dépistage des récurrences d'adénomes pléomorphes et l'analyse de leur extension.

Les récurrences présentent habituellement un aspect semblable à la tumeur primitive, en hypersignal T2. Une séquence T2 en saturation de graisse pourrait aider à les dépister [12] (niveau de preuve 3).

Recommandation 2

L'IRM est l'examen de référence pour surveiller les patients à haut risque de récurrence. (Grade C.)

Il n'est pas recommandé de réaliser une IRM avant au minimum 6 mois, après le geste chirurgical. (Accord professionnel.)

2 Quelle place pour la cytologie dans le bilan d'un adénome pléomorphe parotidien ?

2.1 Généralités

La cytoponction à l'aiguille fine est communément pratiquée dans le bilan préopératoire des lésions des glandes salivaires. Il s'agit d'un geste simple à réaliser ; très peu de complications sont rapportées (hématomes 0,1 %, infection ou inflammation 0,16 %, douleur 0,1 %) et le risque de lésion du nerf facial est pratiquement nul [13] (niveau de preuve 2).

Son intérêt est discuté compte tenu de sa faible sensibilité. Cette dernière est variable selon différents paramètres tels que sa réalisation ou non sous échoguidage, l'expérience du préleveur et celle du cytopathologiste. De plus, jusqu'à présent, il n'y avait pas de consensus de réponses cytologiques, compliquant l'analyse des résultats des différentes études [13, 14] (niveau de preuve 2). La publication récente du système de Milan permet une classification de la cytopathologie des glandes salivaires [15] ; cela devrait améliorer la communication entre cytopathologistes et cliniciens. Il s'agit d'un système fondé sur des preuves de la littérature qui établit un risque de malignité et des recommandations de prise en charge par catégorie.

Il y a peu d'articles qui traitent spécifiquement de la performance de la cytologie pour le diagnostic préopératoire de l'adénome pléomorphe. On peut cependant en extraire les données concernant les tumeurs bénignes des glandes salivaires, celles-ci étant essentiellement représentées par l'adénome pléomorphe et la tumeur de Warthin.

2.2 Méthodologie du prélèvement

La cytoponction doit être pratiquée par un opérateur entraîné (clinicien, radiologue ou cytopathologiste). Une ponction est réalisée à l'aiguille 23 à 27 G, de préférence sans aspiration. Il est important de multiplier les passages de façon à échantillonner la tumeur sur toute sa profondeur et sa largeur. Une aspiration peut parfois être nécessaire pour des lésions kystiques ou pour faciliter l'obtention de matériel. Un examen sur site par le cytologiste (ou un radiologue entraîné) permet de vérifier la qualité du prélèvement et, si nécessaire, de le renouveler jusqu'à obtention de matériel exploitable [16] (niveau de preuve 4). Cette condition n'est que rarement possible en pratique [14] (niveau de preuve 2).

Le matériel est ensuite soit étalé sur lames et séché rapidement à l'air, soit recueilli en milieu liquide (nature variable selon le fournisseur). Dans ce dernier cas, il est possible de rincer l'aiguille avec le liquide fixateur. En pratique, c'est le pathologiste qui conseillera la procédure qu'il préfère.

2.3 Indications de la ponction échoguidée

Une question pratique se pose lors du geste de cytoponction : faut-il ponctionner sous échoguidage ou peut-on prélever directement en se guidant par la palpation ?

Dans une méta-analyse, Liu [13] (niveau de preuve 2) montre que les études avec ponction sous échoguidage ont une meilleure sensibilité (0,85 ; intervalle de confiance [IC] 95 %, 0,76-0,91) et une meilleure spécificité (0,98 ; IC 95 %, 0,95-0,99) que celles réalisées sans échoguidage (sensibilité : 0,78 ; IC 95 % 0,74-0,82, et spécificité : 0,97 ; IC 95 %, 0,96-0,98).

Pour les lésions ORL en général (glandes salivaires, ganglions cervicaux, thyroïde), les ponctions réalisées par des cytopathologistes sous échoguidage montrent significativement moins de ponctions non diagnostiques que celles guidées par la palpation (17,1 % versus 6,2 %), ce d'autant que la lésion est infracentimétrique (38,6 % versus 2,9 %). Le taux de discordance entre la cytologie et l'histologie postopératoire est significativement plus bas avec la ponction échoguidée (5,4 %) comparée à la ponction guidée par la palpation (12,8 %) [17] (niveau de preuve 4). En revanche, les pièges conduisant à des erreurs de diagnostic cytologique ne sont pas modifiés avec l'échoguidage dans l'étude de Consamus et al. [18] (niveau de preuve 4). Dans ce dernier cas, il s'agit essentiellement de lésions difficiles à

interpréter en cytologie. Kuan et al. [19] (niveau de preuve 4) recommandent la cytoponction échoguidée pour les lésions profondes et difficiles d'accès.

2.4 Faut-il recommander la cytoponction systématique lors du bilan préopératoire de l'adénome pléomorphe ?

2.4.1 Études antérieures à l'utilisation de la classification de Milan

Une méta-analyse reprenant les performances diagnostiques de la cytologie dans les lésions des glandes salivaires [14] (niveau de preuve 2) ne permet pas de proposer des recommandations en raison de l'hétérogénéité de la performance diagnostique selon les études. Cependant, les auteurs soulignent que la performance diagnostique de la cytologie est significativement plus élevée pour le diagnostic des tumeurs bénignes que pour les tumeurs malignes. Liu et al. [13] (niveau de preuve 2) rapportent une sensibilité de 88 % et une spécificité de 99,5 % de la cytologie pour différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes à partir d'une analyse d'études prospectives. Colella et al. [20] (niveau de preuve 3) rapportent une concordance diagnostique cytologique/histologique de 96 % pour les tumeurs bénignes et recommandent l'utilisation de la cytoponction.

La concordance cytologique/histologique est de 97 % pour l'adénome pléomorphe [18] (niveau de preuve 4) ; la même valeur est retrouvée par Jeong et al. [21] (niveau de preuve 4).

Dans une série française [22] (niveau de preuve 3), 412 adénomes pléomorphes palpables ont été diagnostiqués par la cytologie à l'Institut Curie ; 376 (91,3 %) ont été correctement diagnostiqués comme adénomes pléomorphes, 7 (1,7 %) ont été diagnostiqués comme autres adénomes, 16 (3,9 %) ont été rendus suspects, ce qui nécessitait une vérification histologique, et 2 (0,5 %) ont été rendus faussement positifs. Il est à noter que 11 (2,6 %) prélèvements ont été non significatifs. L'analyse plus détaillée en fonction du sous-type histologique a démontré que des résultats de la cytologie ont été supérieurs dans les sous-types chondromyxoides à stroma riche que dans les sous-types cellulaires à stroma pauvre (92,2 % concordant et 1,4 % suspect/faux positif versus 81,8 % concordant et 11,5 % suspect/faux positif).

2.4.2 Études réalisées avec la classification de Milan

Ces études permettent une approche par le risque de malignité. On dispose actuellement de quelques méta-analyses. En utilisant le système de Milan, le risque de malignité pour les diagnostics cytologiques de tumeurs bénignes est de 3,4 % ± 1,3 %, la sensibilité de 95 % et la spécificité de 93 % [23] (niveau de preuve 2). Des résultats similaires sont retrouvés par Farahani et Baloch [24] (niveau de preuve 2), avec un risque de malignité de 4 % pour le groupe des tumeurs bénignes. La performance diagnostique pour l'adénome pléomorphe est de 97,5 % pour Choy et al. [25] (niveau de preuve 4) et le risque de malignité des cytologies bénignes de 2,7 %. Stanek et Khariwala [26] (niveau de preuve 4) considèrent que la cytoponction est d'une aide importante au diagnostic et notent que sa performance est augmentée sous échoguidage. Les pièges diagnostiques pour le diagnostic cytologique d'adénome pléomorphe sont représentés par le carcinome adénoïde kystique, le carcinome ex-adénome pléomorphe, le carcinome muco-épidermoïde et les tumeurs à cellules myoépithéliales [27] (niveau de preuve 4), [28] (niveau de preuve 2). Le système de Milan recommande de classer en tumeur de malignité indéterminée (salivary tumors of uncertain

malignant potential [SUMP]) les adénomes pléomorphes qui n'ont pas un aspect « classique », ce qui devrait limiter le risque d'erreur de diagnostic.

2.5 Comparaison des performances diagnostiques de la cytologie et de l'imagerie par résonance magnétique

Pour différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes, Tryggvason et al. [29] (niveau de preuve 3), dans une étude rétrospective menée sur 543 patients, montrent une sensibilité et une spécificité de la cytologie de respectivement 85,7 % et 99,5 % comparativement à celles de l'IRM de 81,8 % et 67,3 %. En ce qui concerne plus spécifiquement l'adénome pléomorphe, il n'y avait pas de faux positif sur les 186 cas analysés en cytologie. Sur 71 cas de tumeurs bénignes, 7 d'entre elles ont été diagnostiquées comme malignes en IRM.

Heaton et al. [27] (niveau de preuve 4) ont évalué l'utilité de la cytoponction et de l'IRM dans les adénomes pléomorphes. La valeur prédictive positive (VPP) de la cytologie était de 97,8 % et celle de l'IRM de 96,2 %, sans différence significative. Ils recommandent l'association des deux examens afin d'augmenter la pertinence diagnostique.

Zaghi et al. [30] (niveau de preuve 4) ont proposé un algorithme en IRM pour affiner le diagnostic des adénomes pléomorphes. Ils rapportent une sensibilité de 44 % (IC 95 % : 0,29-0,60), une spécificité de 95,1 % (IC 95 % : 0,86-0,99), une VPP de 85,7 % (IC 95 % : 0,70-1) et une valeur prédictive négative (VPN) de 71,9 % (IC 95 % : 0,62-0,82). La performance diagnostique est de 74,8 % (IC 95 % : 0,66-0,83).

L'association de l'IRM et de la cytologie offre le meilleur taux de performance diagnostique préopératoire pour l'adénome pléomorphe.

Recommandation 3

La cytoponction a une très bonne pertinence diagnostique pour les tumeurs bénignes en général et l'adénome pléomorphe en particulier. (Grade B.)

La cytoponction est particulièrement recommandée pour les tumeurs difficilement caractérisables en IRM (lésion infracentimétrique, ou signal atypique) ou quand le patient refuse la chirurgie. (Grade B.)

Il est recommandé de pratiquer la cytoponction après l'IRM ou à distance pour éviter les artéfacts d'interprétation de l'imagerie. (Accord professionnel.)

2.6 Place de la microbiopsie échoguidée dans le bilan préopératoire de l'adénome pléomorphe

La microbiopsie échoguidée est apparue comme une alternative à la biopsie chirurgicale. Elle est réalisée avec une aiguille de 16 à 19 G, le plus souvent sous anesthésie locale. Les performances diagnostiques de la microbiopsie à l'aiguille échoguidée ont été revues dans une méta-analyse par Kim et Kim [31] (niveau de preuve 3) et montrent d'excellentes sensibilités (94 % ; IC 95 % : 0,92-0,96) et spécificité (98 % ; IC 95 % : 0,97-0,99). Le taux de microbiopsies non diagnostiques est faible, de 3,26 %. Les complications rapportées sont essentiellement à type d'hématome (0,5 %). Il n'a pas été rapporté de dissémination tumorale (mais le recul dans le suivi des patients est insuffisant) ni de paralysie faciale. Sa performance n'est pas liée à l'expérience du préleveur, comme l'est celle de la cytoponction à l'aiguille fine.

Dans la méta-analyse de Novoa et al. [32] (niveau de preuve 2), la corrélation du résultat de la microbiopsie avec l'histologie de la pièce opératoire, sur des lésions de la tête et du cou, est très bonne pour les tumeurs bénignes (94 %) comparativement à celle pour les lésions non néoplasiques (non précisé dans l'article, mais cela doit correspondre à des ganglions réactionnels, des lésions inflammatoires et/ou dystrophiques ; 75 %). La comparaison de la microbiopsie avec la cytoponction montre une meilleure spécificité (99 % versus 96 %), une meilleure pertinence diagnostique (96 % versus 93 %) et une meilleure VPN (95 % versus 90 %) pour détecter la malignité, alors que la sensibilité et la VPP ne sont pas significativement différentes entre les deux méthodes. En particulier, la sensibilité de la microbiopsie est significativement plus élevée pour la caractérisation des lymphomes que la cytoponction (92 % versus 74 %), ce qui est logique puisque le diagnostic de certaines formes de lymphomes ne peut se faire que sur l'analyse de l'architecture histologique, non évaluable en cytologie. Cependant, le résultat des études est biaisé, car ces microbiopsies ont été réalisées après échec de la cytoponction. Liu et al. [13] (niveau de preuve 2) indiquent en revanche une spécificité comparable entre les deux techniques. Dans la méta-analyse de Witt et Schmidt [33] (niveau de preuve 3), la sensibilité et la spécificité de la microbiopsie des glandes salivaires sont respectivement de 96 % (IC 95 % : 87-99) et de 100 % (IC 95 % : 84-100). Le risque de survenue d'hématomes est évalué à 1,6 %. Il n'est pas montré d'hétérogénéité concernant la pertinence diagnostique entre les études, contrairement à ce qui pouvait être observé pour la cytoponction.

En conclusion, Novoa et al. [32] (niveau de preuve 2) ne recommandent pas la microbiopsie comme une alternative à la cytologie, mais la recommandent soit en cas d'échecs répétés de la cytoponction, soit lorsqu'un traitement conservateur est envisagé ou si le patient refuse la chirurgie.

Recommandation 4

La microbiopsie n'est pas recommandée en première intention en remplacement de la cytoponction. (Grade C.)

Elle peut présenter un intérêt lors de cytoponctions non contributives, si le traitement chirurgical doit être différé ou s'il est refusé par le patient. (Grade C.)

3 L'examen extemporané lors de la chirurgie d'exérèse d'une tumeur avec suspicion d'adénome pléomorphe

Les performances de l'examen histologique extemporané dans la prise en charge des tumeurs des glandes salivaires ont été rapportées dans cinq études rétrospectives monocentriques. Ces séries comportaient une majorité d'adénomes pléomorphes [34–38] (niveau de preuve 4). Elles sont résumées dans le tableau suivant :

Performances de l'examen histologique extemporané
dans la prise en charge des tumeurs des glandes salivaires.

	Sensibilité pour toutes les tumeurs	Sensibilité pour l'adénome pléomorphe	Sensibilité dans le groupe des tumeurs malignes
Wang et al., 2012 [34]	86,9 (1019 cas)	99,4 % (551 cas)	79,7 % (148 cas)
Tew et al., 1997 [35]	87,4 % (159 cas)	96,3 (82 cas)	70 % (34 cas)
Chan et al., 1992 [36]	91 % (55 cas)	ND	70 % (cas ND)
Ogawa et al., 2018 [37]	91,7 % (48 cas)	100 % (27 cas)	77,7 (18 cas)
Atula et al., 2017 [38]	93,75 % (16 cas submandibulaire)	88,8 % (9 cas)	100 % (7 cas)

ND : non déterminé.

La sensibilité pour le diagnostic d'adénome pléomorphe était comprise entre 88,8 et 100 %, avec une sensibilité à 99,4 % dans une série de plus de 1 000 patients, dont 551 cas d'adénome pléomorphe [34] (niveau de preuve 4). La spécificité pour l'adénome pléomorphe était toujours supérieure à 95 %.

D'une manière plus générale, l'examen histologique extemporané vise à confirmer la nature bénigne ou maligne de la tumeur, et à préciser, si cela est possible, le grade en cas de tumeur maligne. Grâce à cette information obtenue avant le réveil du patient, le chirurgien pourra adapter l'étendue de son geste chirurgical et éviter dans la mesure du possible une reprise chirurgicale. Il faudra cependant toujours attendre le contrôle histologique définitif de l'examen extemporané pour discuter de la prise en charge du patient, car la qualité des coupes congelées est inférieure à celles des coupes en paraffine (qui permettent aussi la réalisation d'examen immunohistochimiques ou moléculaires).

Il existe un accord professionnel pour indiquer que les erreurs lors de l'examen extemporané sont minimisées lorsque le pathologiste dispose de la pièce d'exérèse entière (non fragmentée). En effet, un des signes de malignité les plus fiables est la mauvaise limitation de la tumeur et l'invasion du tissu péri-tumoral. Ce critère n'est évaluable que si l'interface tumeur-tissu sain peut être échantillonnée par le pathologiste. L'énucléation de la tumeur et la fragmentation de la pièce qui compromettent l'analyse de ce critère sont déconseillées. Elles risquent d'entraîner un diagnostic bénin/malin non tranché formellement, même sur l'examen définitif. Elles peuvent également empêcher de préciser la qualité de l'exérèse (marges non visibles, pièce non repérable).

Inversement, le pathologiste doit être suffisamment formé pour savoir que certains adénomes pléomorphes peuvent être multinodulaires (en particulier lors des récurrences) ou émettre des nodules satellites à travers leur capsule sans que cela constitue un signe de malignité.

Des cas cliniques et avis d'experts ont souligné les pièges diagnostiques suivants autour du diagnostic peropératoire de l'adénome pléomorphe :

- la présence d'une importante métaplasie kératinisante et de nécrose avec infarctissement dans les adénomes pléomorphes, souvent dans un contexte de kystisation ou de traumatisme (éventuellement post-ponction cytologique), peut conduire à proposer des diagnostics de malignité erronés

comme ceux de métastase d'un carcinome épidermoïde, de carcinome muco-épidermoïde ou d'autres tumeurs malignes des glandes salivaires [39–43] (accord professionnel) ;

- la présence d'une métaplasie adipocytaire dans un adénome pléomorphe, en particulier au niveau des glandes salivaires accessoires, peut donner une fausse impression d'infiltration et conduire à un faux diagnostic de malignité [44] (accord professionnel) ;
- il est difficile de porter le diagnostic de carcinome myoépithélial ou de carcinome épithélial/myoépithélial développé sur adénome pléomorphe quand ces carcinomes restent enclos dans l'adénome pléomorphe initial (formes non invasives de carcinome sur adénome pléomorphe). Ce diagnostic peut rester difficile même sur l'examen définitif [4] (accord professionnel) ;
- le caractère très myxoïde et lâche de certains adénomes pléomorphes, en particulier des glandes lacrymales orbitaires, a pu conduire à une proposition diagnostique erronée de rhabdomyosarcome orbitaire lors de l'examen extemporané [46] (accord professionnel).

Recommandation 5

En cas de suspicion préopératoire d'adénome pléomorphe, il est recommandé d'effectuer un examen histologique extemporané sur l'ensemble de la tumeur, incluant le tissu adjacent, afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic et éventuellement d'adapter le geste chirurgical en cas de découverte de malignité. (Accord professionnel.)

4 Stratégie de prise en charge

4.1 Stratégie chirurgicale en cas de suspicion d'adénome pléomorphe de la parotide

L'adénome pléomorphe est le diagnostic histologique le plus fréquemment rencontré pour les masses tumorales parotidiennes. Il est possible d'émettre l'hypothèse de ce diagnostic, en préopératoire, lorsque tous les arguments du bilan initial sont concordants. Le traitement est exclusivement chirurgical. La discussion historique entre parotidectomie totale et superficielle a peu à peu évolué vers celle entre parotidectomie et tumorectomie en dehors de la capsule tumorale en enlevant du tissu glandulaire sain (parotidectomie extracapsulaire), ce qui l'oppose à l'énucléation et à la parotidectomie totale [47] (niveau de preuve 4).

La parotidectomie extracapsulaire est une approche très limitée de l'aire parotidienne avec ou sans dissection du nerf facial qui vise à l'exérèse de la tumeur en conservant la capsule tumorale et en enlevant si possible du tissu glandulaire sain. Exceptionnellement, entre des mains expertes, elle peut avoir une place, mais sa pratique ne saurait être recommandée comme un standard de chirurgie de l'adénome pléomorphe parotidien, compte tenu des risques chirurgicaux (lésion du nerf facial et du conduit salivaire) et du risque de récurrence [48] (niveau de preuve 4).

Les suites fonctionnelles sont meilleures après parotidectomie extracapsulaire [49–51] (niveau de preuve 2). La réalisation de celle-ci est plus discutée pour le traitement chirurgical des adénomes pléomorphes, ce qui incite à beaucoup de prudence en raison du risque de récurrence.

Le traitement chirurgical doit réaliser l'exérèse de la tumeur et de la totalité de sa capsule avec une marge de tissu parotidien adjacent en évitant l'effraction capsulaire. Le risque de récurrence augmente en cas de marges positives, d'ouverture de la capsule ou s'il s'agit d'une forme myxoïde, mais cette information n'est obtenue qu'après analyse définitive [52] (niveau de preuve 4). Kadletz et al., à propos d'une série de 894 tumeurs, ne préconisent pas de réaliser une parotidectomie extracapsulaire en raison d'un taux significativement plus élevé de récurrence et de paralysie faciale [53] (niveau de preuve 4). De telles conclusions ne sont pas confirmées dans la série de 2 465 patients publiée par Mantsopoulos et al. [54] (niveau de preuve 4). De même, Grosheva et al. [51] (niveau de preuve 2), dans une étude prospective objectivent un lien entre la gravité de la paralysie faciale postopératoire et le nombre de branches du nerf facial qui ont été disséquées.

Lorsque l'hypothèse préopératoire d'un adénome pléomorphe n'est pas confirmée en analyse extemporanée et qu'un cancer est affirmé ou suspecté, une parotidectomie totale en un temps est préconisée, car une résection insuffisante dégrade le pronostic [55] (niveau de preuve 4). Lorsque l'analyse extemporanée évoque un carcinome, un évidement ganglionnaire des niveaux IIA, IIB, III et IV peut être réalisé [56, 57] (niveau de preuve 4) dans le même temps ou différé, sans majoration de la morbidité, dans l'attente de l'analyse anatomopathologique définitive et de la confirmation de son indication. Lorsque l'analyse extemporanée est douteuse (grade, type), l'indication de totalisation parotidienne existe, mais il n'y a pas obligation à réaliser le curage dans le même temps.

Il n'y a pas de consensus sur l'utilisation du neuromonitorage en chirurgie primaire de l'adénome pléomorphe parotidien ; il est recommandé dans la chirurgie de reprise (cf. paragraphe 5 « Prise en charge des récurrences de l'adénome pléomorphe »)

Après le traitement chirurgical de l'adénome pléomorphe, la surveillance est essentiellement clinique sans que l'on puisse en préciser les modalités, en l'absence de données bibliographiques (accord professionnel). L'IRM est réservée aux suspicions de récurrences ou aux situations à risque (cf. Recommandation 2

Recommandation 6

Il est recommandé, devant une suspicion préopératoire d'adénome pléomorphe de la glande parotide, d'effectuer une exérèse complète de la tumeur en monobloc avec des marges de tissu sain, lorsque cela est possible, en fonction de la situation anatomique de la tumeur, tout en respectant le nerf facial. (Grade C.)

Recommandation 7

Il est recommandé de ne pas se limiter à l'exérèse au seul contact de la tumeur (énucléation simple). (Grade C.)

Recommandation 8

Il n'est pas recommandé, devant un adénome pléomorphe (confirmé en extemporanée), de réaliser systématiquement une parotidectomie totale. Celle-ci peut toutefois être nécessaire pour l'obtention de marges suffisantes. (Grade C.)

Recommandation 9

Si l'analyse histologique extemporanée réalisée émet un doute sur une lésion carcinomateuse, il est recommandé de totaliser la parotidectomie dans le même temps opératoire. (Accord professionnel.)

Si l'analyse histologique extemporanée confirme la présence d'un carcinome, il est recommandé de réaliser une parotidectomie éventuellement associée au traitement des aires ganglionnaires. Le patient doit, au préalable, être informé de cette éventualité. (Grade C.)

4.2 Prise en charge des adénomes pléomorphes hors parotide

4.2.1 Adénome pléomorphe de la glande submandibulaire (GSM)

La fréquence des tumeurs bénignes dans la GSM est la même que dans la parotide, autour de 80 % [58] (niveau de preuve 4). L'adénome pléomorphe (AP) est la tumeur bénigne la plus fréquente [58] (niveau de preuve 4). Chez l'enfant, l'AP représente les deux tiers des cas et les tumeurs malignes (carcinome muco-épidermoïde) un tiers des cas [59] (niveau de preuve 4). Les AP de la GSM sont parfois très volumineux [60] (niveau de preuve 4). Leur caractère multifocal est parfois rapporté [61] (niveau de preuve 4).

Le diagnostic est évoqué par l'IRM et la cytoponction. L'association des deux offre le meilleur taux de performance diagnostique préopératoire dans l'AP. Sur des tumeurs anciennes à risque de transformation maligne, la cytoponction est parfois prise en défaut et peut évoquer à tort un AP hypercellulaire en cas de carcinome sur AP [62] (niveau de preuve 4). Les pièges diagnostiques de la cytoponction sont la transformation de l'AP [63] (niveau de preuve 4) et la présence d'un carcinome coexistant avec un AP [64] (niveau de preuve 4). Le traitement de choix de l'AP de la GSM est la résection « en bloc » de la tumeur et de la glande sans effraction de la capsule tumorale [65] (niveau de preuve 4). La submandibulectomie ne laisse qu'une faible quantité de parenchyme glandulaire sain autour de la tumeur, ce qui implique fréquemment des marges étroites et un risque plus élevé d'exposition potentielle de la capsule de l'AP. Néanmoins, plusieurs études ont montré un excellent contrôle local pour les AP des GSM après la chirurgie, ce qui contraste fortement avec le risque de récurrence significatif bien connu pour l'AP de la glande parotide. Les formes totalement encapsulées sont très majoritaires, ce qui explique le très faible taux de récurrence [66] (niveau de preuve 4). Les caractéristiques anatomopathologiques sont les suivantes : pseudopodes 15,3 %, sous-type classique (mixte) 54,2 %, riche en stroma/myxoïde 25 % et cellulaire 20,8 %. Une couronne complète de tissu glandulaire sain enveloppant la tumeur et sa capsule est observée dans seulement 31,9 % des cas.

L'existence d'erreurs de diagnostic préopératoire et d'associations d'AP avec des pathologies malignes justifie la réalisation d'une analyse anatomopathologique extemporanée. En cas de malignité, un curage de principe au minimum du niveau ganglionnaire I est réalisé [67–69] (niveau de preuve 4).

Recommandation 10

Pour évoquer le diagnostic d'adénome pléomorphe de la glande submandibulaire, il est recommandé de faire un bilan préopératoire par IRM dédiée (cf. 1.2.2« Formation parotidienne supracentimétrique – dépistage et caractérisation »), éventuellement associée à une cytoponction échoguidée. (Grade C.)

Recommandation 11

Devant une suspicion préopératoire d'adénome pléomorphe de la glande submandibulaire, il est recommandé de réaliser une submandibulectomie totale. (Grade C.)

Recommandation 12

Devant une suspicion préopératoire d'adénome pléomorphe de la glande submandibulaire, il est recommandé de réaliser une analyse anatomopathologique extemporanée et, si besoin, un curage ganglionnaire de principe au minimum du niveau I chez un patient dûment informé. (Grade C.)

4.2.2 Adénome pléomorphe sur glande salivaire annexe, accessoire et sur hétérotopie salivaire

La distinction entre le tissu salivaire annexe, accessoire et hétérotopique est cliniquement importante. Une glande salivaire annexe est une structure glandulaire détachée d'une glande salivaire principale qui se développe le long des systèmes canaux externes. La glande salivaire accessoire (minor salivary gland) est par définition une glande salivaire normale sous-muqueuse de la cavité orale, au niveau de la muqueuse des lèvres, de la face interne des joues, du palais, du voile et de la langue. Enfin, le tissu salivaire hétérotopique est retrouvé en dehors des localisations anatomiques précédemment décrites. C'est le résultat d'une malposition embryonnaire [70, 71] (niveau de preuve 4).

Les variantes anatomiques de la glande parotide sous forme d'une glande annexe sont retrouvées dans 21 % des dissections [72] (niveau de preuve 3). La fréquence d'une glande submandibulaire annexe n'est pas connue en raison de sa rareté, et il y a peu de cas rapportés [73] (niveau de preuve 4). Il est probable que la glande salivaire annexe résulte du développement prématuré d'un système acineux, avec un canal de raccordement qui se draine dans le conduit parotidien ou submandibulaire principal [74] (niveau de preuve 4).

Les tumeurs sur glandes salivaires accessoires représentent 10 à 25 % des tumeurs des glandes salivaires [75] (niveau de preuve 4). Les tumeurs sur hétérotopie salivaire sont observées dans le larynx, la cavité nasale, les sinus paranasaux et sont principalement répertoriées sous forme de cas cliniques [76]

(niveau de preuve 4). Seule la série de Kuo et al. en collige 38 cas [77] (niveau de preuve 4).

L'AP est le néoplasme le plus commun des glandes salivaires non principales, avec un taux de 56 % pour Yih et al. [78] (niveau de preuve 4). Il est principalement rapporté au niveau du palais, suivi de la lèvre supérieure [79] (niveau de preuve 4). Il est surtout observé chez les femmes au cours de la quatrième décennie. Cependant, il peut être retrouvé chez les enfants et les personnes âgées des deux sexes [80] (niveau de preuve 4). Chez les enfants et les adolescents, il est décrit principalement entre 5 et 15 ans [81] (niveau de preuve 4). Cliniquement, l'AP est une tumeur ferme indolore à croissance lente, mobile dans des tissus mous ou fixes au niveau du palais. Il peut devenir géant s'il est négligé. Rarement, les tumeurs peuvent se présenter par une ulcération muqueuse ou par une paresthésie consécutive à une compression nerveuse.

Le couple TDM-IRM est intéressant pour le bilan d'extension local et le diagnostic différentiel (signes de malignité tels que le caractère infiltrant, l'iso- ou l'hyposignal T2, la présence d'adénopathie et d'infiltration périneurale, la lyse osseuse) [82] (niveau de preuve 4).

Histologiquement, l'AP des glandes salivaires accessoires et sur hétérotopie n'a pas de différence avec les localisations classiques. Il est divisé en groupe myxoïde (80 % de stroma), cellulaire (80 % cellulaire) et mixte (classique). Les AP sont le plus souvent non encapsulés, donnant une fausse image d'invasion. La variante myxoïde est ici aussi plus à risque de récurrence [83] (niveau de preuve 4). Le diagnostic préopératoire doit être réalisé par ponction ou biopsie, afin de prévoir une chirurgie adaptée [77] (niveau de preuve 4). En cas de biopsie chirurgicale, celle-ci doit être limitée et placée de telle façon que la voie d'abord pourra être emportée lors de la chirurgie d'exérèse pour limiter le risque de récurrence locale par essaimage. Le traitement est uniquement chirurgical, avec une résection complète en monobloc [77] (niveau de preuve 4). Dans la cavité orale, il est fréquent de réaliser une reconstruction du palais ou de la lèvre par lambeau locorégional en cas de faible perte de substance. En cas de perte de substance plus importante, un lambeau pédiculé ou libre peut être nécessaire [77] (niveau de preuve 4). Il n'y a pas de données pour un traitement adjuvant de principe. Les récurrences sont observées principalement dans les glandes salivaires accessoires et les hétérotopies, dans 10 % des cas à cause d'une insuffisance de chirurgie initiale [77] (niveau de preuve 4). La surveillance doit être prolongée [77] (niveau de preuve 4).

Recommandation 13

En cas de suspicion d'adénome pléomorphe sur glande salivaire annexe, accessoire ou sur hétérotopie, il est recommandé d'associer une IRM à la TDM pour préciser le bilan d'extension et rechercher des diagnostics différentiels de malignité. (Grade C.)

Recommandation 14

En cas de suspicion d'adénome pléomorphe sur glande salivaire annexe, accessoire ou sur hétérotopie, il est recommandé pour les tumeurs volumineuses de faire un diagnostic histologique préopératoire afin de garantir la qualité de l'exérèse et la reconstruction éventuelle. (Grade C.)

Il est recommandé pour les petites tumeurs superficielles de réaliser une exérèse d'emblée en monobloc et une analyse anatomopathologique. (Grade C.)

Recommandation 15

En cas d'adénome pléomorphe sur glande salivaire annexe, accessoire ou sur hétérotopie, il est recommandé une chirurgie d'exérèse complète en monobloc. (Grade C.)

Recommandation 16

En cas de résection étendue d'adénome pléomorphe de glande salivaire accessoire ou sur hétérotopie, une chirurgie de reconstruction est recommandée. (Grade C.)

5 Prise en charge des récurrences de l'adénome pléomorphe

5.1 Place de la chirurgie dans la prise en charge de la récurrence d'adénome pléomorphe

L'adénome pléomorphe (AP) est la plus fréquente des tumeurs bénignes de la glande parotide. Sa fréquence est d'environ 4,5 pour 100 000 personnes en Europe [84] (niveau de preuve 4). Sa bénignité, rassurante pour les patients, ne doit pas cacher l'enjeu thérapeutique de cette entité tumorale, caractérisée par ses rapports intimes avec le nerf facial, par son risque de récurrence [85] (niveau de preuve 4) et par son évolution rare, mais possible vers une transformation maligne [86] (niveau de preuve 4). En situation de récurrence, l'AP est significativement associé à un taux de cancérisation six fois plus élevé que lors de sa prise en charge initiale [86] (niveau de preuve 4). Par ailleurs, la difficulté de dissection et de conservation du nerf facial fait courir un risque fonctionnel pour le nerf très significativement supérieur à celui de sa prise en charge initiale. Les récurrences d'adénomes pléomorphes (RAP) restent donc un problème d'actualité et leur prise en charge est souvent complexe, chirurgicalement délicate, mettant en jeu le pronostic fonctionnel du nerf facial [87] (niveau de preuve 4), [88] (niveau de preuve 2) alors que la lésion demeure le plus souvent bénigne.

La résection chirurgicale primaire en marges saines est la règle, compte tenu des risques évolutifs, des connaissances anatomopathologiques de la lésion, en particulier du déficit capsulaire tumoral à l'origine de récurrences [84, 89] (niveau de preuve 4). Le taux de récurrence a diminué de 40 % à moins de 5 % depuis l'abandon de l'énucléation, au profit d'une parotidectomie plus ou moins étendue en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur [90] (niveau de preuve 4). Les marges d'exérèse incertaines ainsi que le jeune âge des patients sont les principaux facteurs exposant à un risque accru de récurrence [84] (niveau de preuve 4).

Cette section propose de faire le point sur la stratégie de prise en charge des RAP, en mettant en avant les facteurs pronostiques du risque de récurrence et les choix thérapeutiques. La place des différentes techniques chirurgicales, de leur indication, les résultats, en particulier fonctionnels (motricité faciale), et la place d'une éventuelle radiothérapie complémentaire sont discutés.

5.1.1 Population concernée

5.1.1.1 Âge et risque de récurrence

Dans une série de 2013 concernant une trentaine de cas de récurrences d'AP opérés, l'âge médian était de $41,3 \pm 15,5$ ans lors de la récurrence [91] (niveau de preuve 4) pour des patients dont la première intervention avait été pratiquée à $31,5 \pm 11,8$ ans. Dans d'autres séries, l'âge moyen semble un peu plus élevé avec une première chirurgie en moyenne un peu plus tardive, vers 40 ans [92] (niveau de preuve 4), mais avec les mêmes délais vis-à-vis de la première récurrence. Ce délai d'une dizaine d'années avant récurrence est classiquement reconnu et en rapport avec la lenteur de croissance tumorale de l'AP.

La récurrence primaire survient significativement plus rapidement chez les patients opérés plus jeunes, notamment avant l'âge de 25 ans ($p < 0,05$). Dans cette dernière série, la récurrence survenait en moyenne $5,1 \pm 2,8$ ans après la première intervention chez les moins de 25 ans contre $15,5 \pm 10,6$ ans après 25 ans ($p = 0,0084$) pour une chirurgie première ayant comporté une parotidectomie. Le jeune âge apparaît comme un facteur de récurrence indépendant. Il est retrouvé dans d'autres études [89, 93] (niveau de preuve 4), sans qu'une cause claire n'ait pu être identifiée ; cet âge apparaît indépendant du temps de suivi des patients. Laskawi et al. [94] (niveau de preuve 4) corrélient l'âge jeune des récurrences plus fréquentes à un caractère d'emblée plus volontiers multinodulaire de la tumeur initiale. Chilla [95] (niveau de preuve 4) évoque l'hypothèse d'une agressivité supérieure chez le patient plus jeune, sans apporter d'arguments histologiques ni cellulaires totalement spécifiques de l'AP du sujet jeune. Pour Norman et McGurk [96] (niveau de preuve 4), l'âge du patient pourrait inciter les praticiens à une exploration chirurgicale plus « prudente », a minima, dans le but de minimiser le retentissement esthétique et les risques pour le nerf facial. Les risques de récurrence seraient alors plus importants en raison d'un geste d'exérèse moins complet. Ces suppositions ne reposent cependant pas sur une confirmation par l'analyse des pièces opératoires. Ainsi, deux facteurs pourraient expliquer le plus haut taux de RAP chez les patients jeunes : une tendance de la part du chirurgien à effectuer un geste plus limité chez des patients jeunes afin de limiter la dissection du nerf facial et une plus grande agressivité tumorale de l'AP du sujet jeune [97] (niveau de preuve 3).

5.1.1.2 Autres facteurs de risque de récurrence

Le sex-ratio des RAP est proche de 1. Pourtant, le sex-ratio lors du diagnostic initial d'un AP parotidien dans la littérature est décrit avec une prédominance féminine (60 %) : un sex-ratio de 1 au moment des récurrences pourrait traduire une prédominance de risque de récurrence chez l'homme [88] (niveau de preuve 2). Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une hormonodépendance tumorale. Glas et al. [98] (niveau de preuve 4) ont étudié dans l'AP les récepteurs aux hormones sexuelles, l'insulin-like growth factor 1 (IGFR1) et l'antigène Ki-67 (marqueur de prolifération cellulaire des AP). Ils constataient des taux tumoraux de progestérone et d'IGFR1 supérieurs chez des patients multirécidivés. Un taux

anormalement élevé de récepteurs androgéniques est également décrit dans les localisations secondaires métastatiques [99, 100] (niveau de preuve 3). Ces travaux n'ont pas permis d'ouvrir la voie à des thérapeutiques médicales, les différents essais s'étant révélés décevants.

Contrairement aux tumeurs malignes des glandes salivaires, le site parotidien est plus enclin à des récurrences que les glandes salivaires accessoires [88] (niveau de preuve 2).

5.1.2 Impact de la chirurgie initiale et récurrence de l'adénome pléomorphe

Le risque de récurrence apparaît directement lié à la qualité de l'exérèse initiale : les marges intralésionnelles ainsi que les marges « incertaines » sont associées à une hausse du risque de récurrence de l'adénome à distance de la chirurgie initiale [89] (niveau de preuve 4).

Indépendamment de la qualité des marges d'exérèse primaires de l'adénome, le taux de récurrence apparaît également statistiquement relié à la réalisation initiale d'une énucléation par rapport à une parotidectomie [101] (niveau de preuve 4). L'énucléation, qui est supposée réduire les risques de paralysie faciale, est associée à un risque de récurrence qui peut dépasser 40 % [102] (niveau de preuve 4). Le traitement chirurgical doit réaliser l'exérèse de la tumeur et de la totalité de sa capsule avec une marge de tissu parotidien adjacent en évitant l'effraction capsulaire (cf. 4.1 « Stratégie chirurgicale en cas de suspicion d'adénome pléomorphe de la parotide »). Les résultats des études récentes ne montrent en revanche pas de différence en fonction de la réalisation d'une parotidectomie totale versus une parotidectomie élargie au tissu adjacent à l'adénome. L'indication de la parotidectomie subtotale systématique était historiquement fondée sur la multifocalité initiale de la lésion. Cette observation est en fait exceptionnelle (0,5 % pour Batsakis et al. [103] (niveau de preuve 4) ou infondée pour d'autres [104] (niveau de preuve 4).

Il est également décrit une diminution de l'intervalle avant récurrence au fur et à mesure de l'augmentation du nombre de récurrences : dans une série de plus de 30 patients, les délais étaient de $10,4 \pm 8,6$ ans à la première récurrence, puis respectivement $5,6 \pm 4,2$ et $3,5 \pm 2$ ans pour les deuxièmes et troisièmes récurrences [91] (niveau de preuve 4).

5.1.3 Analyse anatomopathologique

Sur le plan anatomopathologique, le taux et la cause des récurrences d'adénome pléomorphe parotidiens apparaissent liés à trois facteurs initiaux [91, 102, 105-107] (niveau de preuve 4) :

- la prise en charge initiale par énucléation ;
- l'existence d'une rupture tumorale ou une qualité d'exérèse de l'ablation considérée incomplète, douteuse ou fragmentée (25 % des cas) ;
- la constatation d'une capsule incomplète avec extension tumorale à distance, sous forme de pseudopodes ou de nodules satellites distants (50 % des cas).

La faible cellularité (hypocellularité et cellularité intermédiaire) est également décrite comme associée à un plus haut risque de récurrence [89, 91, 103] (niveau de preuve 4). La dissémination tumorale initiale serait statistiquement corrélée à son

hypocellularité [108] (niveau de preuve 4). Les formes hypocellulaires (à stroma riche) seraient significativement associées à une finesse de leur capsule tumorale, à la présence des pseudopodes et nodules satellites. Cette hypothèse n'explique cependant pas le risque de récurrence plus important chez les sujets jeunes : Rodriguez et al. [109] (niveau de preuve 4) n'observent en effet pas d'hypocellularité prédominante chez l'enfant.

Concernant le risque de transformation maligne des RAP, la littérature retrouve des pourcentages allant de 2 à 25 % [92, 108] (niveau de preuve 4), Cette fréquence augmenterait de 1 à 7 % tous les 10 à 20 ans, et avec le nombre de récurrences.

5.1.4 Récurrence d'adénome pléomorphe et paralysie faciale périphérique (PFP)

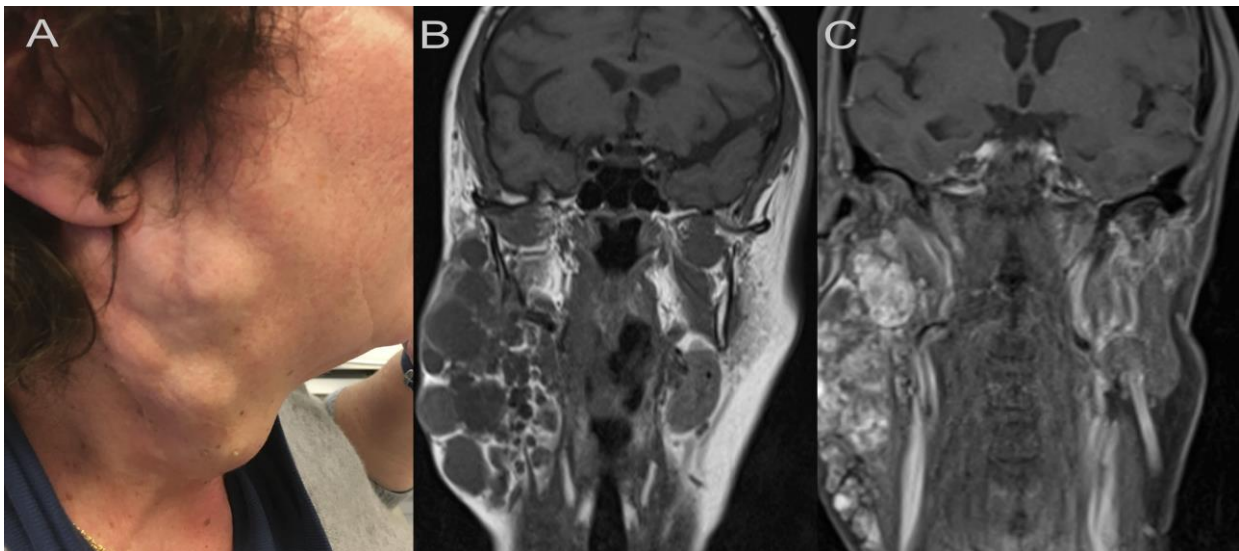
Les taux de PFP définitives retrouvés après chirurgie de RAP dans la littérature sont proches de 30 % (15 % de formes sévères, House-Brackmann > 3) et avec une prédominance pour l'atteinte du territoire inférieur [92, 108] (niveau de preuve 4). Ce taux a été parfois décrit comme supérieur lors des dissections rétrogrades, mais de façon non significative, et témoignant probablement de cas plus difficiles, ou d'une récurrence plus importante dans une situation où la découverte antérograde du nerf était impossible. Chez les patients multiopérés, Leonetti et al. [90] (niveau de preuve 4) proposent une section des branches faciales trop au contact de la tumeur, suivie d'une réparation immédiate par greffe nerveuse ou suture. Cette technique est controversée, et Niparko et al. [108] (niveau de preuve 4) n'ont pas montré de diminution des récurrences malgré cette chirurgie considérée comme plus radicale. La majorité des équipes n'optent pour cette attitude qu'en cas d'impossibilité de disséquer les branches nerveuses de la tumeur. Le recours au neuromonitorage lors de la chirurgie des RAP permet une diminution significative du temps opératoire et des séquelles neurologiques. Les facteurs prédictifs de PFP postopératoire définitives sont les mêmes que ceux de la difficulté de la redissection du nerf facial et de ses branches : lésions multirécidivées, multilobulées, type de chirurgie précédente (risque d'autant plus élevé que la chirurgie a été large et moindre en cas d'énucléation préalable), nécessité d'une chirurgie étendue au sein de la loge parotidienne [88] (niveau de preuve 2), [110] (niveau de preuve 4).

5.1.5 Quelle chirurgie en cas de récurrence d'adénome pléomorphe (RAP)?

L'IRM est incontournable dans le bilan préopératoire des RAP (cf. Figure ci-dessous). Elle établit la quantité et la répartition du tissu glandulaire résiduel et tumoral, et met en évidence d'éventuelles récurrences multifocales non cliniquement perçues. Cette imagerie est essentielle pour évaluer la stratégie thérapeutique et réaliser l'exérèse chirurgicale qui peut comporter une reprise de parotidectomie, partielle, ou élargie en fonction de la localisation, du volume et de la focalité tumoraux. Dans d'autres situations, en particulier s'il existe une récurrence limitée, une simple énucléation de la lésion peut être proposée. Sa place est soulignée par la plupart des auteurs, mais les niveaux de preuve sont faibles et au mieux le fait de revues rétrospectives de la littérature [87, 101] (niveau de preuve 4). La décision doit aussi tenir compte de l'âge du patient et de ses comorbidités, en lien avec la cinétique évolutive de son AP récidivé, qui est mis en balance avec les risques et délais de transformation carcinomateuse [101] (niveau de preuve 4).

La place de la chirurgie de reprise expose à un risque de séquelles fonctionnelles pour le nerf facial, malgré le recours au neuromonitorage peropératoire. Ce risque doit être parfaitement et le plus honnêtement possible explicité au patient, en adaptant l'information au geste anticipé. Il n'y a pas de recommandation spécifique concernant la technique de repérage et le mode de dissection de tout ou partie des branches du nerf. Sans effrayer le patient au point de le dissuader d'une reprise si celle-ci est manifestement indiquée, il est honnête d'annoncer au patient les taux classiquement reconnus d'atteinte fonctionnelle définitive du nerf facial proches de 30 % ainsi que la prédominance de l'atteinte du territoire inférieur [92, 108] (niveau de preuve 4). Bien entendu, les situations sont très variables entre une récurrence nodulaire limitée à distance des branches du nerf facial qui fait courir un risque fonctionnel mineur, une récurrence nodulaire polaire qui expose à un déficit partiel focal, et les récurrences étendues où la redécouverte du nerf facial et sa conservation fonctionnelle peuvent être difficiles et limitées, et sont associées à un risque fonctionnel très supérieur [88] (niveau de preuve 2).

Figure : Patiente de 62 ans présentant une volumineuse récurrence d'adénome pléomorphe parotidien droit 25 ans après une chirurgie incomplète.



- A. Aspect clinique. Noter la présence d'une cicatrice médiojugale.
 B. IRM en coupe coronale. Récurrence étendue parotidienne et extraparotidienne multinodulaire en hypersignal T1.
 C. IRM en séquence T1 après injection de gadolinium montrant le rehaussement hétérogène de lésion nodulaire de l'adénome.

Recommandation 17

En cas de récurrence d'adénome pléomorphe de la parotide, une chirurgie de reprise d'exérèse complète est recommandée. (Grade C.)

La décision et le délai de réalisation doivent tenir compte de l'âge du patient et de ses comorbidités, en lien avec la cinétique évolutive de sa récurrence d'adénome pléomorphe. Il faut mettre en balance les risques de progression et de transformation carcinomateuse, qui sont d'autant plus importants que le patient est jeune. (Grade C.)

Il est recommandé d'utiliser un neuromonitorage pour cette chirurgie de reprise. Néanmoins, le risque de séquelle fonctionnelle, en retenant les parésies du nerf facial, est proche de 30 %, et doit être explicité au patient. (Grade C.)

Recommandation 18

Il est recommandé de réaliser une IRM pour évaluer la stratégie thérapeutique chirurgicale avant toute reprise d'exérèse d'un adénome pléomorphe de la parotide, en particulier pour définir l'extension de la récurrence et déceler des lésions infracliniques. (Grade C.)

En fonction de l'extension lésionnelle, une reprise de parotidectomie sous neuromonitorage, partielle, totale ou étendue, peut être proposée. Dans la situation d'une récurrence limitée, une exérèse isolée sous neuromonitorage est possible. (Grade C.)

5.2 Place de la radiothérapie postopératoire dans la prise en charge de la récurrence de l'adénome pléomorphe

La place de la radiothérapie est étroitement liée au profil évolutif des AP et aux limites de la chirurgie. Ainsi, la propension à la récurrence des AP après chirurgie est estimée entre 0,5 % et 5 % [87] (niveau de preuve 4). De plus, il existe un risque de transformation maligne décrit entre 1 % et 40 %, risque qui augmente avec la durée d'évolution, le nombre de récurrences et la multifocalité [84, 90, 91, 92] (niveau de preuve 4). Les carcinomes développés sur AP représentent 12 % des tumeurs malignes des glandes salivaires [93] (niveau de preuve 4). Par ailleurs, des cas d'AP non transformés métastatiques ont été rapportés [94] (niveau de preuve 4).

Une radiothérapie adjuvante, lorsqu'elle est proposée, vise à améliorer le contrôle local (éviter les récurrences ou retarder leur apparition) et éviter la multiplication des interventions chirurgicales qui pourraient s'avérer difficiles ou morbides (haut risque de paralysie faciale). La radiothérapie dans le cadre de tumeurs bénignes reste néanmoins très controversée, car, d'une part, elle complique techniquement un éventuel geste chirurgical de rattrapage et, d'autre part, le risque de néoplasie secondaire radio-induite n'est pas nul chez ces adultes généralement jeunes au moment du diagnostic. Il est cependant difficile, voire impossible, de distinguer une transformation maligne spontanée d'une transformation maligne radio-induite avec les outils moléculaires actuels. Enfin, les délais de nouvelles récurrences sont raccourcis et le risque de transformation maligne augmente avec le nombre croissant de récurrences [111] (niveau de preuve 4).

L'indication d'une radiothérapie postopératoire après une chirurgie de reprise d'ablation d'une RAP n'est pas univoque. Il n'existe pas, en effet, d'étude randomisée ou d'étude utilisant des méthodes statistiquement appropriées et de suivi suffisamment long pour évaluer son impact sur la diminution du risque de récurrence locale avec un bon niveau de preuve. Compte tenu de ses risques propres, la réalisation d'une radiothérapie n'est généralement pas pratiquée en première intention. La question se pose plus généralement de la réaliser en adjuvant de la première récurrence ou plus tardivement en fonction de la qualité de la résection, des autres facteurs histopronostiques et des risques fonctionnels et esthétiques d'une chirurgie ultérieure. La radiothérapie peut aussi être proposée en situation d'AP non résecable.

Cette recommandation vise à préciser la place et les modalités (radiothérapie en photons par modulation d'intensité ou hadronthérapie) de la radiothérapie en adjuvant et en situation de non-résecabilité pour des AP non transformés.

Les études d'évaluation de la radiothérapie postopératoire en première intention sont exceptionnelles. Une étude rétrospective suggère l'absence de bénéfice de la

radiothérapie adjuvante en situation de résection microscopiquement incomplète et des toxicités significatives [112] (niveau de preuve 4). Il existait un bénéfice en univarié (1 récurrence/25 après radiothérapie versus 11/53, $p < 0,05$), mais non en multivarié (peut-être par manque de puissance et absence de méthode d'ajustement sur les biais d'attribution de la radiothérapie). La revue systématique de Kanatas et al. donne cependant une place à la radiothérapie postopératoire en cas de résection incomplète, d'histologie myxoïde, de cible > 2 cm, de nodules satellites, de capsule incomplète, sans préciser si cet algorithme s'applique uniquement aux récurrences [101] (niveau de preuve 4).

Plusieurs études rapportent des tendances montrant une diminution du risque de deuxième récurrence lorsqu'une radiothérapie était effectuée dans un contexte postopératoire (reprise de parotidectomie) de la première récurrence [87, 107, 113] (niveau de preuve 4). La reprise chirurgicale semble essentielle pour améliorer le contrôle local avant radiothérapie.

Dans la revue de littérature de 2019 de McLoughlin et al., qui a regroupé plus de 330 patients en situation de RAP, la radiothérapie tendait à limiter le risque de récurrence sans augmenter significativement le risque de transformation tumorale maligne et au prix d'effets secondaires limités [114] (niveau de preuve 4). Cependant, les auteurs rappellent qu'il n'existe aucune étude randomisée contrôlée susceptible de permettre la recommandation systématique de la radiothérapie dans cette indication adjuvante [115] (niveau de preuve 4).

D'autres auteurs ne constatent pas de diminution du taux de récurrence, mais une augmentation du délai de cette récurrence en cas de radiothérapie adjuvante postopératoire, sans majoration ni diminution du risque de transformation maligne [86, 91] (niveau de preuve 4).

Pour Renehan et al. [93] (niveau de preuve 4), dans une population de 114 RAP, le bénéfice significatif de la radiothérapie est retrouvé en cas de multifocalité, mais pas en cas de tumeur unifocale. Dans leur description, il existerait également un allongement du temps avant récurrence.

Quelques cas d'effets secondaires potentiels graves de la radiothérapie sont rapportés (radionécroses cérébrale et osseuse), mais les techniques dosimétriques modernes n'étaient pas connues, et pour plusieurs patients, la radiothérapie avait été effectuée dans un contexte d'infection du lit opératoire. Les autres effets secondaires radio-induits potentiels d'une irradiation externe dans cette localisation comprennent la mucite de la cavité buccale, l'épithélite, la dépilation, l'hyposialie. Des syndromes de Frey et les cas exceptionnels de paralysie faciale sont probablement largement imputables à la chirurgie [114] (niveau de preuve 4).

Dans plusieurs études, de rares cas d'adénocarcinomes apparus secondairement étaient rapportés dans le suivi des patients, mais à la fois dans les groupes irradiés et non irradiés, sans significativité statistique [89] (niveau de preuve 4). Les risques sont cependant considérés comme supérieurs chez les sujets jeunes [116] (niveau de preuve 4), faisant réserver la radiothérapie aux situations de récurrences multiples, avec multifocalité lésionnelle, envahissement des structures adjacentes et recoups positifs malgré une chirurgie la plus large possible [89, 93] (niveau de preuve 4) et à l'exclusion des patients les plus jeunes.

La radiothérapie par technique de modulation d'intensité n'a pas été spécifiquement évaluée du fait de la rareté des indications [117] (niveau de preuve 4). La radiothérapie par technique de modulation d'intensité est néanmoins

quasi généralisée en 2020 en France, du fait de la préservation notamment des structures auditives et de la possibilité de mieux conformer la dose au lit opératoire, en évitant de délivrer des doses élevées dans des structures saines. Cette modalité d'irradiation nécessite cependant une évaluation à long terme, du fait des plus grands volumes irradiés à faibles doses.

La protonthérapie peut être discutée pour les sujets jeunes, pour les AP étendus à la base du crâne et pour les formes non résécables requérant des doses de l'ordre de 70 Gy. Cette modalité de radiothérapie permet, comme la radiothérapie avec modulation d'intensité, de conformer la dose à la région de l'AP, mais offre l'avantage, par rapport à la radiothérapie avec modulation d'intensité, de ne pas disperser les faibles doses [118] (niveau de preuve 4).

5.3 Protocole technique

Il faut noter qu'avec la radiothérapie avec modulation d'intensité et la protonthérapie, les gradients de dose sont abrupts (la dose chute en quelques millimètres). De plus, les AP proposés pour radiothérapie sont volontiers R1, multifocaux et multiopérés. Le corollaire est que la zone à irradier peut être difficile à définir. Pour une irradiation optimale, il est souhaitable d'avoir une concertation avec le chirurgien pour la définition de la zone à irradier.

Sur le plan technique, les volumes cibles à irradier seront délimités à partir d'un scanner dosimétrique. Une fusion IRM préopératoire-scanner dosimétrique dans la même position thérapeutique, avec masque de contention, est à recommander dans un souci de délimitation précise des volumes cibles [109] (niveau de preuve 4). Toute la loge de parotidectomie et toutes les extensions (nodules satellites, et pseudopodes) doivent être irradiées.

La dose est de l'ordre de 60 Gy en 6 semaines avec 5 séances hebdomadaires. L'impact d'une augmentation de dose à 66 Gy sur les zones de résection incomplète est insuffisamment décrit et doit être discuté au cas par cas. Une dose de 70 Gy est généralement requise pour les formes non résécables ou en situation de reliquat macroscopique.

Une étude multicentrique sur les cas recensés depuis 10 ans est en cours au sein du groupe GETTEC (Groupe d'étude de Tumeurs de la Tête et du Cou, Dr A. Lasne-Cardon, Caen). Un registre ENT-UK a également été mis en place en Grande-Bretagne [101] (niveau de preuve 4). Selon la revue de McLoughlin, les RAP pourraient éventuellement faire l'objet d'un essai randomisé testant radiothérapie postopératoire en cas de facteurs péjoratifs dès la première récurrence ou observation [114] (niveau de preuve 4). Les résultats étayeront peut-être l'utilisation de ce traitement dont l'application est pour le moment soumise à des décisions prises sur des bases empiriques. Tout l'enjeu est de déterminer si, pour ces cas sélectionnés, le traitement de radiothérapie est plus intéressant que le traitement chirurgical seul ; il faudra prouver au minimum sa non-infériorité sur les taux de récurrences locales associée à une réduction des risques de séquelles, en particulier de paralysie faciale.

Recommandation 19

Il est recommandé de discuter la radiothérapie en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) :

- en cas d'adénome pléomorphe multirécidivé après une chirurgie de reprise macroscopiquement complète, mais à haut risque de nouvelle récurrence (reliquats microscopiques) ;
- en cas d'adénome pléomorphe multirécidivé après chirurgie incomplète ;
- en cas d'adénome pléomorphe récidivant non opérable. (Grade C.)

6 Annexe. Système de Milan pour rapporter la cytopathologie des glandes salivaires

Catégorie diagnostique	Risque de malignité	Recommandations de prise en charge	Exemples
I. Non diagnostique	25 %	- Corrélation avec les données cliniques et d'imagerie - Répéter la ponction	Parenchyme salivaire normal, prélèvement kystique non mucineux
II. Non néoplasique	10 %	- Corrélation avec les données cliniques et d'imagerie - Surveillance	- Sialadénite chronique - Ganglion réactionnel intraparotidien
III. Atypies de signification indéterminée	20 %	Répéter la ponction Chirurgie	Matériel kystique mucineux, étalements à dominante oncocytaire, métaplasie bénigne versus néoplasme
IV. Néoplasmes a. Bénin	< 5 %	Chirurgie ou surveillance	Adénome pléomorphe, tumeur de Warthin
b. Néoplasme salivaire à potentiel de malignité incertain (SUMP)	35 %	Chirurgie	Néoplasmes à cellules basaloïdes, adénome pléomorphe avec atypies
V. Suspect de malignité	60 %	Chirurgie	
VI. Malin	90 %	Chirurgie	Carcinome canalaire salivaire, carcinome adénoïde kystique

Adapté de Faquin WC, Rossi ED. The Milan System for reporting salivary gland cytopathology. New York : Springer ; 2018.

REFERENCES

1. Desmots F, Fakhry N, Mancini J, et al. Shear wave elastography in head and neck lymph node assessment : image quality and diagnostic impact compared with B-mode and Doppler ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 2016 ; 42 : 387-98.
2. Chow TL, Chan TTF, Choi CY, Lam SH. Kuttner's tumour (chronic sclerosing sialadenitis) of the submandibular gland : A clinical perspective. *Hong Kong Med J* 2008 ; 14 : 46-9.
3. Seo YL, Yoon DY, Baek S, et al. Incidental focal FDG uptake in the parotid glands on PET/CT in patients with head and neck malignancy. *Eur Radiol* 2015 ; 25 : 171-7.
4. Habermann CR, Arndt C, Graessner J, et al. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging of primary parotid gland tumors : Is a prediction of different histologic subtypes possible ? *Am J Neuroradiol* 2009 ; 30 : 591-6.
5. Knopf A, Mansour N, Chaker A, et al. Multimodal ultrasonographic characterisation of parotid gland lesions - A pilot study. *Eur J Radiol* 2012 ; 81 : 3300-5.
6. Inohara H, Akahani S, Yamamoto Y, et al. The role of fine-needle aspiration cytology and magnetic resonance imaging in the management of parotid mass lesions. *Acta Otolaryngol* 2008 ; 128 : 1152-8.
7. Ikeda K, Katoh T, Ha-Kawa SK, et al. The usefulness of MR in establishing the diagnosis of parotid pleomorphic adenoma. *Am J Neuroradiol* 1996 ; 17 : 555-9.
8. Sumi M, Van Cauteren M, Sumi T, et al. Salivary gland tumors : use of intravoxel incoherent motion MR imaging for assessment of diffusion and perfusion for the differentiation of benign from malignant tumors. *Radiology* 2012 ; 263 : 770-7.
9. Hisatomi M, Asaumi JI, Yanagi Y, et al. Assessment of pleomorphic adenomas using MRI and dynamic contrast enhanced MRI. *Oral Oncol* 2003 ; 39 : 574-9.
10. Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, et al. Parotid gland tumors : can addition of diffusion-weighted MR imaging to dynamic contrast-enhanced MR imaging improve diagnostic accuracy in characterization ? *Radiology* 2008 ; 249 : 909-16.
11. Kakimoto N, Gamoh S, Tamaki J, et al. CT and MR images of pleomorphic adenoma in major and minor salivary glands. *Eur J Radiol* 2009 ; 69 : 464-72.
12. Moonis G, Patel P, Koshkareva Y, et al. Imaging characteristics of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Am J Neuroradiol* 2007 ; 28 : 1532-6.
13. Liu CC, Jethwa AR, Khariwala SS, et al. Sensitivity, specificity, and posttest probability of parotid fine-needle aspiration : a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 ; 154 : 9-23.
14. Schmidt RL, Hall BJ, Wilson AR, Layfield LJ. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology for parotid gland lesions. *Am J Clin Pathol* 2011 ; 136 : 45-59.
15. Faquin WC, Rossi ED. *The Milan System for reporting salivary gland cytopathology.* New York : Springer ; 2018.
16. Barats R, Evrard S, Collin L, et al. Ultrasound-guided fine-needle capillary cytology of parotid gland masses coupled with a rapid-on-site evaluation improves results. *Morphologie* 2018 ; 102 : 26-31.
17. Conrad R, Yang SE, Chang S, et al. Comparison of cytopathologist-performed ultrasound-guided fine-needle aspiration with cytopathologist-performed palpation-guided fine-needle aspiration. A single institutional experience. *Arch Pathol Lab Med* 2018 ; 142 : 1260-7.
18. Consamus EN, Smith D, Pina Oviedo S, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology of salivary gland lesions : A 6-year retrospective review. *J Am Soc Cytopathol* 2015 ; 4 : 63-73.
19. Kuan EC, Mallen-St Clair J, St John MA. Evaluation of parotid lesions. *Otolaryngol Clin N Am* 2016 : 313-25.
20. Colella G, Cannavale R, Flamminio F, Foschini MP. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland lesions : a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg* 2010 ; 68 : 2146-53.

21. Jeong WJ, Park SJ, Cha W, et al. Fine needle aspiration of parotid tumors : diagnostic utility from a clinical perspective. *J Oral Maxillofac Surg* 2013 ; 71 : 1278-82.
22. Klijanienko J, Vielh P. Fine-needle sampling of salivary gland lesions. I. Cytology and histology correlation of 412 cases of pleomorphic adenoma *Diagn Cytopathol* 1996 ; 14 : 195-200.
23. Wei S, Layfield LJ, LiVolsi VA, et al. Reporting of fine needle aspiration (FNA) specimens of salivary gland lesions : A comprehensive review. *Diagn Cytopathol* 2017 ; 45 : 820-7.
24. Farahani SJ, Baloch Z. Retrospective assessment of the effectiveness of the Milan system for reporting salivary gland cytology : A systematic review and meta-analysis of published literature. *Diagn Cytopathol* 2019 ; 47 : 67-87.
25. Choy KCC, Bundele MM, Li H, et al. Risk stratification of fine-needle aspiration cytology of parotid neoplasms based on the Milan system—Experience from a tertiary center in Asia. *Head Neck* 2019 ; 41 : 3125-32.
26. Stanek JJ, Khariwala SS. What is the utility of fine-needle aspiration in parotid gland neoplasms ? *Laryngoscope* 2019 ; 129 : 1255-6.
27. Heaton CM, Chazen JL, van Zante A, et al. Pleomorphic adenoma of the major salivary glands : diagnostic utility of FNAB and MRI. *Laryngoscope* 2013 ; 123 : 3056-60.
28. Ahn S, Kim Y, Oh YL. Fine needle aspiration cytology of benign salivary gland tumors with myoepithelial cell participation : an institutional experience of 575 cases. *Acta Cytol* 2013 ; 57 : 567-74.
29. Tryggvason G, Gailey MP, Hulstein SL, et al. Accuracy of fine-needle aspiration and imaging in the preoperative workup of salivary gland mass lesions treated surgically. *Laryngoscope* 2013 ; 123 : 158-63.
30. Zaghi S, Hendizadeh L, Hung T, et al. MRI criteria for the diagnosis of pleomorphic adenoma : a validation study. *Am J Otolaryngol* 2014 ; 35 : 713-8.
31. Kim HJ, Kim JS. Ultrasound-guided core needle biopsy in salivary glands : A meta-analysis. *Laryngoscope* 2018 ; 128 : 118-25.
32. Novoa E, Gürtler N, Arnoux A, Kraft M. Role of ultrasound-guided core-needle biopsy in the assessment of head and neck lesions : a meta-analysis and systematic review of the literature. *Head Neck* 2012 ; 34 : 1497-503.
33. Witt BL, Schmidt RL. Ultrasound-guided core needle biopsy of salivary gland lesions : a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2014 ; 124 : 695-700.
34. Wang YL, Zhu YX, Chen TZ, et al. Clinicopathologic study of 1176 salivary gland tumors in a Chinese population : experience of one cancer center 1997-2007. *Acta Otolaryngol* 2012 ; 132(8) : 879-86.
35. Tew S, Poole AG, Philips J. Fine-needle aspiration biopsy of parotid lesions : comparison with frozen section. *Aust N Z J Surg* 1997 ; 67(7) : 438-41.
36. Chan MK, McGuire LJ, King W, Li AK, Lee JC. Cytodiagnosis of 112 salivary gland lesions. Correlation with histologic and frozen section diagnosis. *Acta Cytol* 1992 ; 36(3) : 353-63.
37. Ogawa T, Kojima I, Ishii R, et al. Clinical utility of dynamic-enhanced MRI in salivary gland tumors : retrospective study and literature review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018 ; 275(6) : 1613-21.
38. Atula T, Panigrahi J, Tarkkanen J, et al. Preoperative evaluation and surgical planning of submandibular gland tumors. *Head Neck* 2017 ; 39(6) : 1071-7.
39. Behzatoglu K, Bahadir B, Huq GE, Kaplan HH. Spontaneous infarction of a pleomorphic adenoma in parotid gland : diagnostic problems and review. *Diagn Cytopathol* 2005 : 32 : 367-9.
40. Jayaram G, Pathmanathan R, Khanijow V. Cystic lesion of the parotid gland with squamous metaplasia mistaken for squamous cell carcinoma. A case report. *Acta Cytol* 1998 ; 42(6) : 1468-72.
41. Layfield LJ, Reznicek M, Lowe M, Bottles K. Spontaneous infarction of a parotid gland pleomorphic adenoma. Report of a case with cytologic and radiographic overlap with a primary salivary gland malignancy. *Acta Cytol* 1992 ; 36(3) : 381-6.

42. Reddy V, Wadhwan V, Aggarwal P, et al. A benign salivary gland tumor of minor salivary gland mimicking an epithelial malignancy. *Contemp Clin Dent*. 2015 Apr-Jun ; 6(2) : 247-9.
43. Tandon A, Jaiswal R, Siddiqui S, Bordoloi B. Keratinizing pleomorphic adenoma : An unusual case report. *J Oral Maxillofac Pathol* 2018 ; 22(Suppl 1) : S69-72.
44. Schmidt LA, Olsen SH, McHugh JB. Cutaneous adnexal differentiation and stromal metaplasia in palate pleomorphic adenomas : a potential diagnostic pitfall that may be mistaken for malignancy. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34(8) : 1205-10.
45. Said S, Campana J. Myoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma of salivary glands : a problematic diagnosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005 ; 99(2) : 196-201.
46. Korchak ME, Sabet SJ, Azumi N, Goodglick TA. A misleading frozen section in a lacrimal gland pleomorphic adenoma of a nine-year-old. *Orbit* 2015 ; 34(2) : 112-4.
47. Quer M, Guntinas-Lichius O, Marchal F, et al. Classification of parotidectomies : a proposal of the European Salivary Gland Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016 ; 273(10) : 3307-12.
48. Xie S, Wang K, Xu H, et al. PRISMA-extracapsular dissection versus superficial parotidectomy in treatment of benign parotid tumors : evidence from 3194 patients. *Medicine (Baltimore)* 2015 ; 94(34) : e1237.
49. McGurk M, Thomas BL, Renehan AG. Extracapsular dissection for clinically benign parotid lumps : reduced morbidity without oncological compromise. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 1610-3.
50. Zbaren P, Vander Poorten V, Witt RL et al. Pleomorphic adenoma of the parotid : formal parotidectomy or limited surgery ? *Am J Surg* 2013 ; 109-18.
51. Grosheva M, Pick C, Granitzka T, et al. Impact of extent of parotidectomy on early and long term complications : A prospective multicenter cohort study. *Head Neck* 2019 ; 41 : 1943-51.
52. Dulguerov P, Todic J, Pusztaszeri M, Alotaibi NH. Why do parotid pleomorphic adenomas recur ? A systematic review of pathological and surgical variables. *Front Surg* 2017 ; 4 : 26 : 1-8.
53. Kadletz L, Grasi S, Grasi MC, et al. Extracapsular dissection versus superficial parotidectomy in benign parotid gland tumors : the Vienna medical school experience. *Head Neck* 2017 ; 39 : 356-60.
54. Mantsopoulos K, Mueller SK, Goncalves M, et al. Does increasing the incidence of extracapsular dissection for benign tumors of the parotid correlate with an increased need for revision surgery. *Oral Oncol* 2019 ; 94 : 111-4.
55. Tam S, Sandulache VC, Metwalli KA, et al. Incompletely treated malignancies of the major salivary gland : toward evidence based care. *Head Neck* 2018 ; 40 : 1630-8.
56. Zbaren P, Schupbach J, Nuyens M, Stauffer E. Elective neck dissection versus observation in primary parotid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 ; 132 : 387-91.
57. Stennert E, Jungehuelsing M, Guntinas-Lichius O, et al. High incidence of lymph node metastasis in major salivary gland cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003 ; 129 : 720-3.
58. Spiro RH. Salivary neoplasms : overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg* 1986 ; 8 : 177-84.
59. Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, et al. Pediatric submandibular triangle masses : a fifteen-year experience. *Head Neck* 2004 ; 26 : 675-80.
60. Rai A, Sharma S, Shrivastava P, Singh M. A huge pleomorphic adenoma of the submandibular salivary gland. *BMJ Case Rep* 2018 ; 2018. pii : bcr-2017-222249. doi : 10.1136/bcr-2017-222249.
61. Alves CAF, Ribeiro Júnior O, Borba AM, et al. Pleomorphic multicentric adenoma in the submandibular gland. *Head Neck Pathol* 2007 ; 1 : 178-80.
62. Covinsky M, Cai Z, Ambelil M, et al. Low grade carcinoma ex-pleomorphic adenoma : diagnosis and diagnostic challenges caused by fine needle aspiration : report of three cases and review of literature. *Head Neck Pathol* 2018 ; 12 : 82-8.

63. Endo Y, Ohashi R, Inai S, et al. Carcinosarcoma ex pleomorphic adenoma of the submandibular gland in a 64-year-old man : a case report. *J Nippon Med Sch* 2018 ; 85 : 51-5.
64. Pires FR, Alves F de A, de Almeida OP, et al. Synchronous mucoepidermoid carcinoma of tongue and pleomorphic adenoma of submandibular gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003 ; 95 : 328-31.
65. Molina EJ, Mayer K, Khurana J, Grewal H. Pleomorphic adenoma of the submandibular gland. *J Pediatr Surg* 2008 ; 43 : 1224-6.
66. Mantsopoulos K, Goncalves M, Koch M, et al. Submandibular gland pleomorphic adenoma : Histopathological capsular characteristics and correlation with the surgical outcome. *Ann Diagn Pathol* 2018 ; 34 : 166-9.
67. Silver NL, Chinn SB, Bradley PJ, Weber RS. Surgery for malignant submandibular gland neoplasms. *Adv Otorhinolaryngol* 2016 ; 78 : 104-12.
68. Atula T, Panigrahi J, Tarkkanen J, et al. Preoperative evaluation and surgical planning of submandibular gland tumors. *Head Neck* 2017 ; 39 : 1071-7.
69. Lombardi D, Accorona R, Lambert A, et al. Long-term outcomes and prognosis in submandibular gland malignant tumors : A multicenter study. *Laryngoscope* 2018 ; 128 : 2745-50.
70. Ghannam MG, Singh P. *Anatomy, head and neck, salivary glands*. StatPearls, Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2019.
71. Desai RS, Meshram D, Jangam SS, Singh JS. Pleomorphic adenoma of an accessory submandibular salivary gland : a rare entity. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015 ; 53 : e33-5.
72. Frommer J. The human accessory parotid gland : its incidence, nature, and significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977 ; 43 : 671-6.
73. Bryan S, Bodner L, Manor E, Brennan PA. Pleomorphic adenoma occurring outside the submandibular gland : a case report of an accessory submandibular gland. *J Oral Maxillofac Surg* 2013 ; 71 : 1703-5.
74. Köybaşıoğlu A, Ileri F, Gençay S, et al. Submandibular accessory salivary gland causing Warthin's duct obstruction. *Head Neck* 2000 ; 22 : 717-21.
75. Lopes MA, Kowalski LP, da Cunha Santos G, Paes de Almeida O. A clinicopathologic study of 196 intraoral minor salivary gland tumours. *J Oral Pathol Med* 1999 ; 28 : 264-7.
76. Seifert G, Donath K. Multiple tumours of the salivary glands--terminology and nomenclature. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996 ; 32B : 3-7.
77. Kuo YL, Tu TY, Chang CF, et al. Extra-major salivary gland pleomorphic adenoma of the head and neck : a 10-year experience and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011 ; 268 : 1035-40.
78. Yih WY, Kratochvil FJ, Stewart JCB. Intraoral minor salivary gland neoplasms : review of 213 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2005 ; 63 : 805-10.
79. Bergman F. Tumors of the minor salivary glands. A report of 46 cases. *Cancer* 1969 ; 23 : 538-43.
80. Waldron CA, el-Mofty SK, Gnepp DR. Tumors of the intraoral minor salivary glands : a demographic and histologic study of 426 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988 ; 66 : 323-33.
81. Muenscher A, Diegel T, Jaehne M, et al. Benign and malignant salivary gland diseases in children A retrospective study of 549 cases from the Salivary Gland Registry, Hamburg. *Auris Nasus Larynx* 2009 ; 36 : 326-31.
82. Abdel Razek AAK, Mukherji SK. Imaging of minor salivary glands. *Neuroimaging Clin N Am* 2018 ; 28 : 295-302.
83. Sengul I, Sengul D. Pleomorphic adenoma of the lower lip : A review. *N Am J Med Sci* 2011 ; 3 : 536-9.

84. Valstar MH, de Ridder M, van den Broek EC, et al. Salivary gland pleomorphic adenoma in the Netherlands : A nationwide observational study of primary tumor incidence, malignant transformation, recurrence, and risk factors for recurrence. *Oral Oncol* 2017 ; 66 : 93-9.
85. Wittekindt C, Streubel K, Arnold G, et al. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland : analysis of 108 consecutive patients. *Head Neck* 2007 ; 29(9) : 822-8.
86. Chen CP, Wang SJ, van Zante A, Yom SS. Stepwise regional and distant progression of recurrent pleomorphic adenoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011 ; 40(1) : E5-10.
87. Redaelli de Zinis LO, Piccioni M, Antonelli AR, Nicolai P. Management and prognostic factors of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland : personal experience and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008 ; 265(4) : 447-52.
88. Kuriyama T, Kawata R, Higashino M, et al. Recurrent benign pleomorphic adenoma of the parotid gland : Facial nerve identification and risk factors for facial nerve paralysis at re-operation. *Auris Nasus Larynx* 2019 ; 46(5) : 779-84.
89. Seifert G, Brocheriou C, Cardesa A, Eveson JW. WHO International histological classification of tumours. Tentative histological classification of salivary gland tumours. *Pathol Res Pract* 1990 ; 186(5) : 555-81.
90. Leonetti JP, Marzo SJ, Petruzzelli GJ, Herr B. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 ; 133(3) : 319-22.
91. Malard O, Wagner R, Joubert M, et al. Prognostic factors for secondary recurrence of pleomorphic adenoma : a 20-year, retrospective study. *J Laryngol Otol* 2013 ; 127(9) : 902-7.
92. Phillips PP, Olsen KD. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland : report of 126 cases and a review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995 ; 104(2) : 100-4.
93. Renehan A, Gleave EN, McGurk M. An analysis of the treatment of 114 patients with recurrent pleomorphic adenomas of the parotid gland. *Am J Surg* 1996 ; 172(6) : 710-4.
94. Laskawi R, Schott T, Schroder M. Recurrent pleomorphic adenomas of the parotid gland : clinical evaluation and long-term follow-up. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998 ; 36(1) : 48-51.
95. Chilla R. [Treatment of recurrent pleomorphic adenoma]. *HNO* 1997 ; 45(12) : 955-6.
96. Norman J, McGurk M. Recurrent mixed tumors of the major and minor salivary glands. *Color atlas and text of the salivary glands, disease, disorders and surgery*. London : Mosby ; 1995.
97. Stennert E, Wittekindt C, Klussmann JP, et al. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland : a prospective histopathological and immunohistochemical study. *Laryngoscope* 2004 ; 114(1) : 158-63.
98. Glas AS, Hollema H, Nap RE, Plukker JT. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and insulin-like growth factor receptor-1 and of MIB-1 in patients with recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Cancer* 2002 ; 94(8) : 2211-6.
99. Larbcharoensub N, Cert PK, Tungkeeratchai J, et al. Expression of hormonal receptor in patients with metastasizing pleomorphic adenoma of the major salivary gland ; a clinicopathological report of three cases. *J Med Assoc Thai* 2009 ; 92(9) : 1250-5.
100. Nakajima Y, Kishimoto T, Nagai Y, et al. Expressions of androgen receptor and its co-regulators in carcinoma ex pleomorphic adenoma of salivary gland. *Pathology* 2009 ; 41(7) : 634-9.
101. Kanatas A, Ho MWS, Mucke T. Current thinking about the management of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid : a structured review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2018 ; 56(4) : 243-8.
102. Zbaren P, Tschumi I, Nuyens M, Stauffer E. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Am J Surg* 2005 ; 189(2) : 203-7.
103. Batsakis JG, Regezi JA, Bloch D. The pathology of head and neck tumors : salivary glands, part 3. *Head Neck Surg* 1979 ; 1(3) : 260-73.
104. Lam KH, Wei WI, Ho HC, Ho CM. Whole organ sectioning of mixed parotid tumors. *Am J Surg* 1990 ; 160(4) : 377-81.

105. Soares AB, Altemani A, de Araujo VC. Study of histopathological, morphological and immunohistochemical features of recurrent pleomorphic adenoma : an attempt to predict recurrence of pleomorphic adenoma. *J Oral Pathol Med* 2011 ; 40(4) : 352-8.
106. Soares AB, de Araujo VC, Juliano PB, Altemani A. Angiogenic and lymphangiogenic microvessel density in recurrent pleomorphic adenoma. *J Oral Pathol Med* 2009 ; 38(8) : 623-9.
107. Witt RL, Eisele DW, Morton RP, et al. Etiology and management of recurrent parotid pleomorphic adenoma. *Laryngoscope* 2015 ; 125(4) : 888-93.
108. Niparko JK, Beauchamp ML, Krause CJ, et al. Surgical treatment of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986 ; 112(11) : 1180-4.
109. Rodriguez KH, Vargas S, Robson C, et al. Pleomorphic adenoma of the parotid gland in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007 ; 71(11) : 1717-23.
110. Makeief M, Venail F, Cartier C, et al. Continuous facial nerve monitoring during pleomorphic adenoma recurrence surgery. *Laryngoscope* 2005 ; 115(7) : 1135-324.
111. Aro K, Valle J, Tarkkanen J, et al. Repeatedly recurring pleomorphic adenoma : a therapeutic challenge. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2019 ; 39 : 156-61.
112. Robertson BF, Robertson GA, Shoaib T, et al. Pleomorphic adenomas : Post-operative radiotherapy is unnecessary following primary incomplete excision : A retrospective review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014 ; 67(12) : 297-302.
113. Carew JF, Spiro RH, Singh B, Shah JP. Treatment of recurrent pleomorphic adenomas of the parotid gland. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999 ; 121 : 539-42.
114. Mc Loughlin L, Gillanders SL, Smith S, Young O. The role of adjuvant radiotherapy in management of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland : a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019 ; 276 : 283-95.
115. Jardel P, Fakhry N, Makeieff M, et al. [Radiation therapy for pleomorphic adenoma of the parotid]. *Cancer Radiother* 2014 ; 18 : 68-76.
116. Malard O, Toquet C, Gayet-Delacroix M, et al. Radiation-induced cancers of the pharynx and larynx : a study of five clinical cases. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002 ; 27 : 68-74.
117. Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, et al. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy : a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 367-75.
118. Lesueur P, Calugaru V, Nauraye C, et al. Proton therapy for treatment of intracranial benign tumors in adults : A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2019 ; 72 : 56-64.