

Adénopathies métastatiques de carcinome épidermoïde sans porte d'entrée

Les icônes utilisées dans cette référence

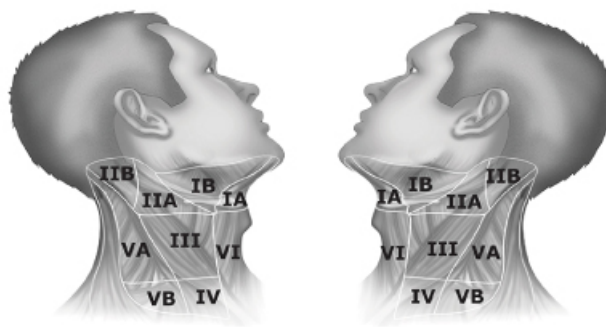


Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de paragraphe

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail national, pluridisciplinaire de professionnels de santé, avec l'appui méthodologique du Réseau Régional de Cancérologie du Grand Est (NEON), en tenant compte des autorisations de mise sur le marché des traitements disponibles et des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 16 juin 2023.

1. Introduction

- Une adénopathie cervicale métastatique d'un carcinome épidermoïde sans primitif retrouvé est définie par une maladie métastatique ganglionnaire cervicale sans tumeur primitive retrouvée au niveau des voies aérodigestives supérieures (VADS) à l'issue d'un bilan exhaustif approprié.
- Cette entité clinique particulière a bénéficié d'avancées significatives pour le diagnostic histologique ainsi que pour l'identification de la lésion primitive.



Classification de Robbins

2. Classification TNM spécifique

- La 8^{ème} édition de la classification TNM de l'UICC présente plusieurs changements significatifs par rapport à la classification précédente (Tableau 1). Cette nouvelle classification tient compte du statut viral (HPV/p16 ou EBV) retrouvé au sein de l'adénopathie pour les stades cN. La classification suit celles de l'oropharynx p16+/HPV+ en cas de ganglion p16+/HPV+ et suit celle du nasopharynx en cas de ganglion EBV+. Pour les autres situations, une classification N modifiée a été proposée intégrant la notion d'extension extra-ganglionnaire. Cette nouvelle version du TNM propose des classifications cliniques cN et histologique pN différentes.
- Pour les adénopathies métastatiques à carcinome épidermoïde HPV-induit sans primitif retrouvé à l'issue d'un bilan exhaustif, on parlera de stade cT0. Pour les carcinomes épidermoïdes non viro-induits, on parlera de stade cTx.
- Le fait le plus marquant est la place prise par le statut viral dans le pronostic et donc dans les stades. Les tumeurs induites par le virus HPV sont de meilleur pronostic. Les tumeurs induites par EBV sont de pronostic intermédiaire avec disparition du stade I. En l'absence de virus retrouvé, ces tumeurs sont considérées comme ayant le plus mauvais pronostic avec disparition des stades I et II.

Tableau 1 : classification TNM 8^{ème} édition 2017 :

	p16- / HPV- / EBV-		p16+ / HPV + en l'absence de tabagisme		EBV +
	Classification clinique cN	Classification histologique pN	Classification clinique cN	Classification histologique pN	
N1	Unique, homolatérale ≤ 3 cm sans EEC	Unique, homolatérale ≤ 3 cm sans EEC	Unilatéral ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension	Une à 4 adénopathies	Unilatérale dans le cou et/ou unilatérale ou bilatérales en rétropharyngé, ≤ 6 cm au-dessus du bord inférieur du cricoïde
N2a	Unique, homolatérale 3 à 6 cm sans EEC	Unique, homolatérale ≤ 3 cm avec EEC	Controlatérale ou bilatérales, ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension	5 adénopathies ou plus	Cervicales bilatérales, ≤ 6 cm restant au-dessus du bord inférieur du cartilage cricoïde
N2b		Unique homolatérale 3 à 6 cm sans EEC			
N2c		Multiple homolatérale ≤ 6 cm sans EEC			
N3a	Bilatérales ou controlatérale ≤ 6 cm sans EEC	Bilatérale ou controlatérale ≤ 6 cm sans EEC			
N3b	Tout N ≥ 6 cm sans EEC	Tout N ≥ 6 cm sans EEC			Unique ou multiples au dessous du bord inférieur du cartilage cricoïde
N3b	Tout N avec EEC clinique	Unique ≥ 3 cm avec EEC ou multiples avec EEC			
Stade I	Non applicable		T0 N1 M0		Non applicable
Stade II	Non applicable		T0 N2 M0		T0 N1 M0
Stade III	T0 N1 M0		T0 N3 M0		T0 N2 M0
Stade IV	IVa : T0 N2 M0 IVb : T0 N3 M0 IVc : T0 N1-3 M1		T0 N1-3 M1	T0 N1-2 M1	IVa : T0 N3 M0 IVb : T0 N1-3 M1

3. Diagnostic d'adénopathie et recherche du primitif

- La prise en charge initiale d'un patient avec une vraisemblable adénopathie cervicale unique ou multiple doit comporter les éléments suivants :
 - Un examen clinique exhaustif comportant notamment l'examen des muqueuses des voies aérodigestives supérieures, et l'examen des téguments de la face, du scalp et de l'oreille externe,
 - Un bilan d'imagerie à la recherche du primitif et dans le cadre du bilan d'extension,
 - Un prélèvement cytologique et/ou histologique de l'adénopathie pour en préciser la nature et orienter la prise en charge, notamment avec l'aide des analyses de biologie moléculaire,
 - Le plus souvent un bilan endoscopique des voies aérodigestives supérieures sous anesthésie générale.

3.1. Bilan d'imagerie

- Les explorations en imagerie doivent toujours précéder les explorations invasives afin de réduire le risque de faux positif dans l'identification de la tumeur primitive. Un scanner cervico-facial et thoracique injecté sera le plus souvent réalisé en première intention, notamment pour permettre de :
 - Poser le diagnostic d'adénopathie devant une masse cervicale de diagnostic indéterminé,
 - En apprécier l'extirpabilité chirurgicale,
 - Rechercher une lésion tumorale primitive,
 - Et faire un premier bilan d'extension.
- Le taux de détection du scanner d'une lésion primitive dans le bilan d'une adénopathie sans porte d'entrée varie entre 9,6 % et 23 % selon les études (Muraki, 1984) (NP2), (Waltonen, 2009 ; Freudenberg, 2005) (NP4). Le taux de faux positif est de l'ordre de 14 % (Freudenberg, 2005) (NP4).
- L'IRM a été peu évaluée dans la recherche de lésion primitive cervico-faciale. Néanmoins, certaines études récentes ont montré son intérêt (Godeny, 2016 ; Choi, 2016) (NP4).
- L'intérêt de la TEP-TDM au 18F-FDG a été largement démontré pour la recherche d'une tumeur primitive des VADS en cas d'adénopathie métastatique cervicale sans porte d'entrée, avec un taux de détection qui variait de 24,5 à 41 % selon les séries et une modification de prise en charge thérapeutique qui variaient dans 12,2 à 34,7 % des cas (Rusthoven, 2004 ; Sève, 2007 ; Al-Ibraheem, 2009) (NP2). La méta-analyse de Zhu et al. portant sur 7 études et 243 patients retrouvait des sensibilité et spécificité de la TEP-TDM au 18F-FDG respectives de 97 % et 68 % (Zhu, 2013) (NP1). L'examen est recommandé par différents guidelines nationaux et internationaux (Vergez, 2013 ; Adelstein, 2017) (grade B).

3.2. Cytoponction, microbiopsie et adénectomie

- La réalisation d'une cytoponction, dans le cadre du bilan initial d'une masse cervicale isolée, est un examen fondamental largement validé par la communauté scientifique. La sensibilité et la spécificité des cytoponctions de masses cervicales étaient respectivement de 89,6 % et 96,5 % dans une méta-analyse de 2008 (Tandon, 2008) (NP1).

Devant un résultat cytologique non équivoque, notamment avec l'utilisation de techniques de biologie moléculaire pour la mise en évidence de l'origine HPV, et en concordance avec le tableau clinique, le traitement pourra être institué après avis de la RCP sur la seule base de la cytologie, sans recours à un prélèvement histologique. En cas de suspicion d'origine thyroïdienne, un dosage de la thyroglobuline dans le liquide de rinçage de l'aiguille de cytoponction pourra être réalisé.
- La pratique d'une microbiopsie peut être indiquée secondairement en cas de cytoponction non significative ou dont le résultat est discordant avec le contexte clinique (Balm, 2010) (NP1). Cette technique de prélèvement est plus précise que la cytoponction pour diagnostiquer le lymphome (Oh, 2016) (NP4).

Un guidage radiologique (échographie ou scanner) permet d'augmenter significativement le rendement diagnostique de la cytoponction, surtout en cas d'adénopathie d'allure kystique ou fortement nécrotique (Balm, 2010) (NP1).
- En cas de non-extirpabilité de l'adénopathie (taille importante de l'adénopathie, localisation trop profonde, envahissement des structures vasculaires ou nerveuses) et après échec diagnostique des cytoponctions et/ou de microbiopsies au trocart, une biopsie chirurgicale peut s'avérer nécessaire.
- En l'absence de diagnostic avec la cytoponction et/ou la microbiopsie et si l'adénopathie est considérée comme extirpable, une adénectomie à visée diagnostique est préférable à une biopsie chirurgicale afin de limiter le risque de dissémination (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS), 2017). Dans ce cas, il est recommandé de réaliser un examen histologique extemporané, afin de réaliser un curage ganglionnaire cervical dans le même temps opératoire si celui-ci est indiqué dans la prise en charge.

3.3. Endoscopie des VADS sous anesthésie générale

- L'examen endoscopique des VADS sous anesthésie générale est un des éléments clés du bilan diagnostique, en particulier en cas de résultat cytologique ou histologique en faveur d'une adénopathie métastatique d'un carcinome épidermoïde. L'ensemble des muqueuses de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx devra être examiné attentivement.

3.3.1. Intérêt des technologies avancées de modification de la lumière comme le Narrow-Band Imaging (NBI)

- L'intérêt du Narrow-Band Imaging (NBI) pour rechercher le primitif a fait l'objet d'une revue systématique et d'une méta-analyse en 2019 (Di Maio, 2020) (NP4). Les auteurs rapportaient une sensibilité à 0,83 % (0,54-0,95) et une spécificité à 0,88 (0,55-0,97). Cet examen aurait permis l'identification du primitif chez 61 de ces 169 patients, soit un taux de détection de 39 %. Cette technologie doit encore faire la preuve de sa supériorité par rapport à l'amélioration constante des techniques d'explorations vidéoscopiques en lumière blanche, notamment avec l'utilisation de la Haute Définition (HD).

3.3.2. Biopsies pharyngées ou amygdalectomie systématiques

- Lorsqu'il n'existe aucune lésion évidente lors de l'examen endoscopique, il est classique de réaliser des biopsies pharyngées « aléatoires » et/ou une amygdalectomie ipsilatérale systématique, avec un rendement supérieur pour l'amygdalectomie par rapport aux biopsies profondes à l'aveugle (Waltonen 2009) (NP4).
- Quelques cas d'atteintes bilatérales ont été rapportés, avec des auteurs recommandant fortement la réalisation d'une amygdalectomie bilatérale systématique (Koch, 2001 ; Khotari, 2008 ; Podeur, 2020) (NP4). Il semblerait que le taux de primitifs synchrones bilatéraux soit significativement plus élevé particulièrement dans le cas de carcinomes HPV-induits. Cependant, les données de la littérature ne permettent pas de dire si l'amygdalectomie bilatérale a modifié le pronostic dans la mesure où une irradiation prophylactique des muqueuses du pharynx est le plus souvent réalisée, et probablement aussi en raison de la grande radiosensibilité des carcinomes épidermoïdes HPV-induits.

3.3.3. Mucosectomie endoscopique de base de langue

- De nombreuses études ont démontré l'intérêt de la mucosectomie de base de langue lorsqu'aucune lésion tumorale n'est identifiée malgré un bilan exhaustif (Di Maio, 2019 ; Hatten, 2017 ; Winter, 2017 ; Graboyes, 2015 ; Patel, 2013 ; Compton, 2011) (NP4).
- Dans deux revues systématiques de 2019 et 2020, le taux moyen de détection du primitif était compris entre 72 % (17 % à 90 %) et 78 % (Farooq, 2019 ; Van Weert, 2020) (NP4). Par contre, le taux de détection du primitif était de 13 % en cas d'adénopathie cervicale p16 négative (Kubik, 2021) (NP4). La mucosectomie de base de langue semble donc plus pertinente en cas d'adénopathie à carcinome épidermoïde HPV-induit. Cependant, les complications rapportées n'étaient pas négligeables avec 4,4 % d'hémorragie nécessitant un acte d'hémostase sous anesthésie générale, 2,9 % de recours à une alimentation entérale périopératoire, et 0,4 % de décès (Van Weert, 2020) (NP4).
- Il n'existe pas de donnée clinique permettant de montrer une augmentation de la survie ou du contrôle loco-régional après une mucosectomie de base de langue comparativement à une irradiation prophylactique systématique des muqueuses du pharynx (Wray, 2018) (NP4). Une étude prospective randomisée (RoboCUP) est actuellement en cours pour statuer sur l'intérêt de ce geste. Ces gestes se conçoivent uniquement dans le cadre d'un essai clinique.

3.4. Apport de la biologie moléculaire

3.4.1. Etude du statut HPV

- Un grand nombre d'adénopathies métastatiques sans porte d'entrée sont en rapport avec un carcinome oropharyngé occulte souvent HPV-induit.
- La présence d'ADN d'HPV dans un ganglion métastatique d'un carcinome épidermoïde oriente vers un cancer localisé dans l'oropharynx qui est le site anatomique où se développe quasi-exclusivement ce type de cancer (Bouvard, 2009).
- En l'absence de seuil bien identifié, la signification d'une hyperexpression de la protéine p16 sur du matériel de cytoponction ne permet pas d'affirmer avec certitude l'origine HPV du carcinome (Fakhry, 2018). Dans ce cas, l'origine HPV peut être identifiée par des techniques de biologie moléculaire.
- Par contre, sur du tissu ganglionnaire obtenu par microbiopsie, la recherche de l'origine HPV sera précisée par immunohistochimie p16 comme sur le matériel de biopsies ganglionnaires ou d'adénectomies chirurgicales (Golunski, 2019) (NP1).
- Lorsque les ganglions sont situés en dehors des aires II et III ou lorsque le carcinome est kératinisant, la recherche d'une hyperexpression de la protéine p16 ne suffit pas pour affirmer avec certitude l'origine HPV-induite du carcinome (Fakhry, 2018) (Recommandations du Collège Américain de Pathologie). La recherche de l'origine HPV par des techniques de biologie moléculaire est alors recommandée.

3.4.2. Etude du statut EBV

- Devant une adénopathie cervicale postérieure (secteur IIb et V) d'un carcinome épidermoïde non kératinisant p16 négatif, il faudra penser à faire une hybridation in situ à la recherche d'ADN du virus Epstein Barr (EBV) dont la positivité sera en faveur d'un primitif nasopharyngé qui peut aussi se présenter sous la forme d'adénopathies prévalentes sans primitif retrouvé à l'issu du bilan initial (Luo, 2019) (NP1). La recherche de l'origine HPV par des techniques de biologie moléculaire est alors recommandée.



- Les explorations en imagerie doivent toujours précéder les explorations invasives afin de réduire le risque de faux positif dans l'identification de la tumeur primitive (grade A). La réalisation d'une imagerie cervico-faciale en coupe (TDM ou IRM) et d'une TEP-TDM au 18F-FDG est recommandée en première intention (SFORL, Bilan préthérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS, 2013 (texte long)) (grade A).
- La réalisation d'une cytoponction ou d'une microbiopsie de l'adénopathie est recommandée en première intention. Devant une adénopathie d'allure kystique ou fortement nécrotique, un guidage échographique est recommandé (grade A).
En l'absence de résultat, une adénectomie (adénopathie extirpable) ou une biopsie chirurgicale (adénopathie non extirpable) seront réalisées en seconde intention (avis d'experts).
- Il est recommandé de rechercher systématiquement l'origine HPV du carcinome par immunohistochimie p16 (matériel de microbiopsie, biopsie ganglionnaire, adénectomie) ou par technique de biologie moléculaire (matériel de cytoponction, adénopathies en dehors des aires II et III, carcinome kératinisant) (grade A).
- En cas de carcinome épidermoïde peu ou non différencié HPV-négatif (immunohistochimie p16 ou biologie moléculaire), une recherche du virus d'Epstein Barr est recommandée (grade A).
- La réalisation d'un examen complet de la cavité buccale, du pharynx et du larynx sous anesthésie générale à la recherche d'une lésion muqueuse primitive est recommandée (grade A). L'utilisation du Narrow-Band Imaging (NBI) est une option en complément de l'examen en lumière blanche (avis d'experts).
- Lorsqu'il n'existe aucune lésion évidente lors de l'examen endoscopique, et si l'histologie de l'adénopathie est compatible avec une origine oropharyngée, il est recommandé de réaliser une amygdalectomie ipsilatérale en l'absence d'antécédent d'amygdalectomie. La réalisation d'une amygdalectomie bilatérale n'est pas recommandée en routine (avis d'experts).
- La réalisation d'une mucosectomie endoscopique de base de langue n'est pas recommandée en routine et serait plutôt réservée, le cas échéant, aux adénopathies liées à un carcinome HPV-induit (accord d'experts).

4. Traitement et surveillance

- En l'absence d'étude randomisée, la prise en charge des patients avec une adénopathie cervicale à carcinome épidermoïde sans primitif retrouvé reste en partie controversée.
- Les séries rapportées sont toutes rétrospectives, incluant des adénopathies à carcinome épidermoïde de bien différencié à non différencié, avec des durées d'inclusion parfois très larges exposant à une grande hétérogénéité des prises en charge au sein même de la série.

4.1. Place de la chirurgie

- Les secteurs concernés par le curage sont les secteurs IA, II, III et IV (avis d'experts).
- Aucune étude randomisée de niveau de preuve 1 n'a comparé la chirurgie à la radiothérapie comme prise en charge initiale. Les données disponibles de niveau de preuve 4 n'ont pas montré de différence significative de survie globale ni de contrôle local (Balaker, 2012 ; Lou, 2015 ; Demiroz, 2014) (NP4).
- En 2012, une méta-analyse a analysé 18 études publiées entre 1998 et 2010 incluant au total 1726 patients (Balaker, 2012) (NP4). Il s'agit de la plus grande série de patients jamais rapportée sur cette pathologie. Les études sélectionnées étaient toutes rétrospectives et incluaient entre 24 et 273 patients. Les résultats de cette méta-analyse n'ont pas retrouvé de différence significative de survie globale à 5 ans entre les patients traités par chirurgie première avec une radiothérapie ou une radiochimiothérapie adjuvante et les patients traités par radiochimiothérapie première (52,4 % versus 46,6 %, $p = 0,55$). Le statut HPV n'a pas été colligé et n'a donc pas pu être analysé comme variable pronostique.
- Dans une série rétrospective relativement homogène avec un traitement chirurgical en première intention, la survie sans récurrence à 5 ans était de 92 % et la survie globale était liée à la résection incomplète (R1/R2 vs R0) ($p = 0,028$) et au tabagisme ($p = 0,020$) en analyse multivariée (Strojan, 2016) (NP4). Le statut HPV n'était pas rapporté.
- En l'absence de supériorité clairement démontrée, la prise en charge chirurgicale première, encore assez communément admise, peut être remise en question selon le pronostic de la maladie et la morbidité de la chirurgie.

4.1.1. Place de la chirurgie en fonction du pronostic

- Il semblerait qu'une résection ganglionnaire incomplète (R1 et/ou R2) soit un facteur pronostic défavorable en termes de survie globale et survie sans récurrence pour les patients opérés (Strojan, 2016 ; Fakhrian, 2012) (NP4).
- Dans ces conditions, il ne paraît pas raisonnable de réaliser un curage ganglionnaire devant une ou des adénopathie(s) dont les caractéristiques cliniques et radiologiques présentent des éléments faisant craindre une exérèse incomplète. Il n'y a malheureusement pas de consensus sur les éléments à prendre en considération pour apprécier le caractère résécable ou non d'une adénopathie. Dans une étude parue en 2010, 5 critères radiologiques scannographiques ont été proposés pour prédire l'infiltration tumorale de la carotide (Pons, 2010) (NP4).
- Un certain nombre de ces adénopathies cervicales sans primitif peuvent être attribuées à un primitif oropharyngé non retrouvé dans la mesure où l'origine HPV est mise en évidence au sein d'une adénopathie (Compton, 2011). Par ailleurs, les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx induits par une infection à un virus HPV de haut risque sont de meilleur pronostic que les carcinomes épidermoïdes non induits par HPV. Ces carcinomes sont généralement considérés comme étant plus radiosensibles que les carcinomes épidermoïdes non HPV-induits (Lassen, 2009 ; Kumar, 2008) (NP4).
- Cependant, ce statut a encore été très peu pris en compte dans le contexte des adénopathies sans primitif (Tribius, 2012) (NP4). Le caractère rétrospectif de la plupart des séries, publiées sur des intervalles de temps très longs, avec de nombreuses données non disponibles, doit probablement expliquer ce manque d'analyse en sous-groupe.

4.1.2. Place de la chirurgie en fonction de sa morbidité

- Le pronostic de ces patients dépend principalement du statut cN, avec une diminution significative de la survie globale et de la survie sans récurrence plus le stade cN augmentait (Balaker, 2012 ; Strojan, 2016 ; Fakhrian, 2012) (NP1).
- D'autre part, la morbidité du curage ganglionnaire tend à augmenter avec le statut ganglionnaire (risque de lésion nerveuse sur le nerf vague, le nerf hypoglosse ou le nerf spinal).
- Compte tenu de l'absence de bénéfice évident de la chirurgie première en termes de contrôle local ou de survie globale, il paraît raisonnable de discuter l'opportunité d'un curage ganglionnaire extensif en cas de stade ganglionnaire évolué.
- Dans ces conditions, un traitement par radiothérapie potentialisée d'emblée aura l'avantage d'être plus court et d'entraîner moins de morbidité cumulée qu'un traitement chirurgical suivi de radiothérapie adjuvante. Cette attitude non chirurgicale d'emblée paraît encore plus justifiée dans le cadre des adénopathies à carcinome épidermoïde HPV-induites considérées comme plus radiosensibles (Lassen, 2009 ; Kumar, 2008) (NP4).



- Devant une ou des adénopathie(s) cervicale(s) dont les caractéristiques cliniques et radiologiques présentent des éléments faisant espérer une exérèse complète, deux stratégies thérapeutiques sont possibles :
 - Soit un curage ganglionnaire cervical en première intention,
Un traitement chirurgical ganglionnaire est recommandé en première intention dans le cas d'un stade cN débutant (cN1, cN2a, cN2b) avec une faible morbidité espérée (avis d'experts).
 - Soit une radiothérapie muqueuse et cervicale bilatérale en première intention.
Une radiothérapie muqueuse et cervicale bilatérale est recommandée en première intention dans le cas d'un stade cN évolué, ou dans le cas d'un carcinome épidermoïde HPV-induit (avis d'experts).
- Après traitement chirurgical en première intention, la réalisation d'une radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires cervicales bilatérales et des muqueuses du pharynx est recommandée pour réduire à la fois le risque de récurrence ganglionnaire et le risque d'émergence d'une lésion primitive (grade B).
- Une irradiation cervicale unilatérale peut se discuter en cas d'adénopathie unique ≤ 3 cm sans facteur histologique de mauvais pronostic (avis d'experts).

4.2. Place de la radiothérapie

- La radiothérapie externe a une place majeure :
 - soit en situation post-opératoire après curage ganglionnaire selon le résultat histologique,
 - soit en situation exclusive associée à une chimiothérapie concomitante quasi systématique.
- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec boost intégré (RCMI) est la technique de référence largement utilisée dans le traitement des cancers des VADS. Elle permet une meilleure protection des organes à risque notamment les glandes salivaires, le larynx, les muscles constricteurs pharyngés et donc de diminuer les toxicités à long terme, en particulier la xérostomie et l'altération de la déglutition.

4.2.1. Peut-on se passer d'une radiothérapie adjuvante après un traitement chirurgical par curage ganglionnaire en première intention ?

- La méta-analyse de Liu et al., regroupant 15 études soit 1347 patients, a montré une diminution de l'incidence de l'émergence métachrone du primitif quand l'irradiation muqueuse était réalisée (RR = 0,59 ; p = 0,01) ainsi qu'une augmentation significative de la survie sans maladie à 5 ans (RR = 0,75 ; p = 0,005) (Liu, 2016) (NP4).
- Dans une série monocentrique américaine rétrospective déjà ancienne de 136 patients traités entre 1968 et 1992 par chirurgie puis radiothérapie, le principal facteur prédictif de récurrence ganglionnaire était la présence d'une extension extra-ganglionnaire (16 % versus 0 %, p = 0,004) (Colletier, 1998) (NP4). Dans ce groupe de patients, le second facteur prédictif de récurrence ganglionnaire était le nombre de ganglion atteint (22 % en cas d'adénopathie multiple versus 7 % en cas d'adénopathie unique, p = 0,02).
- En traitement adjuvant dans les stades précoces, la série de Iganej de 2002 (106 patients traités entre 1969 et 1994) retrouvait un taux de contrôle local sensiblement identique pour les pN1 et pN2a sans rupture capsulaire (TNM 7^{ème} édition AJCC) de 81 % dans le groupe traité par chirurgie seule, versus 89 % dans le groupe ayant bénéficié de chirurgie et radiothérapie (p = 0,94) (Iganej, 2002) (NP4). Par contre, pour les stades pN2b, pN2c et pN3 (TNM 7^{ème} édition AJCC) et les adénopathies en rupture capsulaire, une radiothérapie adjuvante semblait supérieure à une chirurgie seule ou une radiothérapie seule sur la survie globale et spécifique (Wallace, 2011) (NP4).
- Dans une revue de la littérature publiée en 2001, 4 études rétrospectives de patients traités par chirurgie seule ont été analysées, retrouvant un taux global d'émergence d'un primitif de 25 % (30 des 121 patients), un taux de récurrence ganglionnaire médian de 34 % et une survie globale à 5 ans de 66 (Nieder, 2001) (NP4).
- Dans une série rétrospective multicentrique danoise de 277 patients, le taux actuariel d'émergence à 5 ans d'une lésion primitive était significativement plus élevé pour les 23 patients traités par chirurgie seule comparativement aux patients traités par radiothérapie adjuvante (54 % versus 15 % ; p<0,0001) (Grau, 2000) (NP4).
- Dans une série rétrospective déjà ancienne de 24 patients traités par chirurgie seule, une lésion primitive a été diagnostiquée dans les 5 ans chez un seul patient (4 %) mais 6 patients (25 %) ont présenté une récurrence ganglionnaire isolée du côté opéré dans un délai médian de 3 mois (Coster, 1992) (NP4). Quatre de ces 6 patients présentaient une extension extra-ganglionnaire et/ou un statut ganglionnaire supérieur ou égal à pN2a.
- Ces résultats, bien que tous de faible niveau de preuve, plaident pour la réalisation d'une radiothérapie adjuvante à la fois pour réduire le risque de récurrence ganglionnaire, en particulier en cas d'extension extra-ganglionnaire ou de stade ganglionnaire élevé, et également pour réduire le risque d'émergence d'une lésion primitive.
- Pour les patients opérés avec un statut ganglionnaire pN1 R0 sans extension extra-ganglionnaire, la radiothérapie adjuvante au niveau cervical pourrait être épargnée.
- Il est important de noter qu'aucune de ces études, pour la plupart anciennes, n'a pris en compte le statut HPV. Une stratification des résultats selon le statut HPV ne peut donc être réalisée.
- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est donc actuellement la technique d'irradiation de choix en permettant une diminution significative de la toxicité tardive (Madani, 2008 ; Chen, 2011 ; Nutting, 2011) (NP2).

4.2.2. Peut-on faire une irradiation cervicale unilatérale ?

- La question encore débattue est celle d'une irradiation ganglionnaire cervicale unilatérale ou bilatérale.
- Un essai randomisé (EORTC 22205) posant cette question a été fermé par défaut d'inclusion.
- La plupart des études rétrospectives comportant des patients ayant reçu une radiothérapie cervicale unilatérale ont mis en évidence un taux de récurrence ganglionnaire contralatéral faible, inférieur à 10 %, avec la réserve suivante : ces séries rétrospectives ne comportaient qu'un faible effectif de patients puisque la majorité des patients recevaient une irradiation ganglionnaire bilatérale (Troussier, 2018) (NP4).
- Une récente revue a analysé des données publiées de 19 études soit 942 patients traités entre 1989 et 2016 avec des techniques de radiothérapie conformationnelle 3D ou RCMI parmi lesquels 20,3 % ont reçu une irradiation cervicale unilatérale (Cabrera, 2018) (NP4). Seuls 20 patients (soit moins de 2 % de l'effectif) ont présenté une récurrence ganglionnaire contralatérale. Néanmoins, le taux de récurrence contralatérale était significativement supérieur parmi les patients ayant reçu une radiothérapie unilatérale par rapport à ceux ayant été irradiés de manière bilatérale, respectivement de 6,2 % et 1,3 %.
- Une méta-analyse, d'après des données publiées provenant de 16 études soit 1449 patients, a également montré une augmentation significative du contrôle locorégional du cou contralatéral chez les patients ayant été traités par une radiothérapie bilatérale comparés à ceux ayant reçu une radiothérapie unilatérale avec un risque relatif (RR de 0,30 ; $p < 0,0005$) avec une augmentation non significative de la survie sans maladie à 5 ans (RR = 0,81 ; $p = 0,09$) (Kumar, 2008) (NP4).
- Cependant, il faut souligner la limite de ces deux analyses réalisées à partir de résultats bruts sans aucun ajustement sur la stadification ganglionnaire initiale.
- Une série française rétrospective multicentrique incluant 350 patients, dont 297 patients avec des données dosimétriques de radiothérapie, a mis en évidence des résultats similaires : 52,2 % des patients ayant une atteinte ganglionnaire unilatérale ont reçu une irradiation bilatérale et 20,5 % des patients ayant une atteinte ganglionnaire unilatérale ont été uniquement traités par une radiothérapie unilatérale (Pflumio, 2019) (NP4). Parmi ces derniers patients, seulement 7 ont présenté une rechute contralatérale : l'incidence cumulée de rechute régionale à 3 ans était supérieure parmi les patients ayant été irradiés de manière unilatérale par rapport à ceux irradiés de manière bilatérale, respectivement de 16,9 % et 7,7 %. Néanmoins, cette différence n'était pas significative ($p = 0,17$).
- Ainsi, même si le taux de rechute ganglionnaire contralatéral reste faible, une irradiation ganglionnaire bilatérale est recommandée en cas d'atteinte cervicale unilatérale, d'autant plus que les techniques actuelles de RCMI permettent de diminuer la dose délivrée aux glandes salivaires contralatérales et par conséquent, la xérostomie à long terme (Nutting, 2011) (NP4).
- Quant au choix des niveaux des aires ganglionnaires à irradier en fonction des aires envahies et des différentes localisations, la dernière mise à jour, comprenant des recommandations émises par un panel d'experts européens, publiée en 2019, reste une référence à suivre (Biau, 2019) (avis d'experts).

4.2.3. Quel volume d'irradiation au niveau des muqueuses ?

- L'irradiation muqueuse est nécessaire pour diminuer le risque de rechute locale. Dans la série française de Pflumio et al., en analyse multivariée, le taux de rechute local muqueux était significativement inférieur en cas d'irradiation muqueuse alors que seulement 22,4 % des patients n'avaient pas eu cette irradiation muqueuse (RR = 0,30, $p < 0,01$) (Pflumio, 2019) (NP4).
- La question encore soulevée est celle de la définition du volume-cible muqueux.
- L'irradiation pan-muqueuse des muqueuses pharyngées du nasopharynx à l'hypopharynx en incluant le larynx était le volume irradié dans la grande majorité des séries rétrospectives.
- Plus récemment, quelques études ont été publiées dans lesquelles une irradiation muqueuse focalisée sur l'oropharynx a été réalisée avant même la généralisation de la recherche du statut HPV. Dans la série de Hu et al. comportant 60 patients parmi lesquels 56 % avaient un tabagisme de plus de 10 paquets-année, 4 patients seulement ont présenté une récurrence muqueuse dont 2 hors oropharynx (hypopharynx et oesophage cervical) (Hu, 2017) (NP4).
L'absence de stratification des résultats en fonction du statut HPV limite la portée de cette étude.
- L'émergence d'un primitif dans la cavité buccale est rare. Dans deux séries rétrospectives réalisées en RCMI et n'incluant pas la muqueuse de la cavité buccale dans le volume d'irradiation, le taux de récurrence dans la cavité buccale était très inférieur à 5 % (Kamal, 2018) (NP4) ; (Cuaron, 2016) (NP4). L'étude française comprenant 350 patients, plus hétérogène dans les volumes d'irradiation muqueux puisque la cavité buccale était irradiée chez 24 % des patients, a mis en évidence cinq récurrences au niveau de la cavité buccale dont quatre hors champ d'irradiation (Pflumio, 2019) (NP4).

4.2.4. Doses et volume d'irradiation

4.2.4.1. Dose d'irradiation

- Au niveau des aires ganglionnaires :
 - 70 Gy (2-2,1 Gy par fraction) au niveau de l'adénopathie en place,
 - 60 à 66 Gy (2-2,1 Gy par fraction) dans les volumes-cibles à haut risque en post-opératoire, définies comme les aires envahies initiales (66 Gy si marges de résection considérées R1, rupture capsulaire),
 - et 54 à 56 Gy (1,6-1,7 Gy par fraction) dans les volumes-cibles à faible risque, c'est-à-dire les aires ganglionnaires non envahies.
 - Une dose de 59 à 63 Gy (1,8 Gy par fraction) sur un volume-cible à risque intermédiaire, de façon optionnelle, peut être prescrite sur les aires ganglionnaires adjacentes aux volumes-cibles à haut risque.
- Au niveau muqueux : le volume muqueux est considéré dans le volume-cible à faible risque recevant 54 à 56 Gy.
- L'incidence de l'émergence métachrone du primitif reste faible de 3 à 8 % (Troussier, 2018) (NP4) voire est estimée en moyenne à 3,5 % pour les séries les plus récentes (Cabrera, 2018) (NP4). Ainsi, l'augmentation de dose au niveau des muqueuses pharyngées ne montrerait donc pas de bénéfice en termes de diminution du risque de récurrence et serait par contre délétère en termes de toxicités (Lavigne, 2019) (NP4).
- Ainsi, dans la série monocentrique de Kamal et al. évaluant 260 patients irradiés en RCMI, ayant reçu une dose médiane de 54 Gy au niveau du volume muqueux pharyngé, et parmi lesquels seuls 6 patients ont reçu une dose ≥ 60 Gy, seuls 10 patients ont présenté une récurrence muqueuse dont 8 en volume irradié (Kamal, 2018) (NP4).

4.2.4.2. Volume d'irradiation muqueux (cas particuliers)

- Si dans le prélèvement ganglionnaire, p16 est positif et confirmé en biologie moléculaire, il est possible, après discussion en RCP, de limiter l'irradiation à l'oropharynx antérieur et latéral (base de langue, amygdale).
- Si la recherche est positive pour l'ADN/ARN d'EBV, après discussion en RCP, l'irradiation pourra se limiter au nasopharynx (avis d'experts).
- En l'absence de confirmation par biologie moléculaire, si p16 est positif et/ou s'il s'agit d'un carcinome indifférencié et/ou d'un patient d'origine asiatique ou méditerranéenne, il est préférable d'irradier à la fois le nasopharynx et l'oropharynx, dans la mesure où les carcinomes du nasopharynx peuvent présenter une surexpression de p16 (avis d'experts).
- Pour tous les patients où le prélèvement est p16 négatif, il est préférable de conserver une irradiation de l'ensemble des muqueuses pharyngées de l'oropharynx à l'hypopharynx incluant le larynx supra-glottique, avec une épargne de la muqueuse de la cavité buccale (avis d'experts).



- Il n'est pas recommandé de réaliser un curage ganglionnaire devant une ou des adénopathie(s) dont les caractéristiques cliniques et radiologiques présentent des éléments faisant craindre une exérèse incomplète (avis d'experts).
- Dans ces conditions, un traitement par radiothérapie potentialisée (sauf contre-indication) est recommandé, incluant les muqueuses du pharynx et les aires ganglionnaires cervicales bilatérales.
- En cas de traitement non chirurgical en première intention, si l'origine HPV-induite a pu être démontrée (immunohistochimique p16 ou biologie moléculaire), une potentialisation de la radiothérapie par sels de platine plutôt que par cetuximab est recommandée (grade A).

4.3. Place de la chimiothérapie

4.3.1. Traitement

- Aucune étude de haut niveau de preuve ne permet de justifier d'un traitement chirurgical ou non chirurgical en première intention. Les données disponibles, toutes de niveau de preuve 4, n'ont pas montré de différence significative de survie globale ni de contrôle local entre un traitement chirurgical en première intention ou un traitement par radiochimiothérapie en première intention.
- Si le primitif a été retrouvé lors du bilan initial, le référentiel de traitement en rapport avec la localisation du primitif s'applique.

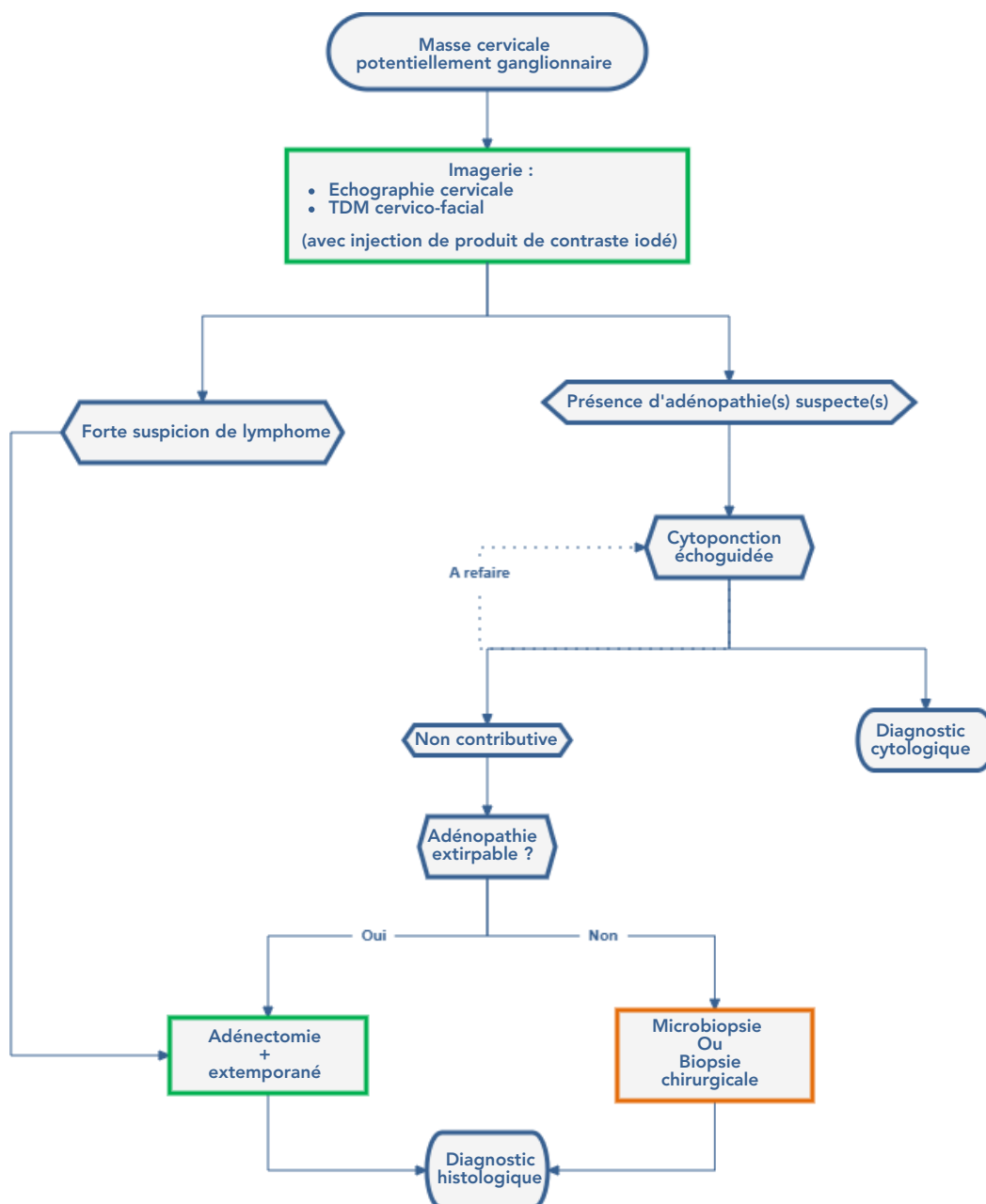
4.3.2. Chimiothérapie

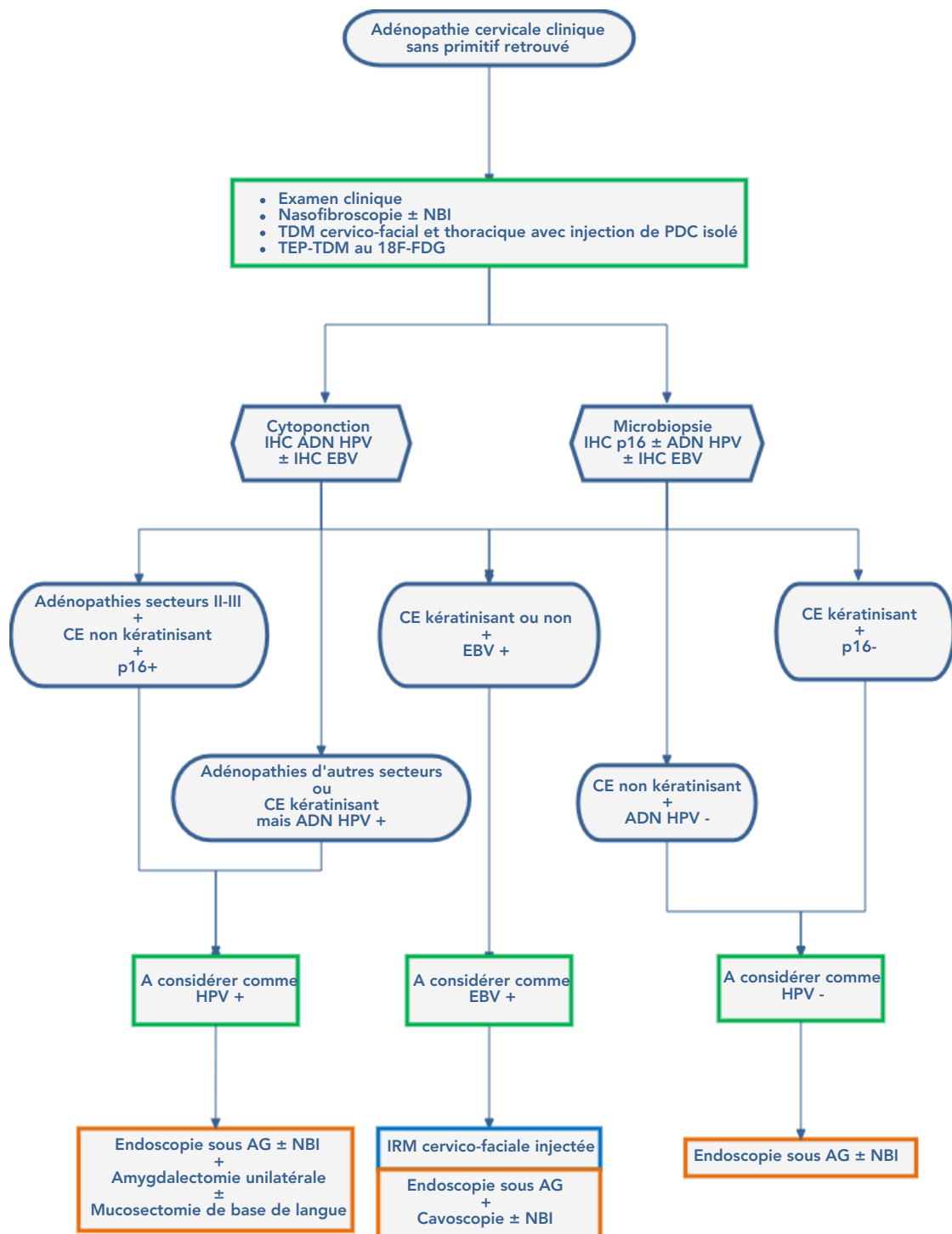
- En association à la radiothérapie adjuvante, la chimiothérapie se discute après un traitement chirurgical en première intention par curage ganglionnaire.
- Les indications sont basées sur des résultats de prise en charge de carcinomes épidermoïdes de primitif connu de la tête et du cou. La présence d'une rupture capsulaire ganglionnaire et de marges de résections tumorales positives sont les deux éléments histologiques péjoratifs pour lesquels la chimiothérapie associée à la radiothérapie en adjuvant a permis une amélioration de la survie globale, de la survie sans récurrence et du contrôle locorégional ([Cooper, 2004](#)).
- Lorsqu'un traitement non chirurgical est décidé en première intention, les patients sont traités par radiothérapie seule ou radiothérapie potentialisée ([Balaker, 2012](#) ; [Wallace, 2011](#) ; [Pflumio, 2019](#)) (NP4). S'il est probable que les auteurs aient appliqué les mêmes principes thérapeutiques que pour les patients atteints d'un primitif pharyngo-laryngé connu avec une radiothérapie seule pour les stades débutants et une radiothérapie potentialisée pour les stades avancés, les critères de choix ne sont pas précisés dans ces études toujours rétrospectives.
- Dans le cas de métastases ganglionnaires d'un carcinome épidermoïde HPV induit, les résultats de deux études récentes plaident pour une potentialisation de la radiothérapie première par un sel de platine plutôt que par cetuximab, en l'absence de contre-indication ([Mehanna, 2019](#) ; [Gillison, 2018](#)) (NP1).

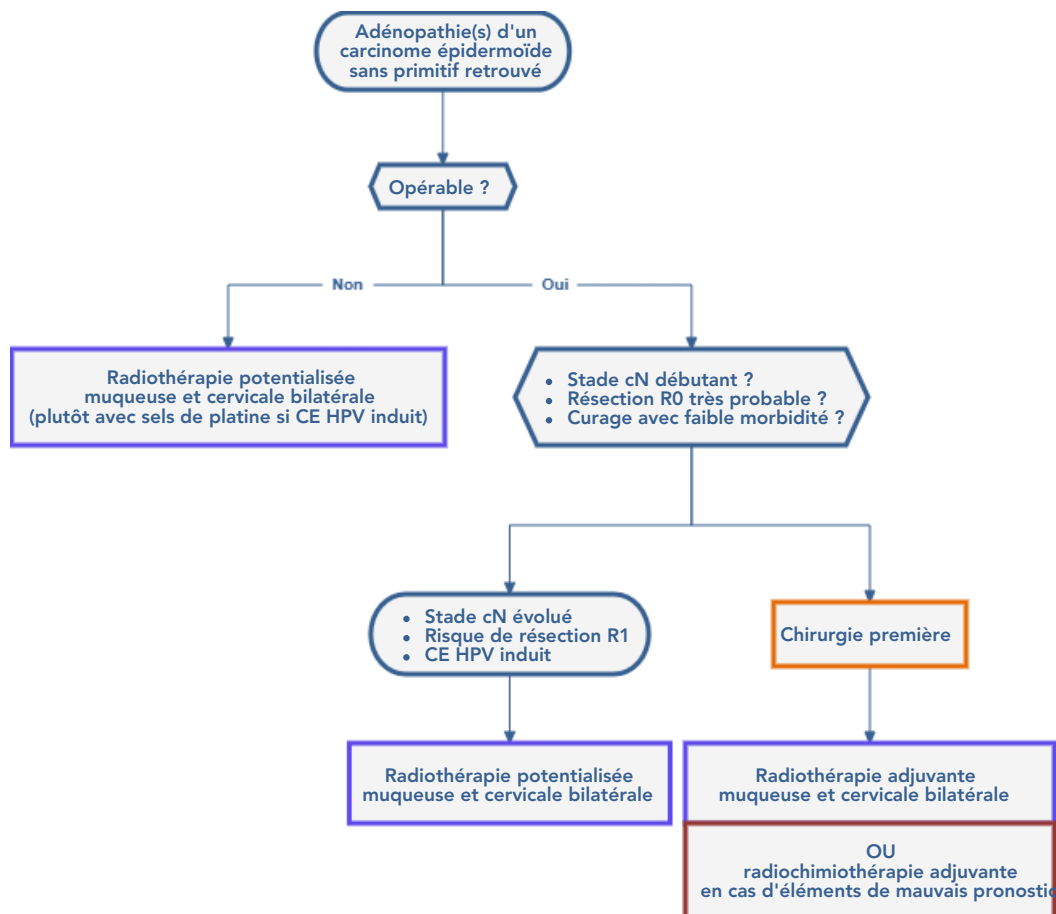
4.4. Surveillance

- La surveillance post-thérapeutique des patients traités pour des adénopathies cervicales à carcinome épidermoïde sans primitif retrouvé présente une spécificité par rapport à la surveillance des patients traités avec un primitif identifié : l'apparition potentielle d'une tumeur primitive passée initialement inaperçue.
- L'analyse de la littérature nous renseigne sur le taux d'émergence d'une lésion muqueuse primitive compris entre 1,2 % et 19,2 %, avec une prédominance pour l'oropharynx et l'hypopharynx ([Vergez, 2012](#) ; [Wallace, 2012](#) ; [Kubik, 2021](#) ; [Kothari, 2008](#)) (NP4). Tous les patients n'avaient pas eu de bilan initial exhaustif selon les recommandations actuelles, et la recherche du primitif n'était pas guidée par le statut viro-induit ou non du carcinome. Il est probable que le taux d'émergence d'une lésion primitive diminue avec l'amélioration du bilan initial permettant de mettre en évidence des lésions de très petites tailles.
- En l'absence de recommandations spécifiques dans la littérature pour la surveillance post-thérapeutique de ces patients, les recommandations de la Société Française d'ORL s'appliquent ([Halimi, 2015](#)).

5. Arbres décisionnels







6. Bibliographie

- Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, Spencer S et al.
NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2017.
J Natl Compr Canc Netw. 2017 ; 15 : 761–70.
- Al-Ibraheem A, Buck A, Krause BJ, Scheidhauer K et al.
Clinical Applications of FDG PET and PET/CT in Head and Neck Cancer.
J Oncol. 2009 ; 208725.
- American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS)
Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM et al.
Clinical Practice Guideline : Evaluation of the Neck Mass in Adults.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 ; 157 (2_suppl) : S1–30.
- Balaker AE, Abemayor E, Elashoff D, St John MA.
Cancer of unknown primary: does treatment modality make a difference?
Laryngoscope. 2012 ; 122 : 1279–82.
- Balm AJM, van Velthuisen MLF, Hoebbers FJP, Vogel WV et al.
Diagnosis and treatment of a neck node swelling suspicious for a malignancy: an algorithmic approach.
Int J Surg Oncol. 2010 ; 581540.
- Berta E, Atallah I, Rey E, Boyer E, Karkas A, Righini CA.
The role of tonsillectomy in the initial diagnostic work-up of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary.
Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2014 ; 131 (5) : 305-8.
- Biau J, Lapeyre M, Troussier I, Budach W et al.
Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update.
Radiother Oncol. 2019 ; 134 : 1–9.
- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y et al.
A review of human carcinogens--Part B: biological agents.
Lancet Oncol. 2009 ; 10 : 321–2.
- Cabrera Rodríguez J, Cacicedo J, Giral J, García Miragall E et al.
GEORCC recommendations on target volumes in radiotherapy for Head Neck Cancer of Unknown Primary.
Crit Rev Oncol Hematol. 2018 ; 130 : 51–9.

- Chen AM, Li B-Q, Farwell DG, Marsano J et al.
Improved dosimetric and clinical outcomes with intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer of unknown primary origin.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 ; 79 : 756–62.
- Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, Goepfert H et al.
Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: Outcomes and patterns of failure.
Head & Neck. 1998 ; 20 : 674–81.
- Choi YJ, Lee JH, Kim HO, Kim DY et al.
Histogram Analysis of Apparent Diffusion Coefficients for Occult Tonsil Cancer in Patients with Cervical Nodal Metastasis from an Unknown Primary Site at Presentation.
Radiology. 2016 ; 278 : 146–55.
- Compton AM, Moore-Medlin T, Herman-Ferdinandez L, Clark C et al.
Human papillomavirus in metastatic lymph nodes from unknown primary head and neck squamous cell carcinoma.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 ; 141 : 51–7.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer et al.
Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.
Thyroid. 2009 ; 19 : 1167–214.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J et al.
Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck.
N Engl J Med. 2004 ; 350 : 1937–44.
- Coster JR, Foote RL, Olsen KD, Jack SM et al.
Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy.
*International Journal of Radiation Oncology*Biophysics.* 1992 ; 23 : 743–9.
- Cuaron J, Rao S, Wolden S, Zelefsky M et al.
Patterns of failure in patients with head and neck carcinoma of unknown primary treated with radiation therapy: Patterns of failure in head and neck carcinoma of unknown primary treated with RT.
Head & Neck. 2016 ; 38 : E426–31.
- Demiroz C, Vainshtein JM, Koukourakis GV, Gutfeld O et al.
Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary: Neck dissection and radiotherapy or definitive radiotherapy: Neck Dissection Plus RT Versus Definitive RT.
Head & Neck. 2014 ; 36 : 1589–95.
- Di Maio P, Iocca O, De Virgilio A, et al.
Narrow band imaging in head and neck unknown primary carcinoma: A systematic review and meta-analysis.
Laryngoscope. 2020 ; 130 (7) : 1692-1700.
- Fakhrian K, Thamm R, Knapp S, Molls M et al.
Radio(chemo)therapy in the management of squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site: A retrospective analysis*.
Strahlentherapie und Onkologie. 2012 ; 188 : 56–61.
- Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM, Jordan RC et al.
Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline.
J Clin Oncol. 2018 ; 36 : 3152–61.
- Farooq S, Khandavilli S, Dretzke J, et al.
Transoral tongue base mucosectomy for the identification of the primary site in the work-up of cancers of unknown origin: Systematic review and meta-analysis.
Oral Oncol. 2019 ; 91 : 97-106
- Freudenberg LS, Fischer M, Antoch G, Jentzen W et al.
Dual modality of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary.
Med Princ Pract. 2005 ; 14 : 155–60.
- Gillison ML, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, et al.
CheckMate 141: 1-Year Update and Subgroup Analysis of Nivolumab as First-Line Therapy in Patients with Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer.
Oncologist. 2018 ; 23 (9) : 1079-1082.
- Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al.
Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial

- Godény M, Lengyel Z, Polony G, Nagy ZT et al.
Impact of 3T multiparametric MRI and FDG-PET-CT in the evaluation of occult primary cancer with cervical node metastasis.
Cancer Imaging. 2016 4 ; 16 : 38.
- Golusinski P, Di Maio P, Pehlivan B, Colley S et al.
Evidence for the approach to the diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma occult primary tumors of the head and neck.
Oral Oncol. 2019 ; 88 : 145–52.
- Graboyes EM, Sinha P, Thorstad WL, Rich JT.
Management of human papillomavirus-related unknown primaries of the head and neck with a transoral surgical approach: Transoral management of p16+ unknown primary.
Head & Neck. 2015 ; 37 : 1603–11.
- Grani G, Fumarola A.
Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy.
J Clin Endocrinol Metab. 2014 ; 99 : 1970–82.
- Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsens P, Andersen E, Jensen BB.
Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology.
Radiother Oncol. 2000 ; 55 (2) : 121-9.
- Geltzeiler M, Doerfler S, Turner M, Albergotti WG et al.
Transoral robotic surgery for management of cervical unknown primary squamous cell carcinoma: Updates on efficacy, surgical technique and margin status.
Oral Oncol. 2017 ; 66 : 9–13.
- Halimi C, Barry B, De Raucourt D, Choussy O et al.
Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL), short version. Diagnosis of local recurrence and metachronous locations in head and neck oncology.
Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2015 ; 132 : 287–90.
- Hatten KM, O'Malley BW, Bur AM, Patel MR et al.
Transoral Robotic Surgery-Assisted Endoscopy With Primary Site Detection and Treatment in Occult Mucosal Primaries.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 ; 143 : 267–73.
- Hu KS, Mourad WF, Gamez ME, Lin W et al.
Five-year outcomes of an oropharynx-directed treatment approach for unknown primary of the head and neck.
Oral Oncology. 2017 ; 70 : 14–22.
- Iganej S, Kagan R, Anderson P, Rao A et al.
Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse.
Head Neck. 2002 ; 24 : 236–46.
- Kamal M, Mohamed ASR, Fuller CD, Sturgis EM et al.
Outcomes of patients diagnosed with carcinoma metastatic to the neck from an unknown primary source and treated with intensity-modulated radiation therapy.
Cancer. 2018 ; 124 : 1415–27.
- Koch WM, Bhatti N, Williams MF, Eisele DW.
Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 ; 124 (3) : 331–3
- Kothari P, Randhawa PS, Farrell R
Role of tonsillectomy in the search for a squamous cell carcinoma from an unknown primary in the head and neck.
Br J Oral Maxillofac Surg. 2008 ; 46 (4) : 283-7.
- Kubik MW, Channir HI, Rubek N, et al.
TORS Base-of-Tongue Mucosectomy in Human Papilloma Virus-Negative Carcinoma of Unknown Primary.
Laryngoscope. 2021 ; 131 (1) : 78-81.
- Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP et al.
EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. J
Clin Oncol. 2008 ; 26 : 3128–37.
- Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, Tramm T et al.
Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck.
J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 1992–8.
- Lavigne AW, Margalit DN, Rawal B, Puzanov M et al.
IMRT-based treatment of unknown primary malignancy of the head and neck: Outcomes and improved toxicity with decreased mucosal dose and larynx sparing.
Head Neck. 2019 ; 41 : 959–66.
- Ligey A, Gentil J, Créhange G, Montbarbon X et al.
Impact of target volumes and radiation technique on loco-regional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node

metastases from an unknown primary.
Radiotherapy and Oncology. 2009 ; 93 : 483–7.

- Liu X, Li D, Li N, Zhu X.
Optimization of radiotherapy for neck carcinoma metastasis from unknown primary sites : a meta-analysis.
Oncotarget. 2016 ; 7 (48) : 78736-78746.
- Lou J, Wang S, Wang K, Chen C et al.
Squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site: The impact of neck dissection.
J Cancer Res Ther. 2015 ; 11 Suppl 2 : C161-167.
- Luo WJ, Feng YF, Guo R, et al.
Patterns of EBV-positive cervical lymph node involvement in head and neck cancer and implications for the management of nasopharyngeal carcinoma T0 classification.
Oral Oncol. 2019 ; 91 : 7-12.
- Madani I, Vakaet L, Bonte K, Boterberg T et al.
Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Lymph Node Metastases From Unknown Primary Cancer.
*International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2008 ; 71 : 1158–66.
- Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al.
Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial.
Lancet. 2019 ; 393 (10166) : 51-60.
- Muraki AS, Mancuso AA, Harnsberger HR.
Metastatic cervical adenopathy from tumors of unknown origin: the role of CT.
Radiology. 1984 ; 152 : 749-53.
- Nieder C, Gregoire V, Ang KK.
Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple?
*International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2001 ; 50 : 727–33.
- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG et al.
Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial.
Lancet Oncol. 2011 ; 12 : 127–36.
- Oh KH, Woo JS, Cho JG, Baek SK et al.
Efficacy of ultrasound-guided core needle gun biopsy in diagnosing cervical lymphadenopathy.
Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2016 ; 133 : 401–4.
- Patel SA, Magnuson JS, Holsinger FC, Karni RJ et al.
Robotic surgery for primary head and neck squamous cell carcinoma of unknown site.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 ; 139 : 1203–11.
- Pflumio C, Troussier I, Sun XS, Salleron J et al.
Unilateral or bilateral irradiation in cervical lymph node metastases of unknown primary? A retrospective cohort study.
European Journal of Cancer. 2019 ; 111 : 69–81.
- Podeur P, Mancini J, Delgrande J, et al.
Role of Tonsillectomy in the Management of Carcinomas of Unknown Primary of the Head and Neck : A Retrospective Study Based on p16 Analysis.
Front Oncol. 2020 ; 10 : 594168.
- Pons Y, Ukkola-Pons E, Clément P, Gauthier J et al.
Relevance of 5 different imaging signs in the evaluation of carotid artery invasion by cervical lymphadenopathy in head and neck squamous cell carcinoma.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010 ; 109 : 775–8.
- Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC.
The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor.
Cancer. 2004 ; 101 : 2641–9.
- Sève P, Billotey C, Broussolle C, Dumontet C et al.
The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site.
Cancer. 2007 ; 109 : 292–9.
- Stojan P, Kokalj M, Zadnik V, Aniĉin A et al.
Squamous cell carcinoma of unknown primary tumor metastatic to neck nodes: role of elective irradiation.
European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2016 ; 273 : 4561–9.
- Tandon S, Shahab R, Benton JI, Ghosh SK et al.
Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: comparison with a systematic review and meta-analysis.
Head Neck. 2008 ; 30 : 1246–52.
- Tribius S, Hoffmann AS, Bastrop S, Görögh T et al.
HPV status in patients with head and neck of carcinoma of unknown primary site: HPV, tobacco smoking, and outcome.
Oral Oncol. 2012 ; 48 : 1178–84.
- Troussier I, Klausner G, Blais E, Giraud P et al.
Évolutions dans la prise en charge des métastases ganglionnaires cervicales sans cancer primitif retrouvé : doses et volumes cibles de la

radiothérapie avec modulation d'intensité.
Cancer/Radiothérapie. 2018 ; 22 : 438-46.

- Troussier I, Klausner G, Morinière S, Blais E et al.
Advances in the management of cervical lymphadenopathies of unknown primary: advances in diagnostic imaging and surgical modalities and new international staging system.
Bull Cancer. 2018 ; 105 : 181-92.
- Van Weert S, Rijken JA, Plantone F, et al.
A systematic review on Transoral robotic surgery (TORS) for carcinoma of unknown primary origin: Has tongue base mucosectomy become indispensable?
Clin Otolaryngol. 2020 ; 45 (5) : 732-738
- Vergez S, Morinière S, Dubrulle F, Salaun P-Y et al.
Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part I: Locoregional extension assessment: 2012 SFORL guidelines.
Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2013 ; 130 : 39-45.
- Wallace A, Richards GM, Harari PM, Kirwan JM et al.
Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site.
American Journal of Otolaryngology. 2011 ; 32 : 286-90.
- Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE et al.
Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin : evolution and efficacy of the modern workup.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 ; 135 : 1024-9.
- Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE, Agrawal A.
Tonsillectomy vs. deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors.
Laryngoscope. 2009 ; 119 : 102-106
- Winter SC, Ofo E, Meikle D, Silva P et al.
Trans-oral robotic assisted tongue base mucosectomy for investigation of cancer of unknown primary in the head and neck region. The UK experience.
Clin Otolaryngol. 2017 ; 42 : 1247-51.
- Wray J, Amdur RJ, Christopherson KM, et al.
Lingual Tonsillectomy Likely Does Not Improve Outcomes for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck From an Unknown Primary Site.
Am J Clin Oncol. 2018 ; 41 (12) : 1216-1219
- Zhu L, Wang N.
18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis.
Surg Oncol. 2013 ; 22 : 190-4.

Carcinome du nasopharynx

Les icônes utilisées dans cette référence



Le texte à côté de cette icône est une conclusion

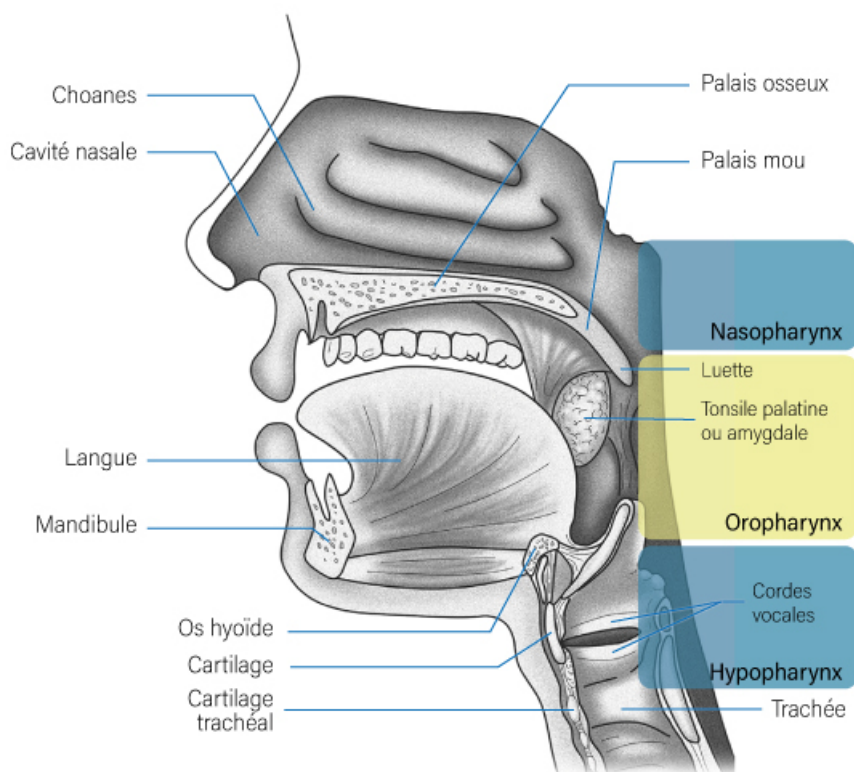


Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de chapitre

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail national, pluridisciplinaire de professionnels de santé, avec l'appui méthodologique du Réseau Régional de Cancérologie du Grand Est (NEON), en tenant compte des autorisations de mise sur le marché des traitements disponibles et des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 16 juin 2023.

1. Introduction

- Ce référentiel concerne les carcinomes du nasopharynx, qui comprennent trois variants histologiques (classification OMS de 2003) :
 - Type I : Carcinome épidermoïde différencié kératinisant
 - Type II : Carcinome épidermoïde différencié non kératinisant
 - Type III : Carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT : Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type)
- Les variants non-kératinisants (et donc indifférenciés) sont presque toujours liés à EBV.
- Les autres variants histologiques dont les lymphomes ne sont pas inclus dans ce référentiel.
- Le variant histologique n'a pas d'impact sur la décision thérapeutique.



2. Stadification

T1	Tumeur confinée au nasopharynx ou s'étendant à l'oropharynx et/ou à la cavité nasale sans extension parapharyngée
T2	Extension parapharyngée et/ou infiltration des muscles ptérygoïdiens médial et/ou latéral, et/ou des muscles prévertébraux
T3	Envahissement des structures osseuses de la base du crâne, des sinus paranasaux des vertèbres cervicales et/ou des apophyses ptérygoïdiennes
T4	Extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx

Nx	Atteinte ganglionnaire non évaluable
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases unilatérales et/ou métastases uni/bilatérales rétropharyngées, ≤6 cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde
N2	Métastases bilatérales, ≤6 cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde
N3	Métastases >6 cm et/ou extension jusqu'à la clavicule

TNM			
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T1	N1	M0
Stade III	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stade IV A	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IV B	Tous T	N3	M0
Stade IV C	Tous T	Tous N	M1

3. Radiothérapie

3.1. Primo-traitement

3.1.1. Indications

- La radiothérapie est le traitement de référence des carcinomes du nasopharynx en raison de leur localisation d'accès chirurgical difficile (à la fois en ce qui concerne la tumeur primitive et les aires ganglionnaires en particulier rétropharyngées) et de leur radiosensibilité (Blanchard, 2015) (NP1). Elle est associée à une chimiothérapie concomitante, en dehors des stades T1N0M0, en l'absence de contre-indication (Cf. chapitre "Généralités" radiochimiothérapie).

3.1.2. Techniques

- Elle est réalisée avec une technique de Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) qui permet un meilleur contrôle local, régional, une meilleure survie globale ainsi que moins de toxicité salivaire qu'en radiothérapie 2D (Peng, 2012) (NP1).

3.1.3. Définition des volumes

- Il existe des guidelines précis pour la délinéation de volumes cibles (Lee, 2018) (NP1).

3.2. Reliquat tumoral après radiothérapie

- Après 10 semaines post-traitement et confirmation histologique, en cas de non stérilisation, le traitement de référence est la radiothérapie stéréotaxique ou la curiethérapie avec des taux de contrôle local entre 72 et 86 % (Benhaïm, 2014) (NP1). La chirurgie peut être une alternative pour un reliquat localisé.

3.3. Récidives locales

- Une ré-irradiation est un traitement possible des récidives locales ou des tumeurs résiduelles. Dans ce cas, le volume cible se limite au volume de la récidive locale, avec des marges adaptées en fonction de la technique.
- Il existe 4 techniques :
 - RCMI
 - Radiothérapie stéréotaxique
 - Curiethérapie
 - Protonthérapie (en cours d'évaluation)
- La probabilité de survie à 2 ans est de 11 % à 46 % selon les classes pronostiques dans les études de Chua et Shikama (Chua, 2009) (NP2) (Shikama, 2013) (NP2).
- Dans l'étude de Roeder, en radiothérapie stéréotaxique, le stade rT1, une dose de plus de 50 Gy et un traitement systémique concomitant en situation de ré-irradiation étaient associés à une meilleure probabilité de survie (Roeder, 2011) (NP3). Une toxicité tardive sévère a été rapportée dans 29 % des cas (hypoacousie, dysgueusie, perte d'odorat, neuropathie, trismus et xérostomie de grade 3).
- En radiothérapie stéréotaxique, un schéma fractionné est préférable à une séance unique tant en termes d'efficacité que de toxicité (Benhaïm, 2014) (NP4).
- Pour des cancers de pronostic relativement favorable, même en situation de récidive locale, il faut limiter la dose par fraction et optimiser la balistique pour limiter la dose aux carotides (Benhaïm, 2014) (NP4).
- La curiethérapie étant moins facile d'accès en France dans cette indication, la radiothérapie stéréotaxique est donc le traitement de référence pour les ré-irradiations de cancers du nasopharynx.

4. Place de la chimiothérapie

4.1. Radiochimiothérapie concomitante

- La chimiothérapie joue un rôle radiosensibilisant. L'apport de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie dans le cancer du nasopharynx localement avancé a été démontré par de nombreuses études. Il n'y a pas de bénéfice à la radiochimiothérapie concomitante pour les tumeurs T1N0. La chimiothérapie concomitante peut se discuter pour les T2N0 en fonction de l'état général du patient.
- L'une des premières études à avoir montré un tel bénéfice est celle de l'intergroupe 00-99.20 (Wee, 2005) (NP1).

Elle compare la radiothérapie seule à la radiochimiothérapie par cisplatine 100 mg/m² (J1, J22, J43) suivie de 3 cycles de chimiothérapie adjuvante par cisplatine-FU. Cette étude de phase III réalisée chez 193 patients avait pour objectif de comparer la survie sans progression et la survie globale chez les patients avec un cancer du nasopharynx de stade II/IV. Il s'agit d'une des premières études à montrer le bénéfice apporté par la chimiothérapie concomitante avec une augmentation significative de la survie sans récidive (de 24 % à 69 %) et de la survie globale (de 47 % à 78 %) en faveur du bras chimiothérapie.
- Plusieurs méta-analyses ont été réalisées afin de préciser l'apport de la chimiothérapie et la place de celle-ci. La méta-analyse de Blanchard, reprenant les données de 19 essais et 4806 patients, mise à jour en 2021 avec au final 7000 patients, confirme l'apport de la chimiothérapie à la radiothérapie avec une amélioration significative de la survie globale et un bénéfice de 6,3% à 5 ans. Dans cette étude, le bénéfice de la chimiothérapie sur la survie globale et sans récidive est démontré pour les traitements par radiochimiothérapie concomitante avec ou sans chimiothérapie adjuvante (Blanchard, 2021) (NP1).
- **Protocoles de chimiothérapie :**

La chimiothérapie standard utilisée est le cisplatine 100 mg/m² toutes 3 semaines à J1, J22 et J43 de la radiothérapie.

4.2. Chimiothérapie adjuvante

- La chimiothérapie adjuvante a pour objectif de diminuer le risque de récurrence locale ou à distance.
- Il existe de nombreuses études ayant montré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante après une radiochimiothérapie concomitante par rapport à une radiothérapie seule. Dans toutes ces études, la chimiothérapie n'a été que rarement administrée en totalité, en raison de problèmes de tolérance. Dans l'étude d'Al-Sarraf, seuls 55% des patients ont reçu leur chimiothérapie adjuvante en totalité.
- L'étude de Chen a comparé le réel apport de la chimiothérapie adjuvante au traitement standard de radiochimiothérapie (Chen, 2012) (NP1). Cette étude de phase III multicentrique compare, chez 508 patients, traités en Chine pour un carcinome nasopharyngé de stade III ou IV (exceptés les patients N0) :
 - Le traitement standard par radiochimiothérapie par cisplatine (40 mg/m² par semaine)
 - Au même bras de traitement suivi de 3 cycles de chimiothérapie par cisplatine 80 mg/m² associé au Fluorouracil 800 mg/m² par jour pendant 4 jours toutes les 4 semaines.Les résultats actualisés à 5 ans ne montrent pas de bénéfice à l'apport d'une chimiothérapie adjuvante sur la survie sans rechute (HR = 0,88 ; IC = 0,64-1,22 ; p = 0,45) mais également sur la survie globale (HR = 0,83 ; IC = 0,57-1,22 ; p = 0,35) et ce, quels que soient les sous-groupes de patients (Chen, 2017) (NP1).
- Les toxicités durant la période de chimiothérapie adjuvante restent importantes. Chen rapporte 42 % de toxicité aiguë de grade 3-4. Par contre, il n'y avait pas de différence significative sur les toxicités retardées de grade 3-4 entre les deux bras de traitements sauf sur l'incidence de la neuropathie périphérique à la limite de la significativité (2 % dans le bras avec chimiothérapie adjuvante versus 0,5 % dans le bras sans chimiothérapie adjuvante).
- Cette étude remet donc en question l'apport de la chimiothérapie adjuvante après radiochimiothérapie pour éviter le risque de rechute chez les patients à haut risque de rechute (Stades III et IV).
- Des études ont discuté l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante chez les patients présentant un taux détectable d'ADN plasmatique EBV (pEBV) 6 semaines après la radiochimiothérapie concomitante. En effet, l'étude de Hui montre, en analyse multivariée, que le pEBV est le seul facteur pronostique indépendant et significatif pour la survie sans rechute (HR = 4,05 (95 %) ; p < 0,001) et la survie globale (HR = 4,51 (95 %) ; p < 0,001) (Hu, 2015) (NP2).
- Dans l'étude de Chan, seuls les patients avec un taux détectable d'ADN EBV plasmatique étaient randomisés pour recevoir :
 - soit une chimiothérapie adjuvante par cisplatine-gemcitabine (3 à 6 cycles)
 - Ou pas de chimiothérapie adjuvante.

Les résultats à 5 ans ne retrouvent pas de bénéfice en survie sans récurrence et en survie globale (respectivement 58,2 % bras chimiothérapie versus 57,3 % bras surveillance et 66,2 % versus 67,6 % (Chan, 2017) (NP1).

4.3. Chimiothérapie néoadjuvante

- L'objectif de la chimiothérapie d'induction est :
 - D'obtenir une fonte tumorale pour les volumineuses tumeurs de stade III/IV afin que la radiothérapie soit moins toxique,
 - Et de traiter précocement les éventuelles micro-métastases pour les tumeurs les plus avancées.

Les indications de chimiothérapie néoadjuvante se sont élargies (Zhang, 2019) (NP1). La chimiothérapie néoadjuvante est indiquée pour tous les stades III et IV.

- Les premières études de phases II ont montré des résultats contradictoires sur l'apport de la chimiothérapie néoadjuvante.

L'étude de Hui a montré un bénéfice en survie globale de la chimiothérapie néoadjuvante (Hui, 2009) (NP2).

De la même façon, deux méta-analyses tendent à montrer que la chimiothérapie première associée à la radiochimiothérapie concomitante peut réduire le taux de métastases à distance. A l'inverse, il n'y a pas de réponse significative sur le taux de réponse ou sur la survie.

- Plusieurs études de phase III montrent le bénéfice de la chimiothérapie néoadjuvante suivie de la radiochimiothérapie concomitante.

Il existe un bénéfice de la chimiothérapie première sur la survie sans récurrence mais pas sur la survie globale dans l'étude de Cao (Cao, 2017) (NP1) : il s'agit d'une étude de phase III randomisée incluant 476 patients.

Les patients avaient un cancer nasopharyngé T4 et/ou N2-N3 et étaient randomisés entre :

- Chimiothérapie néoadjuvante pour 2 cycles (Cisplatine 80 mg/m² et Fluorouracile 800 mg/m² de J1 à J5) puis radiochimiothérapie par cisplatine 80 mg/m² semaine 1 et 6 de la radiothérapie,
- Versus radiochimiothérapie seule selon les modalités sus-citées.

- L'étude de phase III de Sun multicentrique de 480 patients traités pour un cancer du nasopharynx stade III-IV sauf T 3-T4N0, a comparé :

- Une radiochimiothérapie concomitante par cisplatine 100 mg/m² semaine 1-4-7 de la radiothérapie
- au même traitement précédé de trois cycles de chimiothérapie TPF (docetaxel 60 mg/m², cisplatine 60 mg/m² et fluorouracile 600 mg/m² par jour pendant 5 jours).

(Sun, 2016) (NP1)

La survie sans rechute est de 80 % à 3 ans dans le bras expérimental versus 72 % dans le bras standard ($p = 0,034$). De la même façon, il existe un bénéfice significatif sur la survie globale : 92 % dans le bras induction versus 80 % dans le bras radiochimiothérapie concomitante ($p = 0,029$). Il n'y a pas de différence significative sur le contrôle locorégional entre les 2 bras de traitement. Pendant la radiochimiothérapie, 56% des patients du bras standard ont reçu les 3 cycles de chimiothérapie contre 30 % dans le bras induction.

- Une étude a comparé, sur un plus petit effectif (83 patients) :
 - Une chimiothérapie d'induction par 3 cycles de TPF (docetaxel 75 mg/m², Cisplatine 75 mg/m² et Fluorouracile 750 mg/m² toutes les 3 semaines) suivie d'une radiochimiothérapie par cisplatine 40 mg/m²,
 - A une radiochimiothérapie (cisplatine 40 mg/m² hebdomadaire) (Frikha, 2018) (NP2).

A 3 ans, on retrouve une amélioration significative de la survie sans progression (HR = 0,44 ; 95 % IC : 0,20-0,97 ; $p = 0,042$) dans le bras expérimental. La survie globale était de 86,3 % dans le bras expérimental versus 68,9 % dans le bras standard (HR = 0,40 ; 95 % IC : 0,15-1,04 ; $p = 0,05$). Le profil de tolérance de ce schéma d'induction est acceptable et n'a pas été responsable de plus de toxicité aiguë pendant la période de radiochimiothérapie.



- La radiochimiothérapie concomitante est le traitement de référence des cancers nasopharyngés (grade A).
- La chimiothérapie repose sur le cisplatine administré toutes les 3 semaines pendant la radiothérapie. Le cddp 40mg/m² hebdomadaire est une option au cisplatine haute dose (grade A).
- Pour les tumeurs T3-T4 et pour les tumeurs avec atteintes ganglionnaires importantes, la chimiothérapie néoadjuvante associant CDDP GEMCITABINE est recommandée (grade A).

5. Les traitements systémiques palliatifs

- Les traitements systémiques, en dehors de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie et de la chimiothérapie d'induction, ont leur place dans la prise en charge des patients en rechute locale, non accessible à un traitement local, ou en cas d'évolution métastatique.
- En cas d'évolution oligométastatique, un choix doit être discuté entre :
 - Un traitement local (radiothérapie, radiologie interventionnelle, chirurgie) des lésions oligométastatiques,
 - Ou un traitement systémique.
- De même, en cas d'évolution pluri-métastatique nécessitant une chimiothérapie première, en cas de très bonne réponse avec persistance de quelques lésions métastatiques, un traitement local par :
 - Radiothérapie,
 - Radiologie interventionnelle
 - Ou chirurgiedoit être discuté au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).
- Le choix du traitement systémique dépend du type de cancer du nasopharynx :
 - Les carcinomes non kératinisants (liés à EBV) sont traités conformément à ce référentiel.
 - Les carcinomes kératinisants (non liés à EBV) sont traités par radiochimiothérapie selon les protocoles applicables aux autres localisations des VADS.

5.1. Traitements de première ligne

- En cas de carcinome du nasopharynx métastatique ou de rechute, non accessible à un traitement locorégional, le traitement de première ligne repose sur une association de cisplatine et gemcitabine.
- Il n'y a pas de bénéfice aux polychimiothérapies comprenant plus de deux cytotoxiques. Les protocoles combinant plus de deux cytotoxiques présentent des taux de réponse intéressants mais au prix d'une toxicité trop importante et de décès toxiques trop nombreux.
- Le schéma de référence est donc cisplatine 80 mg/m² J1, gemcitabine 1000mg/m² J1, J8 avec J1=J21 pour 6 cycles ou jusqu'à toxicité inacceptable ou progression ([Zhang, 2019](#)) (NP1).
- En dehors de cette phase III, comparant le cisplatine-gemcitabine à cisplatine-5-Fluorouracile, les données reposent essentiellement sur des phases II.
- En cas de contre-indication au schéma cisplatine-gemcitabine :
 - Il faut privilégier un traitement avec une association de sel de platine (cisplatine ou carboplatine) et d'un taxane. Le cisplatine est le cytotoxique le plus efficace pour les cancers du nasopharynx.
 - Le sel de platine sera associé de préférence à un taxane (paclitaxel ou docetaxel) ou à du 5-Fluorouracile.
 - En cas de contre-indication à une association, le traitement reposera sur une monothérapie. Les cytotoxiques actifs sont les sels de platine (cisplatine, carboplatine), les taxanes, la gemcitabine, la capécitabine ou le 5-Fluorouracile, les anthracyclines, l'irinotecan, la vinorelbine, l'ifosfamide et l'oxaliplatine.
- La durée des traitements est habituellement de 6 cycles après une réévaluation à 3 cycles. Il n'y a pas de consensus sur la durée optimale du traitement.

5.2. Traitements de deuxième ligne

- Si le délai entre la dernière administration de sel de platine et l'introduction de la deuxième ligne de traitement est supérieur à 6 mois, il faut discuter un traitement par association utilisant un sel de platine.
- Les cytotoxiques actifs sont les mêmes que ceux cités pour la première ligne ([Choo, 1991](#)) (NP4); [Bensouda, 2011](#)) (NP2) ([Lee, 2017](#)) (NP2).
- Les patients métastatiques en réponse après une chimiothérapie première doivent faire discuter systématiquement une radiothérapie loco-régionale de clôture ([You, 2020](#)) (NP2).

5.3. Thérapies ciblées

- Aucune thérapie ciblée n'a d'AMM dans le cadre de la prise en charge des cancers du nasopharynx. Les principales thérapies ciblées évaluées sont les inhibiteurs de l'EGFR et les anti-angiogéniques.
- Les anti-EGFR ont été essentiellement évalués en combinaison avec la radiothérapie et la chimiothérapie cytotoxique. Les résultats des combinaisons avec la chimiothérapie sont assez décevants, en dehors de la dernière phase II combinant le nimotuzumab avec le cisplatine et le 5-Fluorouracile.
- Les anti-angiogéniques ont une certaine activité mais au prix d'une toxicité importante, notamment hémorragique. La sélection des patients métastatiques avec des lésions à distance des gros vaisseaux permet de limiter les toxicités (Chan, 2005) (NP4) ; Zhao, 2019 (NP4) ; (Hui, 2018) (NP4).

5.4. Immunothérapie

- Les anti PD-1 ont été évalués en phase I et II avec des résultats prometteurs en termes de taux de réponse et de survie globale. Ils n'ont pas d'AMM pour l'instant pour le traitement des cancers du nasopharynx (Hsu, 2017) (NP2) ; (Ma, 2018) (NP2) ; (Delord, 2017) (NP2).

5.5. Cas particulier des patients d'emblée métastatiques

- Le choix du traitement systémique dépend du type de cancer du nasopharynx (Sun, 2019) (NP2) :
 - Pour les carcinomes non kératinisants (liés à EBV) : le traitement repose sur une association cisplatine-gemcitabine.
 - Pour les carcinomes kératinisants (non liés à EBV) : le protocole de chimiothérapie proposé est le protocole TPF (docetaxel 75mg/m² J1, cisplatine 75mg/m² J1, 5-FU 750 mg/m² J1-5), 4 à 6 cycles en fonction de la tolérance.
- En cas de bonne réponse, une radiothérapie de clôture sur le T et le N sera proposée ainsi qu'un éventuel traitement local des lésions métastatiques résiduelles (Zou, 2017) (NP2) ; (You, 2020) (NP2).

6. Place de la chirurgie

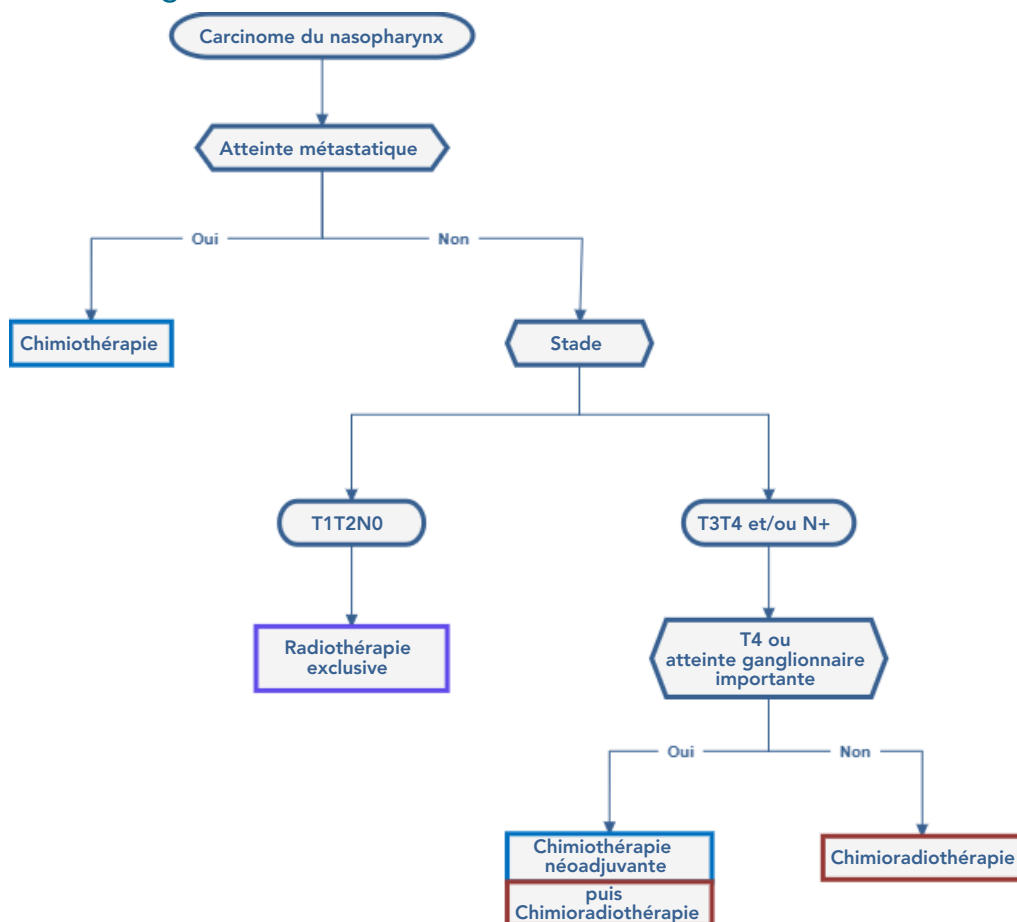
- La chirurgie peut être proposée en rattrapage en cas de reliquat tumoral après radiothérapie ou récurrence. Il peut s'agir d'une récurrence locale, locorégionale ou régionale.
- En cas de récurrence locale, la difficulté d'accès au site tumoral et la nécessité d'obtenir des marges d'exérèse R0 nécessite une évaluation rigoureuse de l'opérabilité avant tout geste chirurgical. La décision se fera au cas par cas. La chirurgie est faite idéalement par voie endoscopique (Na'ara, 2014) (NP1).
- Dans des cas sélectionnés, la chirurgie peut avoir un intérêt : Dans une étude randomisée portant sur 200 patients, comparant chirurgie endoscopique ou radiothérapie en IMRT, Liu a montré une supériorité de la chirurgie en survie globale à 3 ans (86 % versus 68 % ; p = 0,0015) (Liu, 2021) (NP1).
- L'étude de You conclut à la supériorité de la chirurgie sur le T (lorsqu'elle est faisable) sur la ré-irradiation (You, 2015) (NP1).
- Une méta-analyse a évalué 779 patients opérés d'une chirurgie de rattrapage pour une récurrence locale. Les patients provenaient de 17 études. La récurrence tumorale était classée rT1-2 dans 83 % des cas et rT3-4 dans 16,6 %. Une récurrence ganglionnaire associée était présente chez 11,2 % des patients. La survie globale et sans récurrence à 5 ans étaient respectivement de 51,2 % et 63,4 %. La survie globale à 5 ans était meilleure pour les patients traités par chirurgie suivie d'une ré-irradiation post-opératoire que pour les patients traités par chirurgie uniquement (63 % contre 39 % ; p = 0,05) (Na'ara, 2014) (NP1).
- Une ré-irradiation post-chirurgie de rattrapage peut s'envisager au cas par cas.
- Pour les reliquats ganglionnaires, une étude rétrospective de 153 patients opérés, post-radiothérapie ou les récurrences ganglionnaires, a montré qu'aucun patient ne présentait de récurrence locale. La survie globale à 3 ans était de 57,2 % et à 5 ans de 40,6 %. La médiane de survie était de 49 mois (Wang, 2016) (NP4).



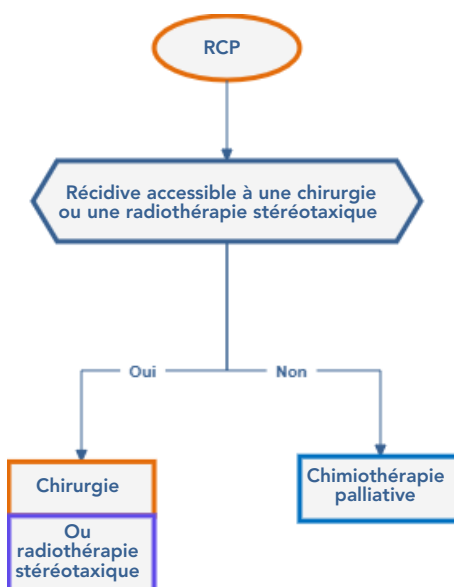
- Le bilan d'extension initial des carcinomes du nasopharynx comporte, en plus du bilan standard des cancers des VADS, une TDM cervico-thoracique incluant la base du crâne (coupes fines), une IRM ORL, une TEP au FDG et un bilan endocrinien (dosage ACTH, cortisol, IGF-1, TSH, T4L, Prolactine, LH, FSH, testostérone ou oestradiol) (grade A).
- Le bilan endocrinien est recommandé en post-radiothérapie puis une fois par an (grade B).
- La radiothérapie est le traitement standard des cancers du nasopharynx non métastatiques, elle doit être réalisée avec une technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (grade A).
- Une chimioradiothérapie concomitante avec cisplatine 100 mg/m² toutes les 3 semaines est indiquée à partir du stade II (grade A).
- La chimiothérapie néoadjuvante est recommandée pour les tumeurs T4-N0 ou pour les tumeurs avec atteintes ganglionnaires importantes (grade A).
- La chirurgie doit être proposée sur les reliquats ganglionnaires (grade A). Elle doit être discutée en cas de reliquat tumoral opérable (grade B).
- La réirradiation en radiothérapie stéréotaxique avec un schéma fractionné, doit être proposée en cas de reliquat ou récurrence tumorale (grade A).
- La chimiothérapie palliative des cancers du nasopharynx de type I et type II non liés à l'EBV est similaire à celle des autres carcinomes épidermoïdes des VADS (grade A).
- Pour les autres types, la chimiothérapie palliative de première ligne de référence est l'association cisplatine-gemcitabine (grade A). En cas de contre-indication, il faut privilégier un doublet à base de sels de platine et taxanes ou 5-Fluorouracile (grade B).

7. Arbres décisionnels

7.1. Prise en charge initiale



7.2. Récidive locale



8. Bibliographie

- Al-Sarraf M, Leblanc M, Giri PG, Fu KK et al.
Chemoradiotherapy versus Radiotherapy in Patients with Advanced Nasopharyngeal Cancer: Phase III Randomized Intergroup Study 0099.
J Clin Oncol. 1998 ; 16 : 1310-7.
- Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OM, et al.
Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis.
J Clin Endocrinol Metab. 2011 ; 96 (8) : 2330-2340.
- Appelman-Dijkstra NM, Malgo F, Neelis KJ, et al.
Pituitary dysfunction in adult patients after cranial irradiation for head and nasopharyngeal tumours.
Radiother Oncol. 2014 ; 113 (1) : 102-107.
- Benhaïm C, Lapeyre M, Thariat J.
Stereotactic irradiation in head and neck cancers.
Cancer Radiother. 2014 ; 18 (4) : 280-296.
- Bensouda Y, Kaikani W, Ahbeddou N, et al.
Treatment for metastatic nasopharyngeal carcinoma.
Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2011 ; 28 (2) : 79-85.
- Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al.
Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis.
Lancet Oncol. 2015 ; 16 (6) : 645-655.
- Blanchard P, Lee AWM, Carmel A, et al.
Meta-analysis of chemotherapy in nasopharynx carcinoma (MAC-NPC) : An update on 26 trials and 7080 patients.
Clin Transl Radiat Oncol. 2021 ; 32 : 59-68.
- Cao SM, Yang Q, Guo L, et al.
Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : A phase III multicentre randomised controlled trial.
Eur J Cancer. 2017 ; 75 : 14-23.
- Chan, ATC., Hui, Edwin, P., Ngan, RKC. et al.
A multicenter randomized controlled trial (RCT) of adjuvant chemotherapy (CT) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) with residual plasma EBV DNA (EBV DNA) following primary radiotherapy (RT) or chemoradiation (CRT)
Journal of Clinical Oncology. 2017 ; 35 ; 15_suppl, 6002-6002.
- Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, et al.
Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Cancer After Chemoradiation to Identify High-Risk Patients for Adjuvant Chemotherapy : A Randomized Controlled Trial
[published online ahead of print, 2018 Jul 10].
J Clin Oncol. 2018 ; JCO2018777847
- Chan AT, Lo YM, Zee B, et al.
Plasma Epstein-Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma.
J Natl Cancer Inst. 2002 ; 94 (21) : 1614-1619.
- Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al.
Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma.
J Clin Oncol. 2005 ; 23 (15) : 3568-3576.

- Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, et al.
Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Ann Oncol. 2012 ; 23 Suppl 7 : vii83-vii85.
- Chan SC, Yeh CH, Yen TC, et al.
Clinical utility of simultaneous whole-body 18F-FDG PET/MRI as a single-step imaging modality in the staging of primary nasopharyngeal carcinoma.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 ; 45 (8) : 1297-1308.
- Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al.
Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : a phase 3 multicentre randomised controlled trial.
Lancet Oncol. 2012 ; 13 (2) : 163-171.
- Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al.
Adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : Long-term results of a phase 3 multicentre randomised controlled trial.
Eur J Cancer. 2017 ; 75 : 150-158.
- Chen WS, Li JJ, Hong L, et al.
Comparison of MRI, CT and 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of local and metastatic of nasopharyngeal carcinomas : an updated meta analysis of clinical studies.
Am J Transl Res. 2016 ; 8 (11) : 4532-4547. Published 2016 Nov 15.
- Chen YP, Liu X, Zhou Q, et al.
Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial.
Lancet. 2021 ; 398 (10297) : 303-313
- Choo R, Tannock I.
Chemotherapy for recurrent or metastatic carcinoma of the nasopharynx. A review of the Princess Margaret Hospital experience.
Cancer. 1991 ; 68 (10) : 2120-2124.
- Chua DT, Hung KN, Lee V, Ng SC, Tsang J.
Validation of a prognostic scoring system for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated by stereotactic radiosurgery.
BMC Cancer. 2009 ; 9 : 131. Published 2009 Apr 29.
- Delord JP, Hollebecque A, De Boer JP, De Greve J et al.
An open-label, multicohort, phase I/II study to evaluate nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) nasopharyngeal carcinoma (NPC).
J Clin Oncol. 2017 ; 35 (15_suppl) : 6025.
- Fan CY, Lin CS, Chao HL, et al.
Risk of hypothyroidism among patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiation therapy : A Population-Based Cohort Study.
Radiother Oncol. 2017 ; 123 (3) : 394-400.
- Frikha M, Auperin A, Tao Y, et al.
A randomized trial of induction docetaxel-cisplatin-5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02).
Ann Oncol. 2018 ; 29 (3) : 731-736.
- Haute Autorité de Santé.
Recommandation Pour La Pratique Clinique, RCP Organisation Du Parcours Initial de Soins En Cancérologie Des VADS.
2009.
- Hong S, Zhang Y, Yu G, et al.
Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin as First-Line Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of GEM20110714 Phase III Study.
J Clin Oncol. 2021 ; 39 (29) : 3273-3282.
- Hsu C, Lee SH, Ejadi S, et al.
Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma : Results of the KEYNOTE-028 Study.
J Clin Oncol. 2017 ; 35 (36) : 4050-4056.
- Hui EP, Ma BB, Chan KC, et al.
Clinical utility of plasma Epstein-Barr virus DNA and ERCC1 single nucleotide polymorphism in nasopharyngeal carcinoma.
Cancer. 2015 ; 121 (16) : 2720-2729
- Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al.
Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma.
J Clin Oncol. 2009 ; 27 (2) : 242-249.
- Hui EP, Ma BBY, Loong HHF, Mo F et al.
Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Axitinib in Nasopharyngeal Carcinoma: A Preclinical and Phase II Correlative Study.
Clinical Cancer Research. 2018 ; 24 : 1030-1037.
- Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al.
International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma.

- Lee AW, Ma BB, Tong Ng WT, Chan AT et al.
Management of Nasopharyngeal Carcinoma: Current Practice and Future Perspective.
J Clin Oncol. 2015 ; 33 (29) : 3356-3364.
- Lee JY, Sun JM, Oh DR, et al.
Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer : A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02).
Radiother Oncol. 2016 ; 118 (2) : 244-250.
- Leung SF, Zee B, Ma BB, et al.
Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma.
J Clin Oncol. 2006 ; 24 (34) : 5414-5418.
- Liu YP, Wen YH, Tang J, et al.
Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma : a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2021 ; 22 (3) : 381-390.
- Ma BBY, Lim WT, Goh BC, et al.
Antitumor Activity of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma : An International, Multicenter Study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742)
J Clin Oncol. 2018 ; 36 (14) : 1412-1418.
- Miao, J., Wang, L., Tan, SH., Li, JG. et al.
Adjuvant capecitabine in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A multicenter randomized controlled phase III trial.
Journal of Clinical Oncology. 2021 ; 39 ; 15_suppl, 6005-6005.
- Na'ara S, Amit M, Billan S, Cohen JT, Gil Z.
Outcome of patients undergoing salvage surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma : a meta-analysis.
Ann Surg Oncol. 2014 ; 21 (9) : 3056-3062.
- Peng G, Wang T, Yang KY, et al.
A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma.
Radiother Oncol. 2012 ; 104 (3) : 286-293.
- Ratnasingham J, Karim N, Paramasivam SS, et al.
Hypothalamic pituitary dysfunction amongst nasopharyngeal cancer survivors.
Pituitary. 2015 ; 18 (4) : 448-455.
- Roeder F, Zwicker F, Saleh-Ebrahimi L, et al.
Intensity modulated or fractionated stereotactic reirradiation in patients with recurrent nasopharyngeal cancer.
Radiat Oncol. 2011 ; 6 : 22.
- Shikama N, Kumazaki Y, Tsukamoto N, et al.
Validation of nomogram-based prediction of survival probability after salvage re-irradiation of head and neck cancer.
Jpn J Clin Oncol. 2013 ; 43 (2) : 154-160.
- Simo R, Robinson M, Lei M, Sibtain A, Hickey S.
Nasopharyngeal carcinoma : United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines.
J Laryngol Otol. 2016 ; 130 (S2) : S97-S103.
- Société Française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire.
Recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie
2018.
- Sun XS, Liu LT, Liu SL, et al. Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients with de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma: a retrospective cohort study based on Epstein-Barr virus DNA level and tumor response to palliative chemotherapy.
BMC Cancer. 2019 ; 19 (1) : 92.
- Sun Y, Li WF, Chen NY, et al.
Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial.
Lancet Oncol. 2016 ; 17 (11) : 1509-1520.
- Tang M, Jia Z, Zhang J.
The evaluation of adding induction chemotherapy to concurrent chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021 ; 278 (5) : 1545-1558.
- Wang M, Xu Y, et al.
Prognostic significance of residual or recurrent lymph nodes in the neck for patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy.
J Cancer Res Ther. 2016 ; 12 (2) : 909-914.
- Wang SY, Lou JL, Chen J, Zhang SZ, Guo L.
Salvage surgery for neck residue or recurrence of nasopharyngeal carcinoma after primary radiotherapy : options of surgical methods and regions.
World J Surg Oncol. 2016 ; 14 : 89.

- Wee J, Tan EH, Tai BC, Wong HB, et al.
Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety.
J Clin Oncol. 2005 ; 23 (27) : 6730-8.
- Yang Q, Cao SM, Guo L, et al.
Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial.
Eur J Cancer. 2019 ; 119 : 87-96.
- Yang Y, Qu S, Li J, et al.
Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st) : a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2021 ; 22 (8) : 1162-1174.
- You R, Zou X, Hua Y-J, et al.
Salvage endoscopic nasopharyngectomy is superior to intensity-modulated radiation therapy for local recurrence of selected T1-T3 nasopharyngeal carcinoma – A case-matched comparison.
Radiother Oncol. 2015 ; 115 (3) : 399-406.
- You R, Liu YP, Huang PY, et al.
Efficacy and Safety of Locoregional Radiotherapy With Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in De Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicenter Phase 3 Randomized Clinical Trial.
JAMA Oncol. 2020 ; 6 (9) : 1345-1352.
- Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al.
Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma.
N Engl J Med. 2019 ; 381 (12) : 1124-1135.
- Zhao C, Miao J, Shen G, et al.
Anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody combined with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma after radical radiotherapy: a multicentre, open-label, phase II clinical trial.
Ann Oncol. 2019 ; 30 (4) : 637-643.
- Zou X, You R, Liu H, et al.
Establishment and validation of M1 stage subdivisions for de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma to better predict prognosis and guide treatment.
Eur J Cancer. 2017 ; 77 : 117-126.

Carcinome épidermoïde du larynx

Les icônes utilisées dans cette référence



Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de chapitre

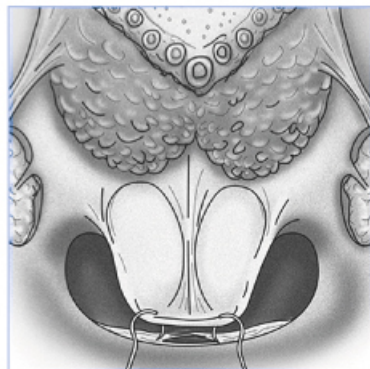
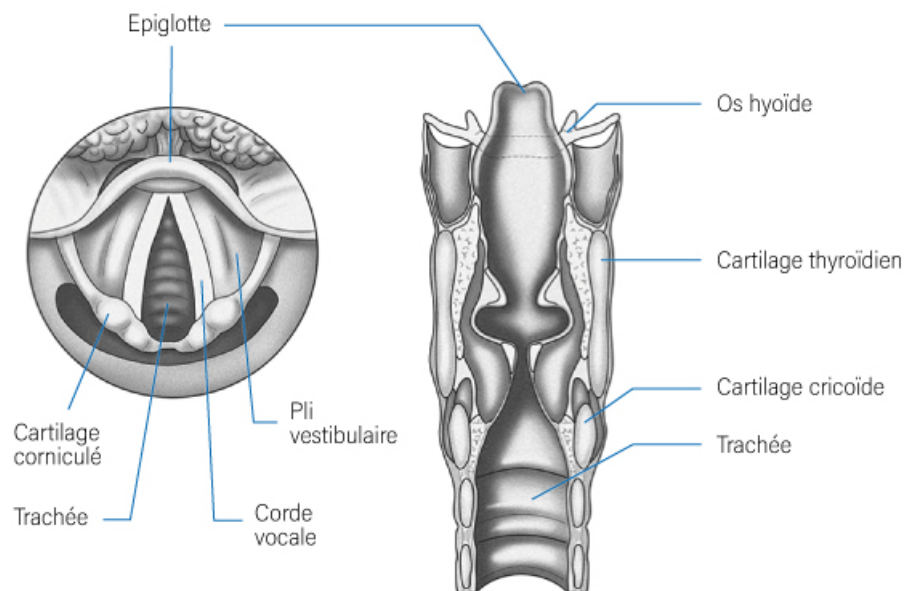


Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de paragraphe

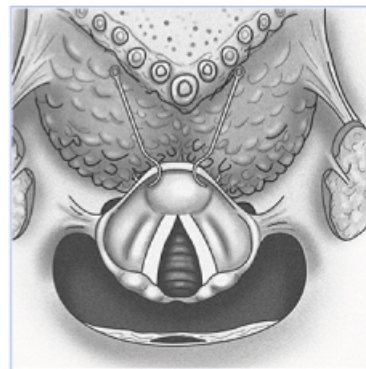
Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail national, pluridisciplinaire de professionnels de santé, avec l'appui méthodologique du Réseau Régional de Cancérologie du Grand Est (NEON), en tenant compte des autorisations de mise sur le marché des traitements disponibles et des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 16 juin 2023.

1. Anatomie

- Le larynx est un organe indispensable aux fonctions de phonation et de respiration. Il exerce un rôle indirect dans la déglutition en protégeant les voies respiratoires. Il est composé de trois étages que sont :
 - Le plan glottique (plan des cordes vocales),
 - Le plan sus-glottique jusqu'au bord libre de l'épiglotte en haut,
 - Et le plan sous-glottique jusqu'au bord inférieur du cartilage cricoïde en bas ([Bonfils, 2017](#)).
- Tout protocole de traitement d'un cancer du larynx s'attachera donc à préserver ces fonctions sans amputer les chances de guérison.



Phonation



Respiration

2. Bilan diagnostique

- La prise en charge diagnostique d'un cancer du larynx nécessite une évaluation rigoureuse :
 - Clinique (insistant sur l'évaluation de la mobilité laryngée et la palpation des aires ganglionnaires),
 - Radiologique (en phonation et avec manœuvre de Valsalva),
 - Et endoscopique (optique 0°, 30° et/ou 70°, 90°).
- La profession (professionnel de la voix) et l'environnement social du malade (isolement, entourage) seront à prendre en compte dans la discussion thérapeutique et afin d'envisager une meilleure réhabilitation après traitement (Bergstrom, 2017) (NP4). Le bilan clinique s'intéressera à l'état général (statut OMS et nutritionnel) (De Mones, 2013) (NP4).
- Les particularités de l'évaluation clinique initiale nécessitent l'appréciation de :
 - L'ouverture buccale (score de Mallampati),
 - L'état dentaire du patient,
 - La mobilité aryénoïdienne et cordale,
 - La souplesse de la membrane crico-thyroïdienne lors de la palpation,
 - Ainsi que l'envahissement ganglionnaire cervical (Référentiel SFORL, 2013) (NP4).
- L'état général, certaines comorbidités respiratoires ou cardiaques et l'âge au-delà de 70 ans peuvent être des contre-indications à une chirurgie partielle laryngée par voie externe (Référentiel SFORL, 2013 ; Decotte, 2010) (NP4).
- Le bilan radiologique scanographique appréciera l'atteinte :
 - De la loge hyo-thyro-épiglottique (HTE),
 - De la loge cartilagineuse thyroïdienne,
 - De la loge cricoïdienne et/ou aryénoïdienne (condensation, érosion ou lyse),
 - De l'espace para-glottique,
 - De la sous-glotté
 - Des aires ganglionnaires (notamment, aire récurrentielle).
- Au plan ganglionnaire, l'étage glottique est peu lymphophile, mais les étages sus- et sous-glottiques le sont particulièrement et ce, de façon bilatérale et pour l'étage sous-glottique, le drainage se fait dans l'aire récurrentielle (Matsuo, 2003) (NP4).
- Pour les stades T1 et T2, le scanner reste supérieure à l'IRM pour l'appréciation de l'envahissement profond. Pour les stades T3 et T4, le scanner pourra rechercher une atteinte transfixiante du cartilage thyroïde avec envahissement sous-cutané et une extension vers un lobe thyroïdien (Van Egmond, 2018) (NP4). L'endoscopie explore, outre l'envahissement local et régional, le caractère exposable du larynx (Meulemans, 2018 ; Gorphe, 2018 ; Bhattacharyya, 2018) (NP4).

3. Classification TNM / UICC 2017

3.1. Tumeur primitive

3.1.1. Etage sus-glottique

Tx	Tumeur primitive non évaluable
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à l'une des sous-localisations anatomiques de la région sus-glottique avec une mobilité normale des cordes vocales
T2	Tumeur envahissant la muqueuse de plus d'une des sous-localisations anatomiques de la sus-glotté ou une des localisations au-delà de la sus-glotté, comme le plan glottique, la base de langue, les vallécules ou la paroi interne du sinus piriforme, sans fixation du larynx
T3	Tumeur limitée au larynx avec fixation d'une ou des deux cordes vocales et/ou envahissant l'une des régions suivantes : rétro-cricoïdienne, loge pré-épiglottique, espace para-glottique et/ou corticale interne du cartilage thyroïde
T4a	Tumeur franchissant le cartilage thyroïde et/ou s'étendant au-delà du larynx, dans l'une des structures suivantes : trachée, parties molles du cou (y compris les muscles profonds/extrinsèques de la langue, génio-glosse, hyo-glosse, palato-glosse et stylo-glosse), muscles sous-hyoïdiens, glande thyroïde, œsophage
T4b	Tumeur envahissant le fascia prévertébral, les structures médiastinales ou englobant la carotide

3.1.2. Etage glottique

Tx	Tumeur primitive non évaluable
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à une (aux) corde(s) vocale(s), avec mobilité conservée, pouvant envahir la commissure antérieure et/ou postérieure
T1a	Tumeur limitée à une corde vocale
T1b	Tumeur envahissant les deux cordes vocales
T2	Tumeur étendue à la région sus-glottique et/ou sous-glottique et/ou avec diminution de la mobilité de la corde vocale
T3	Tumeur limitée au larynx avec fixation d'une corde vocale et/ou envahissement de l'espace para-glottique et/ou de la corticale interne du cartilage thyroïde
T4a	Tumeur franchissant le cartilage thyroïde et/ou s'étendant au-delà du larynx, dans l'une des structures suivantes : trachée, parties molles du cou (y compris les muscles profonds/extrinsèques de la langue, génio-glosse, hyo-glosse, palato-glosse et stylo-glosse), muscles sous-hyoïdiens, glande thyroïde, œsophage
T4b	Tumeur envahissant le fascia prévertébral, les structures médiastinales ou englobant la carotide

3.1.3. Etage sous-glottique

Tx	Tumeur primitive non évaluable
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à la région sous-glottique
T2	Tumeur étendue à une (aux) corde(s) vocale(s) avec une mobilité normale ou diminuée
T3	Tumeur limitée au larynx avec une fixation d'une corde vocale
T4a	Tumeur envahissant les cartilages thyroïde ou cricoïde et/ou s'étendant au-delà du larynx, dans l'une des structures suivantes : trachée, parties molles du cou (y compris les muscles profonds/extrinsèques de la langue, génio-glosse, hyo-glosse, palato-glosse et stylo-glosse), muscles sous-hyoïdiens, glande thyroïde, œsophage
T4b	Tumeur envahissant le fascia prévertébral, les structures médiastinales ou englobant la carotide

3.2. Adénopathies régionales

N1	Adénopathie cervicale unique métastatique homolatérale, ≤ 3cm sans rupture capsulaire
N2	
N2a	Adénopathie cervicale unique métastatique homolatérale, > 3cm et ≤ 6cm sans rupture capsulaire
N2b	Multiples adénopathies métastatiques homolatérales, ≤ 6cm sans rupture capsulaire
N2c	Adénopathies métastatiques bilatérales ou controlatérales, ≤ 6cm sans rupture capsulaire
N3	
N3a	Adénopathie métastatique > 6cm sans rupture capsulaire
N3b	Adénopathie(s) métastatique(s) unique ou multiples avec rupture capsulaire (taille indifférente)

3.3. Métastases à distance

M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

4. Moyens thérapeutiques

4.1. Chirurgie T et N

4.1.1. Voie externe

- La dimension fonctionnelle doit particulièrement être envisagée et prise en compte dans le choix du traitement des cancers de stade précoce ([American Society Of Clinical Oncology, 2006](#)) (NP1). Une stratégie de traitement unimodale doit être privilégiée afin d'éviter de cumuler les séquelles à long terme des

différentes modalités de traitements (Forastière, 2018) (NP1).

- La laryngectomie partielle n'est possible que pour les tumeurs de stade précoce et uniquement à condition de pouvoir conserver au moins :
 - Une unité crico-aryténoïdienne (le cartilage cricoïde et un aryténoïde mobile),
 - Un nerf hypoglosse (XII)
 - Et un nerf laryngé supérieur.
- Etant donné que la radiothérapie externe permet également un bon contrôle tumoral dans ces indications, et que l'on souhaite réaliser un traitement unimodal, le chirurgien doit être en mesure de proposer une chirurgie carcinologique aboutissant à une résection complète avec marge de sécurité par rapport à la tumeur, dite chirurgie R0.

Pour envisager une chirurgie partielle laryngée :

- Les limites tumorales doivent être facilement appréciables à l'œil nu (elles ne doivent pas être bordées de lésions précancéreuses à contours flous).
 - La commissure postérieure doit être respectée (car il faut pouvoir conserver au moins un aryténoïde en passant macroscopiquement au large de la tumeur).
 - Une tumeur de la commissure antérieure avec envahissement cartilagineux strictement limité à cette zone peut bénéficier d'une chirurgie partielle (Tucker ou CHEP) si le larynx reste mobile bilatéralement.
 - Il ne doit pas y avoir d'envahissement massif de la loge Hyo-Thyro-Epiglottique (dite loge HTE).
 - Il ne doit pas y avoir de lyse du cartilage cricoïde, ni de lyse transfixiante du cartilage thyroïde. En effet pour certaines tumeurs à point de départ glottique, avec lyse limitée à la corticale interne du cartilage thyroïde et sans atteinte de la mobilité, une chirurgie subtotale avec CHP ou CHEP peut être proposée.
 - Concernant l'atteinte de la sous-glote, l'envahissement antérieur peut être de plus de 5 mm, tandis que l'envahissement sous-glottique postérieur doit être de 5 mm maximum.
- Outre ces considérations portant exclusivement sur les extensions tumorales, l'état général du patient doit lui permettre de supporter la chirurgie ainsi que les complications et les fausses routes fréquentes en post-opératoire (Ganly, 2009) (NP4). Ainsi, les patients âgés (notamment au-delà de 70 ans) où l'indication sera à pondérer en fonction de l'état général et respiratoire du patient, ou les malades présentant des comorbidités importantes, ne sont pas de bons candidats (Laccourreye, 1990) (NP4).
 - Par ailleurs, les patients présentant une tumeur limitée T1 ou T2 mais accompagnée d'adénopathies volumineuses, et qui vont donc devoir bénéficier d'une radiothérapie adjuvante sur les aires ganglionnaires, ne sont pas éligibles à cette chirurgie partielle laryngée (Obid, 2019) (NP4), malgré l'avènement des nouvelles techniques de radiothérapie permettant une meilleure protection des tissus sains.
- Enfin, la compliance du patient au traitement et à sa surveillance pourra également entrer en ligne de compte dans la décision.

- En cas d'exérèse R1 (limites de la pièce opératoire microscopiquement envahies) après une chirurgie partielle laryngée par voie externe, la proposition du traitement complémentaire revient à la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Les différents choix possibles sont :
 - Soit poursuivre le traitement par une radiothérapie externe (qui risque d'altérer les résultats fonctionnels de la laryngectomie partielle, voire de mener à la nécessité d'une chirurgie totale « fonctionnelle »),
 - Soit proposer au patient la mutilation par une chirurgie totale du larynx avec le risque important d'obtenir une pièce opératoire saine à l'examen définitif,
 - Ou, plus fréquemment, opter pour une surveillance « rapprochée » du patient, qui n'est possible que si celui-ci est compliant au suivi.
- En cas d'exérèse R1 (limites de la pièce opératoire microscopiquement envahies) après une chirurgie endoscopique laryngée, la proposition du traitement complémentaire revient à la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) après relecture de la pièce opératoire avec l'anatomo-pathologiste et discussion avec l'opérateur. Les différents choix possibles sont :
 - Opter pour une surveillance « rapprochée » du patient. Il s'agit du choix le plus probable dans ce cas surtout si l'exérèse est faite d'emblée à visée carcinologique ; il faut en effet tenir compte de la rétraction des tissus et de la difficulté d'analyse des marges après chirurgie laser,
 - Si la découverte de la tumeur est faite sur une exérèse initialement non carcinologique, une discussion d'une reprise est nécessaire avec le risque d'avoir une pièce saine.
- Les tumeurs T4a du larynx relèvent d'une laryngectomie totale sauf contre-indication relevant du patient (comorbidités, refus).

4.1.2. Voie transorale

- Pour les lésions T1 ou T2, la radiothérapie et la chirurgie sont des stratégies thérapeutiques aboutissant au même taux de rémission complète ([Mendenhall, 2004](#)) (NP4).
- En France, le traitement chirurgical est privilégié tant qu'il est possible, ceci permettant de garder la possibilité de réaliser une radiothérapie à dose curative en cas d'apparition d'une tumeur métachrone, fréquente chez les patients alcoolo-tabagiques. La profession et les souhaits du patient sont également pris en compte du fait des contraintes de traitement et des résultats vocaux différents entre les deux modalités thérapeutiques.
- Pour les plans glottique et sus-glottique, cette chirurgie endoscopique est réalisée selon la classification de l'European Laryngological Society de I à VI selon le type de résection et son étendue avec des marges de sécurité carcinologiques qui ne peuvent excéder 1 à 2 mm et avec de faibles complications ([Remacle, 2007](#) ; [Remacle, 2009](#)) (avis d'experts). Dans certains cas de patients non exposables, la chirurgie fronto-latérale, notamment pour des tumeurs T1b et T1a du plan glottique, peut être envisagée avec plus de 90 % de contrôle local ([Brumund, 2005](#)).
- En effet, dans le travail de Chiesa et al., sur 131 procédures endoscopiques dont 98 en primaire (77 pT1 et pT2), était rapporté un taux de 2 % de complications en peropératoires (luxation dentaire et brûlure), 6,1 % de complications post-opératoires immédiates (hémorragie et dyspnée) et 13 % de complications retardées (abcès, sténose et chondrite thyroïdienne) ([Chiesa Estomba, 2016](#)) (NP4).

4.1.3. Chirurgie ganglionnaire

- Seules les tumeurs T1N0 strictement limitées au plan glottique, correspondant à une localisation anatomique sans drainage lymphatique, ne font pas l'objet d'un traitement ganglionnaire prophylactique. Toutes les autres tumeurs du larynx sont traitées pour les aires II, III et IV ([Ferlito, 2000](#)) (NP4), y compris en cas de tumeur cN0, le larynx supra-glottique étant particulièrement à risque de survenue de métastases ganglionnaires occultes ([Forastière, 2018](#) ; [Spector, 2001](#)) (NP4).
L'aire VI est également à traiter pour le cas des tumeurs à extension sous-glottique ou envahissant l'espace para-glottique, une lobectomie thyroïdienne pouvant être associée dans le cas d'un traitement chirurgical ([Ferlito, 2000](#)) (NP4).
- Seules les tumeurs bien latéralisées de la margelle laryngée, sans atteinte du sinus piriforme, semblent pouvoir être traitées sur les aires ganglionnaires homolatérales ([Laccourreye, 1983](#)) (NP4). Pour les autres, le traitement des aires ganglionnaires doit être bilatéral en raison des fréquentes métastases occultes contralatérales ([Gallo, 2000](#)) (NP4).
Les aires I et V ne sont qu'exceptionnellement envahies et ne justifient donc pas un traitement systématique ([Ferlito, 2000](#)) (NP4).
- Ce traitement peut être réalisé par chirurgie ou par radiothérapie, le choix étant dirigé principalement par celui du traitement de la tumeur. En cas de traitement chirurgical, un évidement sélectif des zones II, III et IV pour les patients N0 sera réalisé, et pour les autres un évidement radical modifié en adaptant les structures à sacrifier aux contraintes anatomiques imposées par les adénopathies.

4.2. Radiothérapie

4.2.1. La radiothérapie post-opératoire

- En cas d'exérèse R1 (limites de la pièce opératoire microscopiquement envahies) après une chirurgie partielle laryngée par voie externe ou par voie endoscopique, la proposition du traitement complémentaire revient à la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) après relecture de l'anatomo-pathologie. Les différents choix possibles sont :
 - Soit poursuivre le traitement par une radiothérapie externe (qui risque d'amputer les résultats fonctionnels de la laryngectomie partielle, voire de mener à la nécessité d'une chirurgie totale « fonctionnelle »),
 - Soit proposer au patient la mutilation par une chirurgie totale du larynx avec le risque important d'obtenir une pièce opératoire saine à l'examen définitif,
 - Ou enfin opter pour une surveillance « rapprochée » du patient, qui n'est possible que si celui-ci est compliant au suivi.
- En cas d'exérèse R0 mais avec un envahissement ganglionnaire important (adénopathie en rupture capsulaire ou au moins 3 ganglions envahis), une radiothérapie post-opératoire sera réalisée en minimisant autant que possible la dose reçue par le larynx restant.
- La radiothérapie peut ne pas être réalisée en post-opératoire après une laryngectomie totale en cas de résultat histologique plus favorable qu'attendu, notamment en l'absence d'atteinte cartilagineuse faisant reclasser la tumeur pT3 pN0, et en l'absence de facteur de risque de rechute (pas d'embolie vasculaire ni d'engainement périnerveux).

4.2.2. La radiothérapie exclusive

- Pour les tumeurs T1N0 du plan glottique, une irradiation exclusive limitée au plan glottique est une alternative à la chirurgie permettant d'obtenir un contrôle local identique (Baird, 2018). Classiquement, la dose recommandée est de 66 Gy en 33 fractions pour les tumeurs T1a et 70 Gy en 35 fractions pour les tumeurs T1b et T2N0. Cependant, les traitements hypofractionnés sont de plus en plus utilisés du fait de leur tolérance. Le NCCN recommande une dose de 63 Gy en 28 fractions, voir 50 à 52 Gy en 16 fractions (Gowda, 2003).
- Dans les autres cas, l'ensemble du larynx est irradié ainsi que les aires II, III, IV bilatérales à une dose de 50 Gy en 25 séances avec un complément de dose sur la tumeur et les adénopathies (GTV) jusqu'à une dose de 70 Gy. Autour du GTV seront ajoutés plusieurs marges géométriques (CTV à haut risque et bas risque, PTV) selon les recommandations internationales validant l'approche dite géométrique (Grégoire, 2018). Le choix des aires ganglionnaires à irradier dépend des aires ganglionnaires atteintes (Biau, 2019). La technique d'irradiation recommandée par l'HAS est la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI ou IMRT) (Haute Autorité de Santé, Procédures de radiothérapie externe. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008).

4.3. Chimiothérapie

- La préservation laryngée s'adresse aux patients présentant un carcinome épidermoïde du larynx pour lequel le traitement chirurgical serait une laryngectomie totale. Actuellement, aucune étude de préservation laryngée n'a montré de gain en survie globale par rapport à une laryngectomie totale suivie de radiothérapie post-opératoire.
- L'objectif des traitements, radiothérapie et chimiothérapie, est d'éviter ce geste chirurgical, avec le même contrôle loco-régional et la même survie, ainsi qu'une fonction laryngo-oesophagienne optimale pour les patients qui présentent une tumeur T3 du larynx relevant d'une laryngectomie totale. En effet, il est important de prendre en considération la notion de survie sans laryngectomie avec un larynx fonctionnel, sans sonde d'alimentation et sans trachéotomie.
- Les premiers essais de préservation laryngée (Wolf, 1991 ; Richard, 1998) (NP1) étaient des études d'équivalence et randomisaient les patients présentant un cancer du larynx, soit dans un bras chirurgie suivie de radiothérapie, soit dans un bras chimiothérapie d'induction (Cisplatine, 5-Fluoro-uracile (5-FU)) suivie de radiothérapie en cas de bonne réponse.
- L'étude de l'EORTC (Lefebvre, 1996) (NP1) concernait des tumeurs de l'hypopharynx. Une méta-analyse a été effectuée sur ces 3 études concernant 602 patients. Les taux de survie n'étaient pas statistiquement différents, mais 58 % des patients en vie avaient un larynx en place (Lefebvre, 1998) (NP2).
- Secondairement, l'étude du RTOG 91-11 (Forastière, 2013) (NP1) randomisait les patients présentant une tumeur du larynx, en trois bras :
 - chimiothérapie d'induction par cisplatine et 5-FU suivie de radiothérapie,
 - versus chimiothérapie concomitante à la radiothérapie avec cisplatine,
 - versus radiothérapie exclusive.

Après un suivi médian de 10 ans, le taux de préservation laryngée (PL) était significativement supérieur dans le bras concomitant : 81,7 % versus 67,5 % pour le bras chimiothérapie d'induction et 63,8 % pour le bras radiothérapie seule. La survie globale et la survie sans laryngectomie n'étaient pas différentes entre les bras chimiothérapie d'induction et radiochimiothérapie concomitante. Cependant, les courbes de survie se séparaient après 4,5 ans de suivi, en faveur du bras induction. Un nombre plus important de décès « non liés au cancer » a été retrouvé dans le bras concomitant.

- Deux études de phase III ont montré la supériorité du protocole Docétaxel, Cisplatine, 5-FU (TPF) par rapport à l'association Cisplatine + 5-FU (PF) ([Vermorken, 2007](#) ; [Posner, 2007](#)) (NP1) :
- En premier lieu, l'étude GORTEC 2001-01 avec des taux de réponse élevés (80 %) après chimiothérapie d'induction par TPF et des taux de PL à 5 ans (74 % vs 58 %), chez des patients présentant des carcinomes du larynx et de l'hypopharynx stades III et IV sans différence en termes de survie globale et de survie sans progression ([Janoray, 2015](#)) (NP1).
- Sur la base de l'étude du RTOG, des sociétés savantes anglo-saxonnes recommandent une préservation laryngée par une association de radiothérapie et chimiothérapie concomitante (cisplatine 100 mg/m² à J1, J22, J43 de la radiothérapie) ([Forastière, 2018](#) ; [Jones, 2016](#)) (NP4).
Ce protocole entraîne plus d'effets secondaires immédiats (mucites) et de séquelles tardives pouvant compromettre la fonction laryngo-oesophagienne, mais améliore le taux de préservation laryngée (PL) par rapport à une chimiothérapie d'induction par platine et 5-FU.
- En France, l'attitude d'une chimiothérapie par 2 à 3 cycles de TPF suivie de radiothérapie en cas de bonne réponse est privilégiée, sur la base des résultats des études européennes. Cette chimiothérapie permet de sélectionner les patients répondeurs après les 3 cycles de chimiothérapie néoadjuvante. Elle permet d'opérer les patients en réponse insuffisante et de réaliser une radiothérapie post-opératoire adaptée.
- Une étude de phase III du GORTEC 2014-03 (Trial of Laryngeal Preservation Comparing Induced CT Followed by RT vs CT Concomitant to RT ([SALTORL ou NCT03340896](#)) est actuellement en cours comparant :
 - une chimiothérapie d'induction par TPF suivie de radiothérapie en cas de bonne réponse,
 - à un traitement par chimioradiothérapie concomitante (cisplatine).
 L'objectif principal est d'évaluer la survie à 2 ans avec préservation de la fonction laryngée et œsophagienne. Les cycles de chimiothérapie sont réalisés toutes les 3 semaines. L'évaluation de la réponse après les 2 à 3 cycles de chimiothérapie comprend un examen clinique avec nasofibroscopie et un scanner cervico-facial. Si l'évaluation montre une régression d'au moins 50 % du volume tumoral et la récupération au moins partielle de la mobilité laryngée, le traitement est poursuivi par la radiothérapie.
- Après chimiothérapie d'induction par TPF, une chimioradiothérapie avec cisplatine concomitant et une radiothérapie sensibilisée par cetuximab ont été comparées chez les patients répondeurs dans l'essai de phase II TREMPIN ([Lefebvre, 2013](#)). L'objectif principal était le taux de préservation laryngée (PL) à 3 mois. Il était similaire entre les deux bras ainsi que le taux de survie globale à 18 mois (92% et 89%). Cependant, il y avait plus de rechutes locales dans le bras cetuximab. En cas d'échec, avec une réponse inférieure à 50 % du volume tumoral ou la non-remobilisation du larynx, le geste chirurgical sera réalisé suivie de radiothérapie. Les tumeurs T4bNxM0, dont les extensions ne permettent pas de réaliser une laryngectomie totale avec résection R0 sont traitées par radiothérapie potentialisée par le cisplatine, délivrant 70 Gy en 35 séances sur le lit tumoral.

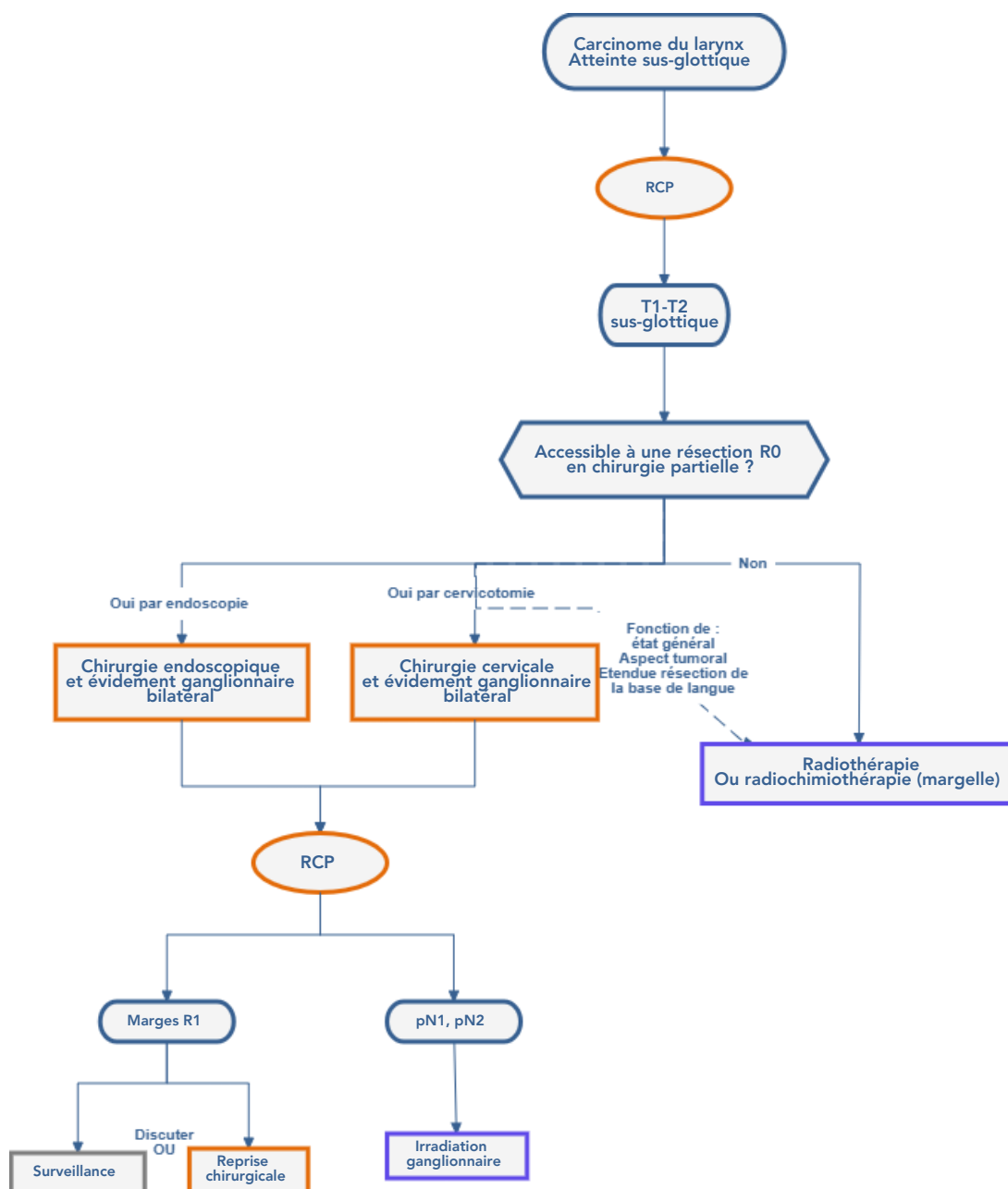


- La préservation laryngée est la seule indication de chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du larynx opérables non métastatiques (avis d'experts).
- Il y a deux modalités de préservation laryngée :
 - la radiochimiothérapie concomitante
 - la chimiothérapie première avec décision en fonction de la réponse à la chimiothérapie chez les patients acceptant le principe d'une laryngectomie totale (avis d'experts).
- Des études en cours comparent ces deux modalités de prise en charge.

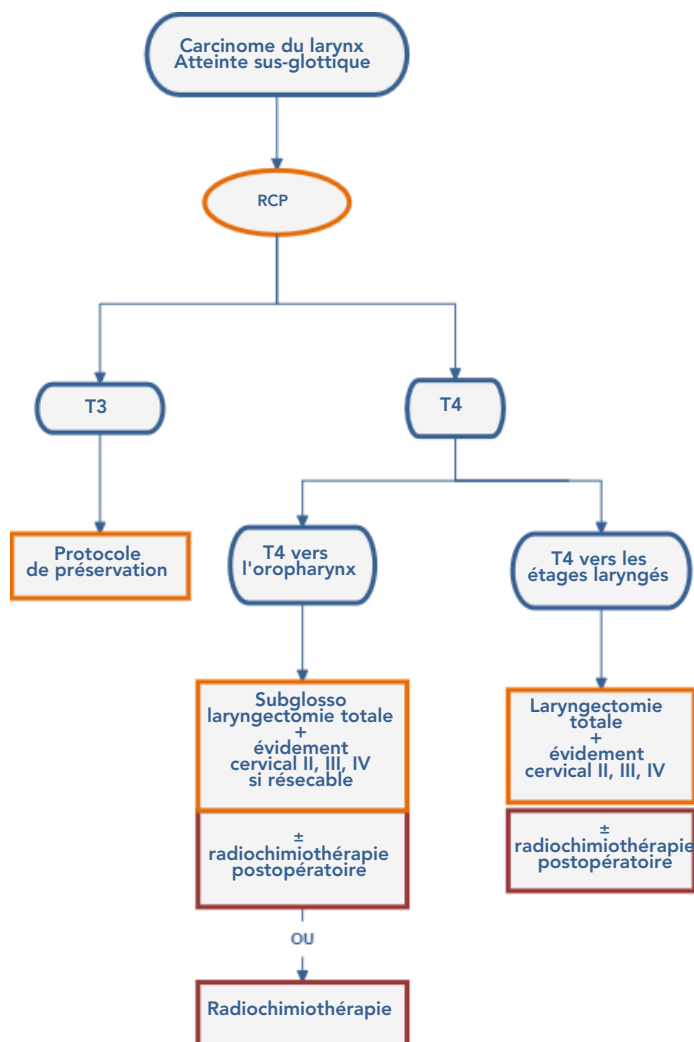
5. Argumentaire

5.1. Sus-glote

- Dans cette localisation le pronostic est moins bon (Laccourreye, 1990 ; Sessions, 2005 ; Rudert, 1999 ; Zeitels, 1995 ; Remacle, 2009 ; Doazan, 2018 ; Mendelsohn, 2013 ; Sykes, 2000 ; Hinerman, 2002 ; Nakfoor, 1998 ; Lee, 1990 ; De Santo, 1990) (NP3). La radiothérapie permet d'obtenir un bon contrôle local et, si la chirurgie par voie externe donne, dans certaines études rétrospectives, de meilleurs résultats dans cette indication (Hinerman, 2002) (NP4), elle n'est pas toujours réalisable. Encore une fois, la stratégie française est en principe de proposer le traitement chirurgical quand celui-ci est possible.
- Les petites lésions T1 du bord libre de l'épiglotte, du repli ary-épiglottique ou du ventricule peuvent être traitées par une laryngectomie endoscopique sus-glottique de type 1 (Remacle, 2009) (NP4) de la classification de l'ELS (Remacle, 2009). Les lésions de l'épiglotte peuvent être traitées par une épiglottectomie de type IIa. Les autres types de laryngectomies endoscopiques sus-glottiques décrites par l'ELS (Lawson, 2011) doivent être réservées à des patients sélectionnés et pratiquées par des équipes entraînées. L'alternative est de proposer une chirurgie partielle par voie externe.



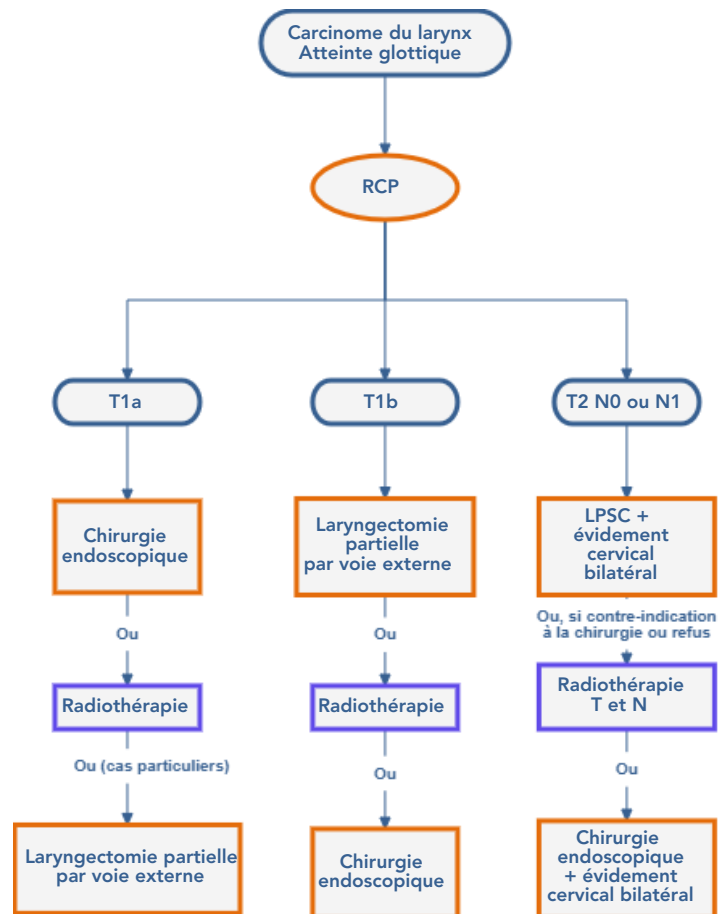
- Une chirurgie endoscopique au laser ou à l'aide du robot peut donner des résultats carcinologiques équivalents réalisées par des chirurgiens expérimentés (Ambrosch, 2018) (NP4). Le choix dépend donc des habitudes des praticiens et de l'équipement disponible.
- La chirurgie endoscopique a des résultats équivalents à ceux de la chirurgie partielle laryngée par voie externe (Cabanillas, 2008 ; Karatzanis, 2010 ; Csanady, 2011) (NP3). Des lésions plus volumineuses peuvent être traitées par chirurgie endoscopique mais la nécessité d'un traitement complémentaire compromet les résultats fonctionnels dans ce cas. Les tumeurs T4a restent une indication de traitement chirurgical par voie externe (laryngectomie totale puis irradiation post-opératoire).

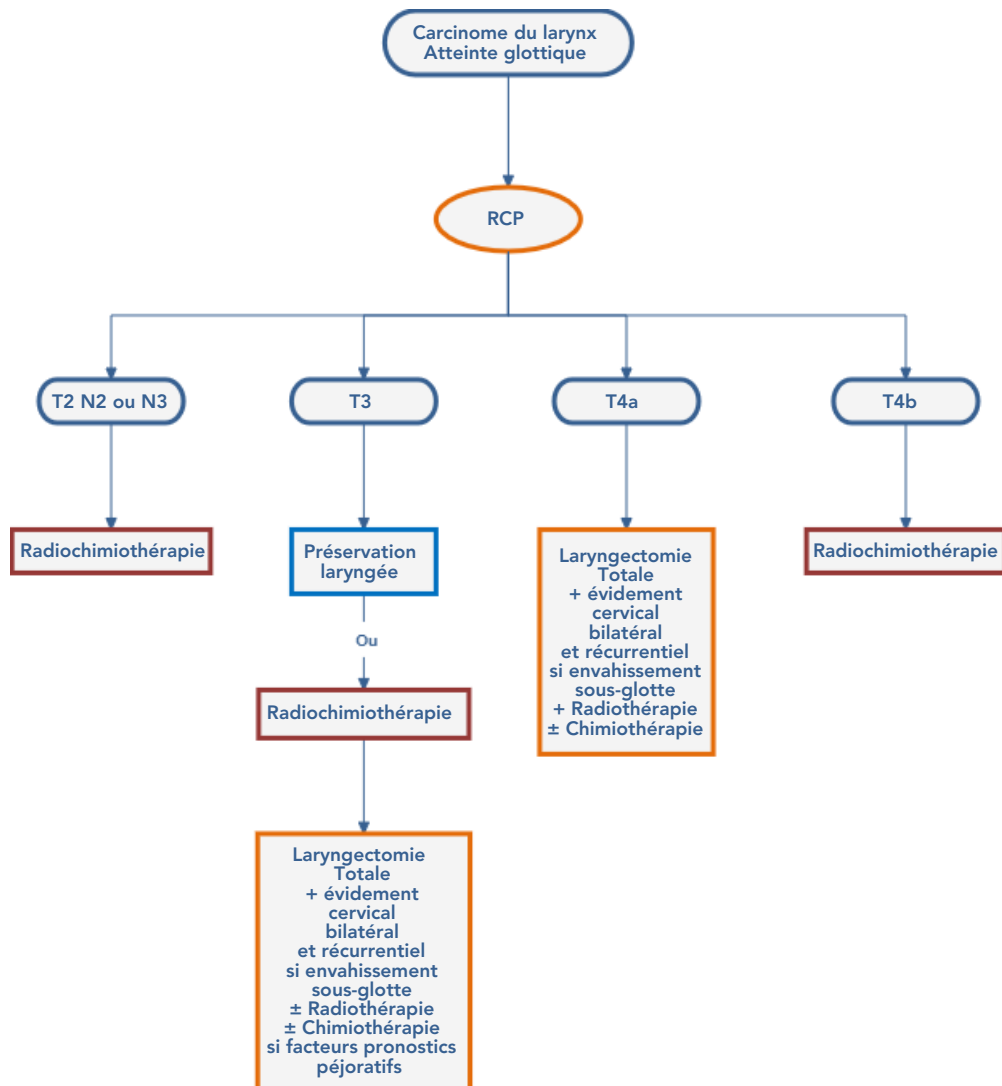


- Dans l'étude de Zhan et al. sur une large cohorte de 3826 patients traités soit par chirurgie (1913), soit par radiothérapie (1913), 627 patients présentaient une lésion sus-glottique stade 1 ou 2 et les deux modalités thérapeutiques présentaient des survies sans différence significative (Zhan, 2018) (NP2).
- La prise en charge ganglionnaire dans les lésions sus-glottiques est bilatérale ; seules les lésions strictement latéralisées peuvent bénéficier d'une prise en charge unilatérale (Ferlito, 2008 ; Djordjevic, 2016 ; Goudakos, 2009) (NP2).

5.2. Glotte

- Il s'agit de la localisation laryngée de meilleur pronostic dans la large cohorte de Brandstorp Boesen (Brandstorp-Boesen, 2017) (NP3).
- Les lésions T in situ peuvent être contrôlées avec une cordectomie de type I. La récurrence est fréquente (Remijn, 2002) (NP4) et les interventions itératives dégradent progressivement les résultats vocaux au-fur-et-à-mesure que la corde devient cicatricielle (Roh, 2007) (NP4). Dans tous les cas, l'accent doit être mis sur l'intérêt de l'arrêt complet du tabac.





5.2.1. Tumeurs T1A, limitées à une corde vocale

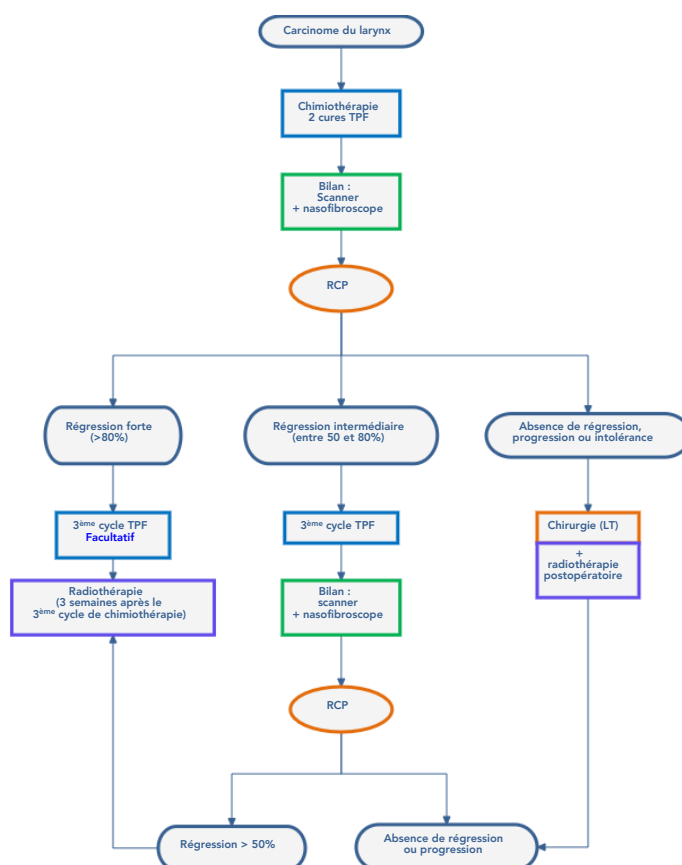
- Pour les tumeurs T1a, limitées à une corde vocale, les possibilités thérapeutiques sont fonction de :
 - L'exposition du larynx,
 - L'état général du patient,
 - Sa profession,
 - Et son souhait.
- Deux possibilités thérapeutiques permettent le même taux de contrôle local :
 - La cordectomie endoscopique laser : elle est recommandée si l'exposition du patient a été évaluée comme satisfaisante lors de l'endoscopie préalable, pour les tumeurs du plan glottique sans atteinte de la commissure antérieure. Ces cordectomies sont classifiées de type I à IV (Remacle, 2007).
 - La radiothérapie limitée au plan glottique : elle donne les mêmes résultats oncologiques (Cabanillas, 2008) (NP3) ; (Bertino, 2015) (NP4) ; (De Santis, 2016) (NP2).
- La radiothérapie et la chirurgie semblent donner un résultat vocal similaire (Greulich, 2015) (NP2). Le traitement chirurgical par voie externe doit rester exceptionnellement proposé dans cette indication lorsqu'on opte pour un traitement chirurgical plutôt que pour une radiothérapie et que l'exposition n'est pas possible (Ahmed, 2017) (NP3).
- La radiothérapie hypofractionnée améliore le contrôle local pour les lésions T1 (Yamazaki, 2017) (NP4) et n'est, en tous cas, pas inférieure à la radiothérapie standard (Kodaira, 2018) (NP1).

5.2.2. Tumeurs T2 du plan glottique

- Pour les tumeurs T2 du plan glottique, en France, le traitement chirurgical est proposé en première intention quand il est possible. Ces tumeurs sont en principe accessibles à une chirurgie partielle par voie cervicale, définie en fonction de la localisation et des extensions tumorales (Laccourreye, 1987) (NP4).
- Si l'exposition du patient a été évaluée comme satisfaisante lors de l'endoscopie préalable, les chirurgies transorales au laser sont envisageables, mais leurs résultats carcinologiques varient d'une équipe à l'autre (Rudert, 1995 ; Motta, 1997 ; Pradhan, 2003) (NP4). Elles sont réservées aux chirurgiens rompus à la technique et à l'utilisation du matériel.
- Ce traitement chirurgical est proposé en priorité du fait du risque de seconde tumeur chez ces patients qui pourraient, dans ce cadre, être traités par radiothérapie (avis d'experts).

5.2.3. Lésions T3 relevant d'une laryngectomie totale

- Le traitement recommandé pour les tumeurs T3 relevant d'une laryngectomie totale est la préservation laryngée (Cf. moyens thérapeutiques).



- En cas de contre-indication à la préservation laryngée, la radiothérapie ou la chirurgie par laryngectomie totale est envisagée.
- La trachéotomie en urgence pré-thérapeutique entraîne souvent une indication de laryngectomie totale mais n'est pas une contre-indication absolue à un protocole de préservation laryngée. Il peut parfois être nécessaire de réaliser une trachéotomie avant traitement par radiothérapie (sous-glotté, lésion dyspnéisante) (avis d'experts).

5.2.4. Lésions T4a traitées par chirurgie de type laryngectomie totale (LT)

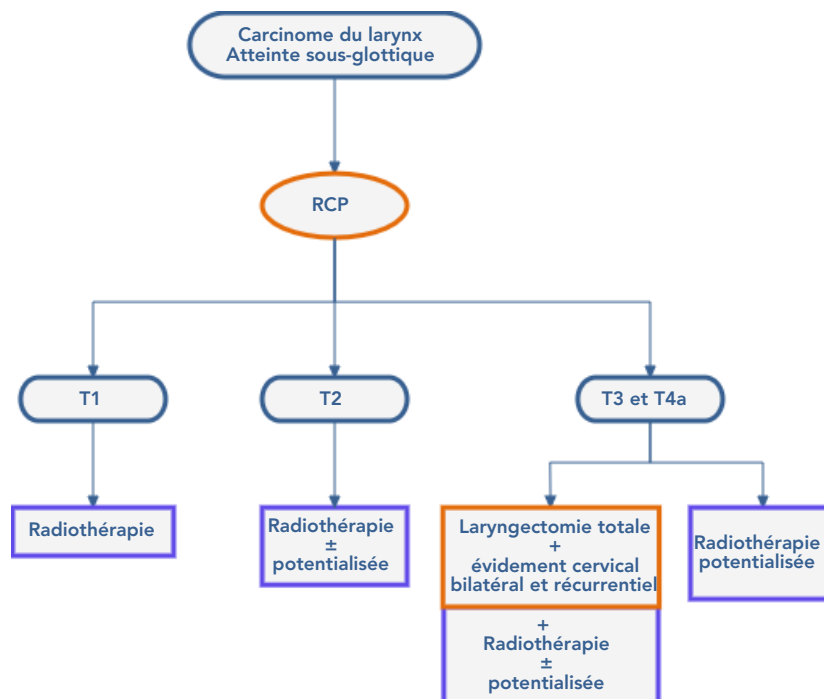
- Les lésions T4a traitées par chirurgie de type laryngectomie totale (LT) présentent une meilleure survie globale (SG) et survie spécifique (SS) à 5 ans que le groupe non chirurgical (radiochimiothérapie concomitante), mais pas un meilleur taux de contrôle local, dans la méta-analyse de Fu et al. sur 8308 patients (Fu, 2016) (NP2).
- Il n'y a pas de différence significative de survie globale ou spécifique pour des tumeurs T3. Cette large méta-analyse incluait néanmoins de nombreuses études rétrospectives (Fu, 2016) (NP2). Ces données de supériorité de la LT sur la radiochimiothérapie concomitante dans les T4a, ont été confirmées en 2015, sur une cohorte de 969 patients avec une SG de 61 mois versus 39 mois respectivement ($p < 0,001$). Il y avait cependant plus de patients N2-N3 dans le groupe radiochimiothérapie dans cette étude (Grover, 2015) (NP2).
- Le traitement complémentaire par radiothérapie, après chirurgie, dans les lésions pT4a montre un bénéfice (HR : 0,57 ; 95 % CI, 0,45-0,71) qui n'est pas retrouvé dans les pT3, dans une analyse de cohorte de 1460 patients.
- Dans cette même analyse, seulement 80 % des patients avaient eu une LT et 50 % des patients pT4a ont eu une radiothérapie avec des doses hétérogènes (Graboyes, 2017) (NP2). L'étude de Stokes et al. confirme ses données sur 3542 patients, comparant chirurgie puis radiothérapie, radiochimiothérapie ou chimiothérapie d'induction pour les lésions T4N0M0. La survie globale est meilleure dans le groupe chirurgie plus radiothérapie (SG de 60,5 mois) versus radiochimiothérapie (SG de 32,5 mois) ou chimiothérapie d'induction (SG de 43,3 mois) (Stokes, 2017) (NP2).

5.3. Tumeurs T1b étendues aux deux cordes vocales

- Pour les tumeurs T1b étendues aux deux cordes vocales, l'atteinte profonde de la commissure antérieure contre-indique classiquement l'emploi du laser. En effet, les rapports étroits de la tumeur avec le cartilage dans cette localisation, l'exposition malaisée de la zone, et la cicatrisation aboutissent en principe à une palmure antérieure responsable de résultats vocaux médiocres.
- La chirurgie endoscopique (cordectomie de type Va, traitement chirurgical en deux temps) peut parfois être proposée à la condition d'un envahissement très superficiel avec une muqueuse restant mobilisable par rapport au cartilage à l'endoscopie (avis d'experts). En cas d'envahissement plus profond de la commissure antérieure, l'alternative est de proposer une laryngectomie partielle par voie externe. En effet, dans l'étude d'Alkan et al. chez 54 patients présentant une tumeur T1 glottique avec atteinte de la commissure antérieure (38 T1a + T1b traités par radiothérapie et 16 T1a + T1b traités par endoscopie), les auteurs ont montré un contrôle local à 5 ans de 75 % pour la chirurgie versus 97 % par radiothérapie, une survie globale (SG) de respectivement 87,5 % et 78,9 %. Les différences de survie observées n'étaient pas significatives même si le taux de récurrence était significativement plus élevé dans le groupe chirurgie (37,5 % versus 13,2 %) (Alkan, 2017) (NP4).
- La radiothérapie externe semble donner de meilleurs résultats carcinologiques en cas d'atteinte de la commissure antérieure (Alkan, 2017) (NP4) et est donc le traitement recommandé en première intention.

5.4. Sous-glotté

- Cette localisation est rarement isolée, rapportée de 1 à 7,7 % des cas selon les séries (Brandstorp-Boesen, 2017) (NP3) ; (Mac Neil, 2018) (NP4) ; (Smees, 2013) (NP4). Elle est plus souvent associée à la localisation glottique. Elle est diagnostiquée à un stade avancé (III et IV) dans 50 à 64 % des cas. La lymphophilie est également variable et concerne également les aires pré-laryngées et récurrentielles (4 % à 21,2 %) (Mac Neil, 2018 ; Smees, 2013) (NP4).
- La supériorité d'une modalité combinée dans les stades avancés (laryngectomie totale suivie de radiothérapie ou radiochimiothérapie dans les formes limitées ou superficielles) par rapport à une modalité unique de traitement, privilégiée dans les stades précoces (radiothérapie ou radiochimiothérapie), semble validée par une récente revue de la littérature (Coskun, 2019) (NP4).

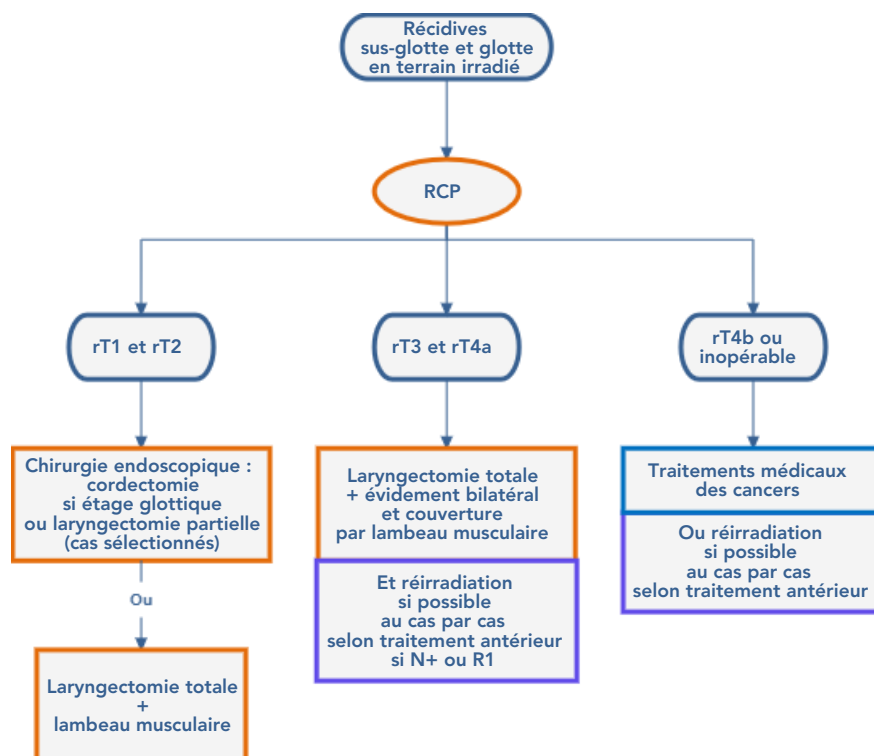


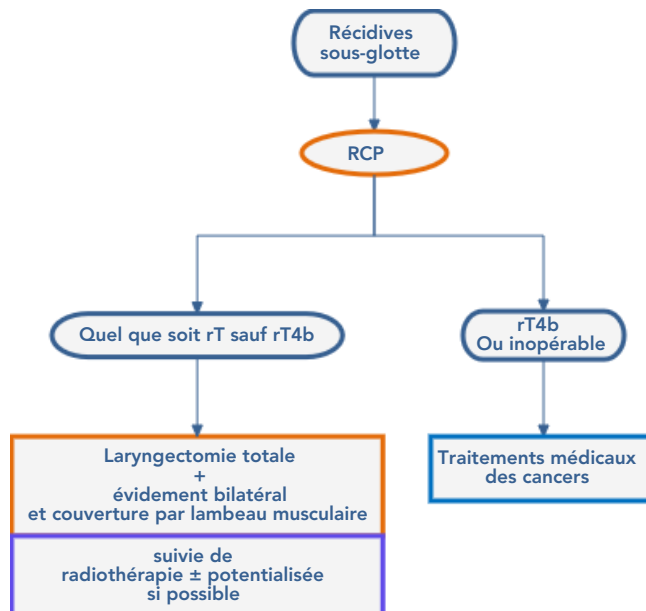


- Tous les patients avec un T1 ou un T2 doivent être traités en première intention par une modalité thérapeutique conservatrice du larynx. Pour les tumeurs de stade précoce, la chirurgie par voie transorale ou la radiothérapie sont privilégiées par rapport aux laryngectomies par voie externe (grade B).
- Pour ces tumeurs T1 T2, toutes les études ont montré un taux de survie, une qualité vocale et une déglutition similaire pour une approche chirurgicale endoscopique ou une radiothérapie. Le choix entre une radiothérapie externe ou une chirurgie endoscopique est décidé en fonction de la tumeur et du patient (choix et comorbidités) (grade B).
- Tous les efforts doivent être mis en œuvre pour éviter de combiner une chirurgie partielle et une radiothérapie (grade C).
- Si une prise en charge chirurgicale est réalisée, en cas de marges histologiques non saines, une reprise chirurgicale possible est préférable à une radiothérapie adjuvante pour ne pas compromettre les résultats fonctionnels, la surveillance rapprochée peut également se discuter (avis d'experts).
- Le principal objectif de la préservation d'organe dans le cadre des cancers laryngés est de maximiser les chances de survie tout en préservant la voix et la déglutition (grade A).
- Prise en charge ganglionnaire :
 - L'envahissement ganglionnaire pour les T1-T2 glottiques est rare. Les tumeurs T1 N0 glottique, ne nécessitent pas une prise en charge ganglionnaire cervicale (grade A).
 - Les tumeurs sus et sous glottiques nécessitent une prise en charge cervicale ganglionnaire suivant les mêmes modalités que pour la tumeur (grade A).
- Place de la chirurgie partielle par voie externe par Laryngectomie Partielle Supra-Cricoïdienne (LPSC) : La LPSC garde des indications dans certains T2 inaccessibles à une chirurgie transorale et de mauvais pronostic et pour des T3 très sélectionnés (grade B). Cela est notamment vrai pour des tumeurs infiltrantes de la commissure antérieure.
- Les indications à un protocole de préservation laryngée sont les cancers épidermoïdes du larynx, non métastatique, dont le traitement chirurgical nécessiterait une laryngectomie totale à la condition qu'elle soit réalisable : T2 non accessible à une chirurgie partielle, T3 sans infiltration massive de l'endolarynx pour une lésion trans-glottique. La nécessité d'une trachéotomie d'emblée avant traitement est une contre-indication relative à une tentative de préservation laryngée et est adaptée au cas par cas (avis d'experts).
- A trois mois après la fin du traitement par préservation laryngée :
 - En cas de résidu au niveau de la tumeur primitive, il y a une indication de chirurgie laryngée de rattrapage (grade A).
 - En cas de reliquat ganglionnaire isolé avec un contrôle de la tumeur primitive, un geste ganglionnaire est indiqué (grade A).
- Le traitement des tumeurs T4a est la laryngectomie totale avec évidement cervical bilatéral (grade A).

6. Récidive

- La littérature différencie les récurrences après traitement conservateur (radiothérapie ou radiochimiothérapie) et celles après chirurgie (endoscopique ou par voie externe). Il apparaît que celles-ci peuvent être prises en charge par les trois modalités chirurgicales différentes suivantes : chirurgie transorale endoscopique, chirurgie partielle ou chirurgie radicale (LT) par voie externe mais également par radiothérapie en cas de prise en charge première par chirurgie.
- Après échec d'une préservation laryngée par radiochimiothérapie, le traitement de rattrapage est la laryngectomie totale si elle est réalisable et en dehors de la présence de métastases (De Virgilio, 2016) (NP4).
- Pour les récurrences post-chirurgie partielle, la stratégie en rattrapage dépend de la modalité de la chirurgie première. Une voie externe aura modifié les barrières anatomiques et le rattrapage sera préférentiellement une LT.
- Dans les récurrences localisées rT1 ou rT2, dans le cas de patients exposables et dont le bilan identifie une lésion bien limitée, la chirurgie endoscopique par voie transorale de rattrapage est une alternative possible si elle peut garantir une exérèse complète (Abouyared, 2014 ; Del Bon, 2012) (NP4).
- Pour les récurrences importantes rT3 rT4, le traitement de rattrapage est une laryngectomie totale. Dans une méta-analyse publiée par Hasan et al. incluant un total de 3292 patients ayant bénéficié d'une laryngectomie totale de rattrapage, il a été rapporté un taux de complications post-opératoires de près de 70 %, celles-ci étant dominées par les fistules salivaires (près de 30 % des cas) (Hasan, 2017) (NP1). Ces complications étaient associées non-significativement à la réalisation d'un curage cervical, mais une majorité des études de la méta-analyse ne rapportait pas les modalités de réalisation du curage (uni- ou bilatéral, fonctionnel ou radical). Une précédente méta-analyse concernant le taux de fistule salivaire dans les laryngectomies avait, quant à elle, rapporté une association significative de celles-ci avec la réalisation d'un curage, résultat également rapporté par plusieurs études rétrospectives de moindre niveau de preuve (Paydarfar, 2006 ; Van Der Putten, 2011 ; Basheeth, 2014) (NP4).
- Les études rapportant les résultats de la préservation laryngée chirurgicale dans ces situations de rattrapage, en particulier de la Laryngectomie Partielle Supra-Cricoïdienne (LPSC) montrent des résultats oncologiques et fonctionnels très variables et les effectifs de ces travaux sont faibles. Les études sont rétrospectives avec un faible niveau de preuve (Deganello, 2008 ; Pellini, 2008 ; De Vincentiis, 2015) (NP4).





- Ces chirurgies partielles par voie externe, dans ce contexte de rattrapage, doivent donc être réservées à des patients très sélectionnés, en récurrence classée rT1 ou rT2, sans comorbidité cardio-pulmonaire et avec des équipes entraînées (Philippe, 2014) (NP4). La laryngectomie totale de rattrapage reste, dans la littérature, la principale chirurgie réalisée dans ce contexte de récurrence avec des taux de Survie Spécifique (SS) qui sont acceptables, de 58 % à 5 ans, dans le cadre d'un rattrapage après traitement par radiochimiothérapie selon Van Der Putten et al. (Van Der Putten, 2011) (NP4).
- Chez De Virgilio, le taux de SG à 5 ans varie de 38 % à 52 % dans le cas d'un rattrapage après chirurgie partielle laryngée par voie externe et chirurgie transorale endoscopique respectivement (Van Der Putten, 2011 ; De Virgilio, 2016) (NP4). Les récurrences péri-trachéostomiales après laryngectomie totale sont de pronostic sombre, avec une survie globale (SG) à 2 ans de 10 % et une survie médiane à 7 mois (Ampil, 2009) (NP4). Ces atteintes semblent plus fréquentes dans les lésions sous-glottiques, avec envahissement ganglionnaire médiastinal (45 patients) versus l'absence d'envahissement (23 patients) dans le travail de Dogan et al. (Dogan, 2014) (NP4), dans les atteintes transglottiques et les trachéotomies préopératoires, le taux de mortalité est élevé, de 80 % à 2 ans. Dans cette indication, l'intérêt de deux modalités de curiethérapie (à dose pulsée ou à haute dose) a été analysé avec un taux de réponse à 6 mois partielle ou complète de 20 % et un taux de survie à 2 ans de 22 % (Bartochowska, 2013) (NP4).
- **La prise en charge ganglionnaire en rattrapage reste controversée.** L'envahissement ganglionnaire occulte dans les cN0 est estimé, après chirurgie de rattrapage par laryngectomie partielle ou totale, entre 0 et 30,5% (Birkeland, 2016 ; Freiser, 2016 ; Sandulache, 2016 ; Li, 2013) (NP4). Les lésions rT4 et de localisations sus-glottiques sont prédictives d'un envahissement ganglionnaire occulte et préférentiellement dans les zones II et III (localisations sus-glottiques) et en paratrachéal (localisations glottiques) (Birkeland, 2016) (NP4).
- Deganello et al. ne retrouvent aucune métastase occulte dans leur série de 110 patients traités par chirurgie de rattrapage après échec d'une radiothérapie sur des lésions T1 ou T2 du larynx. Dans ce travail, la réalisation d'un évidement cervical uni- ou bilatéral semblait significativement augmenter le risque de fistule (57,2% versus 13,4 % ; p = 0,01) mais seulement 7 patients rcN0 avaient eu un évidement et 97 patients étaient surveillés. Les auteurs conseillaient de ne pas réaliser d'évidement cervical quel que soit le T pour une récurrence glottique (Deganello, 2014) (NP4). De plus, aucun gain significatif sur la survie globale (SG) ou la survie sans récurrence (SSR) n'était observé lorsqu'un évidement était réalisé en contexte de rattrapage et nécessite donc de prendre la décision au cas par cas (Freiser, 2016 ; Deganello, 2008) (NP4).
- **Au total**, il apparaît, qu'à partir de la littérature sur la chirurgie de rattrapage, certains éléments peuvent être rappelés. Le traitement de lésions de stades précoces (rT1 et rT2) pour des patients exposables avec des lésions bien limitées peuvent être traitées par chirurgie endoscopique ou dans des cas sélectionnés (âge jeune <70 ans, pas de comorbidité) par chirurgie partielle par voie externe. Les lésions de stades avancées (rT3 et rT4) doivent être traitées par LT avec couverture par lambeau pédiculé (Guimaraes, 2016) (NP4).



- Pour les patients en récurrence d'une tumeur laryngée, dans le cas où une chirurgie endoscopique a été réalisée en première intention, une radiothérapie peut être proposée (grade C).
- Il est recommandé de proposer une prise en charge chirurgicale, si possible, par chirurgie endoscopique dans les récurrences classées rT1. La chirurgie partielle laryngée post-radique par voie externe doit faire l'objet de discussion en RCP et d'information du patient du fait d'un risque élevé de complications et de séquelles fonctionnelles (grade C). Chez les patients ayant été irradiés si une laryngectomie partielle est impossible, il est recommandé de proposer une laryngectomie totale de rattrapage (grade C).
- Pour les patients en récurrence d'une tumeur laryngée, il n'y a pas d'indication à la réalisation d'un évidement cervical pour les récurrences classées rT1, rT2 N0 s'il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire sur l'imagerie (grade C). S'il y a une atteinte ganglionnaire en imagerie au niveau cervical, il est recommandé de réaliser un évidement ganglionnaire (grade C). Pour les récurrences classées rT3, rT4 et N0, l'indication d'un évidement doit être discutée au cas par cas (avis d'experts).

7. Bibliographie

- Abouyared M, Ojo R, Fundakowski C, Lo K et al.
Transoral laser microsurgery in previously irradiated patients with laryngeal cancer.
Am J Otolaryngol. 2014 ; 35 : 279-85.
- Ahmed J, Ibrahim ASG, M Freedman L, Rosow DE.
Oncologic outcomes of KTP laser surgery versus radiation for T1 glottic carcinoma.
Laryngoscope. 2018 ; 128 (5) : 1052-1056.
- Alkan U, et al.
T1 squamous cell carcinoma of the glottis with anterior commissure involvement : Radiotherapy versus transoral laser microsurgery.
Head Neck. 2017. 39 : p.1101-1105.
- Ambrosch P, et al.
Transoral Laser Microsurgery for Supraglottic Cancer.
Front Oncol. 2018 ; 8 : p.158.
- American Society of Clinical Oncology et al.
American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer.
J Clin Oncol. 2006 ; 24 : p. 3693-704.
- Ampil F, Ghali G, Caldito G, Baluna R.
Post-laryngectomy stomal cancer recurrences, re-treatment decisions and outcomes: case series.
J Craniomaxillofac Surg. 2009 ; 37 : 349-51.
- Baird BJ, Sung CK, Beadle BM, Divi V.
Treatment of early-stage laryngeal cancer: A comparison of treatment options.
Oral Oncol. 2018 ; 87 : 8-16.
- Bartochowska A, Skowronek J, Wierzbicka M, Leszczyńska M et al.
The role of high-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy in the management of recurrent or residual stomal tumor after total laryngectomy.
Laryngoscope. 2013 ; 123 : 657-61.
- Basheeth N, O'Leary G, Sheahan P.
Pharyngocutaneous fistula after salvage laryngectomy: impact of interval between radiotherapy and surgery, and performance of bilateral neck dissection.
Head Neck. 2014 ; 36 : 580-4.
- Bergström L, Ward EC, Finizia C.
Voice rehabilitation after laryngeal cancer: Associated effects on psychological well-being.
Support Care Cancer 2017 ; 25 : 2683-2690.
- Bertino G, Degiorgi G, Tinelli C, Cacciola S.
CO₂ laser cordectomy for T1-T2 glottic cancer: oncological and functional long-term results.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 ; 272 : 2389-95.
- Bhattacharyya T, Kainickal CT.
Current Status of Organ Preservation in Carcinoma Larynx.
World J Oncol. 2018 ; 9 : 39-45.
- Biau, Julian et al.
Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update.
Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2019 ; 134 : 1-9.

- Birkeland AC, Rosko AJ, Issa MR, Shuman AG et al.
Occult Nodal Disease Prevalence and Distribution in Recurrent Laryngeal Cancer Requiring Salvage Laryngectomy.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 ; 154 : 473-9.
- Bonfils P., Chevallier J.M.
Anatomie tome 3 ORL.
Editeur Lavoisier MSP, 4^{ème} édition 10/2017.
- Brandstorp-Boesen J, Sørum Falk R, Boysen M, Brøndbo K.
Impact of stage, management and recurrence on survival rates in laryngeal cancer.
PLoS One. 2017 ; 12 (7) : e0179371.
- Brumund, Kevin T et al.
Frontolateral vertical partial laryngectomy without tracheotomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord: a 25-year experience.
The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2005 ; 114 (4) : 314-22.
- Cabanillas R, Rodrigo JP, Llorente JL, Suárez C.
Oncologic outcomes of transoral laser surgery of supraglottic carcinoma compared with a transcervical approach.
Head Neck. 2008 ; 30 (6) : 750-755.
- Chiesa Estomba CM, Betances Reinoso FA, Velasquez AO, Rodriguez Fernandez JL.
Complications in CO2 Laser Transoral Microsurgery for Larynx Carcinomas.
Int Arch Otorhinolaryngol. 2016 ; 20 : 151-155.
- Coskun H, Mendenhall WM, Rinaldo A, Rodrigo JP et al.
Prognosis of subglottic carcinoma: Is it really worse?
Head Neck. 2019 ; 41 : 511-521.
- Csanady M, Czigner J, Vass G.
Transoral CO2 laser management for selected supraglottic tumors and neck dissection.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011 ; 268 : 1181-1186.
- De Monès E, Vergez S, Barry B, Righini C et al; French Society of Otorhinolaryngology.
Initial staging for squamous cell carcinoma of the mouth, larynx and pharynx (except nasopharynx). Part 3: general assessment. 2012 SFORL recommendations.
Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2013 ; 130 : 165-72.
- De Santis RJ, Poon I, Lee J, Karam I.
Comparison of survival between radiation therapy and trans-oral laser microsurgery for early glottic cancer patients; a retrospective cohort study.
J Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 ; 45 : 42.
- De Santo LW.
Early supraglottic cancer.
Ann Otol Rhinol Laryngol. 1990. 99 : p.593-7.
- De Vincentiis M, De Virgilio A, Bussu F, Gallus R et al.
Oncologic results of the surgical salvage of recurrent laryngeal squamous cell carcinoma in a multicentric retrospective series: emerging role of supracricoid partial laryngectomy.
Head Neck. 2015 ; 37 : 84-91.
- De Virgilio A, Greco A, Bussu F, Gallo A.
Salvage total laryngectomy after conservation laryngeal surgery for recurrent laryngeal squamous cell carcinoma.
Acta Otorhinolaryngol Ital. 2016 ; 36 : 373-380.
- Decotte A, Woisard V, Percodani J, Pessey JJ et al.
Respiratory complications after supracricoid partial laryngectomy.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010 ; 267 : 1415-21.
- Deganello A, Gallo O, De Cesare JM, Ninu MB et al.
Supracricoid partial laryngectomy as salvage surgery for radiation therapy failure.
Head Neck. 2008 ; 30 : 1064-71.
- Deganello A, Meccariello G, Bini B, Paiar F et al.
Is elective neck dissection necessary in cases of laryngeal recurrence after previous radiotherapy for early glottic cancer?
J Laryngol Otol. 2014 ; 128 : 1089-94.
- Del Bon F, Piazza C, Mangili S, Redaelli De Zinis LO et al.
Transoral laser surgery for recurrent glottic cancer after radiotherapy: oncologic and functional outcomes.
Acta Otorhinolaryngol Ital. 2012 ; 32 : 229-37.
- Djordjevic V, Bukurov B, Arsovic N, Dimitrijevic M et al.
Prospective case-control study of efficacy of bilateral selective neck dissection in primary surgical treatment of supraglottic laryngeal cancers with clinically negative cervical findings (N0).
Clin. Otolaryngol. 2016, 41, 634-639.

- Doazan M et al
Oncologic outcomes with transoral robotic surgery for supraglottic squamous cell carcinoma: Results of the French Robotic Surgery Group of GETTEC.
Head Neck. 2018. 40 : p.2050-2059.
- Dogan E, Yuksel Aslier NG, Cetinayak HO, Erdag TK et al.
Elective superior mediastinal dissection for laryngeal carcinoma involving subglottis.
Acta Otolaryngol. 2014 ; 134 : 1275-80.
- Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A.
Selective neck dissection (IIA, III): a rational replacement for complete functional neck dissection in patients with N0 supraglottic and glottic squamous carcinoma.
Laryngoscope. 2008 ; 118 (4) : 676-679.
- Ferlito A. et al.
Surgical treatment of the neck in cancer of the larynx.
ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2000 ; 62 : p. 217-25.
- Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH et al
Long term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer.
J Clin Oncol. 2013 ; 31 : 845-52.
- Forastiere AA, et al.
Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.
J Clin Oncol. 2018 ; 36 : p.1143-1169.
- Freiser ME, Ojo RB, Lo K, Saint-Victor S et al.
Complications and oncologic outcomes following elective neck dissection with salvage laryngectomy for the N0 neck.
Am J Otolaryngol. 2016 ; 37 (3) : 186-94.
- Fu X, Zhou Q, Zhang X.
Efficacy Comparison Between Total Laryngectomy and Nonsurgical Organ-Preservation Modalities in Treatment of Advanced Stage Laryngeal Cancer: A Meta-Analysis.
Medicine (Baltimore). 2016 ; 95 (14) : e3142.
- Gallo O, Fini-Storchi I, et Napolitano L.
Treatment of the contralateral negative neck in supraglottic cancer patients with unilateral node metastases (N1-3).
Head Neck. 2000. 22 : p.386-92.
- Ganly I et al.
Analysis of postoperative complications of open partial laryngectomy.
Head Neck. 2009. 31 : p.338-45.
- Gorphe P.
A Contemporary Review of Evidence for Transoral Robotic Surgery in Laryngeal Cancer.
Front Oncol. 2018 ; 8 : 121.
- Goudakos JK, Markou K, Nikolaou A, Themelis C, Vital V.
Management of the clinically negative neck (N0) of supraglottic laryngeal carcinoma : a systematic review.
Eur J Surg Oncol. 2009 ; 35 (3) : 223-229.
- Gowda RV, Henk JM, Mais KL, Sykes AJ, Swindell R, Slevin NJ.
Three weeks radiotherapy for T1 glottic cancer: the Christie and Royal Marsden Hospital Experience.
Radiother Oncol. 2003 ; 68 (2) : 105-11.
- Graboyes E.M., Zhan K.Y., Garrett-Mayer E., Lentsch E.J et al.
Effect of Postoperative Radiotherapy on Survival for Surgically Managed pT3N0 and pT4aN0 Laryngeal Cancer: Analysis of the National Cancer Data Base.
Cancer. 2017 ; 15 : 2248-2257.
- Grégoire V, Evans M, Le QT, et al.
Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines.
Radiother Oncol. 2018 ; 126 (1) : 3-24
- Greulich MT, Parker NP, Lee P, Merati AL, Misono S.
Voice outcomes following radiation versus laser microsurgery for T1 glottic carcinoma : systematic review and meta-analysis.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 ; 152 (5) : 811-9.
- Grover S, Swisher-McClure S, Mitra N, et al.
Total Laryngectomy Versus Larynx Preservation for T4a Larynx Cancer : Patterns of Care and Survival Outcomes.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 ; 92 (3) : 594-601.
- Guimarães AV, Aires FT, Dedivitis RA, et al.
Efficacy of pectoralis major muscle flap for pharyngocutaneous fistula prevention in salvage total laryngectomy : A systematic review.

- Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, Virk SA et al.
Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy.
Eur J Surg Oncol. 2017 ; 43 : 42-51.
- Haute Autorité de Santé.
Procédures de radiothérapie externe.
Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2008.
- Hinerman RW, et al.
Carcinoma of the supraglottic larynx: treatment results with radiotherapy alone or with planned neck dissection.
Head Neck. 2002 ; 24 : p.456-67.
- Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al.
Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation.
J Natl Cancer Inst. 2015 ; 108 (4) : djv368.
- Jones TM, De M, Foran B, Harrington K et al.
Laryngeal cancer : United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines.
J Laryngol Otol. 2016 ; 130 : S75-S82.
- Karatzanis AD, Psychogios G, Zenk J, et al.
Evaluation of available surgical management options for early supraglottic cancer.
Head Neck. 2010 ; 32(8) : 1048-1055.
- Kodaira T, Kagami Y, Shibata T, et al.
Results of a multi-institutional, randomized, non-inferiority, phase III trial of accelerated fractionation versus standard fractionation in radiation therapy for T1-2N0M0 glottic cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0701).
Ann Oncol. 2018 ; 29 (4) : 992-997.
- Laccourreye H, Brasnu DF, et Beutter P.
Carcinoma of the laryngeal margin.
Head Neck Surg. 1983 ; 5 : p.500-7.
- Laccourreye H, et al.
Partial supracricoid laryngectomy : Techniques, indications and results.
Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 1987 ; 104 : p.163-73.
- Laccourreye H, et al.
Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy: a partial laryngeal procedure for selected supraglottic and transglottic carcinomas.
Laryngoscope. 1990 ; 100 : p.735-41.
- Lawson G, et al.
Transoral robotic surgery for the management of head and neck tumors: learning curve.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011 ; 268 : p.1795-801.
- Lee NK, Goepfert H, et Wendt CD.
Supraglottic laryngectomy for intermediate-stage cancer: U.T. M.D. Anderson Cancer Center experience with combined therapy.
Laryngoscope. 1990 ; 100 : p.831-6.
- Lefebvre et al.
Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer : Larynx preservation using neoadjuvant chemotherapy in laryngeal and hypopharyngeal carcinomas.
Proc Am soc clin oncol 17, 1473, 1998.
- Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A et al.
Larynx preservation in piriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial.
EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group.
J Natl Cancer Inst. 1996 ; 88 : 890-9.
- Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al.
Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study
J Clin Oncol. 2013 ; 31(7) : 853-859.
- Li M, Lorenz RR, Khan MJ, Burkey BB et al.
Salvage laryngectomy in patients with recurrent laryngeal cancer in the setting of nonoperative treatment failure.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 ; 149 : 245-51.
- Mac Neil SD, Patel K, Liu K, Shariff S et al.
Survival of patients with subglottic squamous cell carcinoma.
Current Oncology. 2018 ; Vol. 25, No. 6.
- Matsuo JM, Patel SG, Singh B, Wong RJ et al.
Clinical nodal stage is an independently significant predictor of distant failure in patients with squamous cell carcinoma of the larynx.
Ann Surg. 2003 ; 238 : 412-21.
- Mendelsohn AH et al.

Outcomes following transoral robotic surgery: supraglottic laryngectomy.
Laryngoscope. 2013 ; 123 : p.208-14.

- Mendenhall W.M. et al.
Management of T1-T2 glottic carcinomas.
Cancer. 2004 ; 100 : p.1786-92.
- Meulemans J, Bijmens J, Delaere P, Vander Poorten V.
Up-Front and Salvage Transoral Laser Microsurgery for Early Glottic Squamous Cell Carcinoma: A Single Centre Retrospective Case Series.
Front Oncol. 2018 ; 8 : 186.
- Motta G, et al.
T1-T2-T3 glottic tumors: fifteen year's experience with CO2 laser.
Acta Otolaryngol Suppl. 1997 ; 527 : p.155-9.
- Nakfoor BM, et al.
Results of accelerated radiotherapy for supraglottic carcinoma: a Massachusetts General Hospital and Massachusetts Eye and Ear Infirmary experience.
Head Neck. 1998 ; 20 : p.379-84.
- Obid R, Redlich M, Tomeh C.
The Treatment of Laryngeal Cancer.
Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2019 ; 31 : p.1-11.
- Paydarfar JA, Birkmeyer NJ.
Complications in head and neck surgery: a meta-analysis of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 ; 132 : 67-72.
- Pellini R, Pichi B, Ruscito P, Ceroni AR et al.
Supracricoid partial laryngectomies after radiation failure: a multi-institutional series.
Head Neck. 2008 ; 30 : 372-9.
- Philippe Y, Espitalier F, Durand N, Ferron C et al.
Partial laryngectomy as salvage surgery after radiotherapy: oncological and functional outcomes and impact on quality of life. A retrospective study of 20 cases.
Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2014 ; 131 : 15-9.
- Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, Mickiewicz E et al, TAX 324 Study Group.
Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer.
N Engl J Med. 2007 ; 357 : 1705-15.
- Pradhan SA et al.
Transoral laser surgery for early glottic cancers.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 ; 129 : p.623-5.
- Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H, Bradley P et al.
Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007 ; 264 : 499-504.
- Remacle M. et al.
Endoscopic supraglottic laryngectomy : a proposal for a classification by the working committee on nomenclature, European Laryngological Society.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009 ; 266 : p.993-8.
- Remacle M et al.
Endoscopic partial supraglottic laryngectomies : techniques and results.
Otolaryngol Head Neck Surg, 2009. 141 : p.374-81.
- Remijn EE, Marres HA, et van den Hoogen FJ.
Endoscopic laser treatment in pre-malignant and malignant vocal fold epithelial lesions.
J Laryngol Otol, 2002. 116 : p.1019-24.
- Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Lubinski B et al.
Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma.
Oral oncol 1998 ; 34 : 224-8.
- Roh JL, et al.
Quality of life and voice in patients after laser cordectomy for Tis and T1 glottic carcinomas.
Head Neck. 2007 ; 29 : p.1010-6.
- Rudert HH, Werner JA.
Endoscopic resections of glottic and supraglottic carcinomas with the CO2 laser.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 1995 ; 252 (3) : 146-148.
- Rudert HH, Werner JA and Hoft S.
Transoral carbon dioxide laser resection of supraglottic carcinoma.
Ann Otol Rhinol Laryngol, 1999. 108 : p.819-27.
- Sandulache VC, Vandelaar LJ, Skinner HD, Cata J et al.
Salvage total laryngectomy after external-beam radiotherapy: A 20-year experience.
Head Neck. 2016 ; 38 Suppl 1 : E1962-8.

- Sessions DG, Lenox J and Spector GJ.
Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results.
Laryngoscope. 2005. 115 : p.1402-10.
- SFORL Référentiel. Bilan pré thérapeutique des carcinomes des VADS. 2013.
- Smee RI, Williams JR, Broadley K, Bridger GP.
Early glottic carcinoma treated by radiotherapy : defining a population for surgical salvage.
Laryngoscope. 2013 ; 123 (1) : 171-176.
- Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, et al.
Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx.
Laryngoscope. 2001 ; 111 (6) : 1079-1087.
- Stokes WA, Jones BL, Bhatia S, et al.
A comparison of overall survival for patients with T4 larynx cancer treated with surgical versus organ-preservation approaches : A National Cancer Data Base analysis.
Cancer. 2017 ; 123 (4) : 600-608.
- Sykes AJ, Slevin NJ, Gupta NK, Brewster AE.
331 cases of clinically node-negative supraglottic carcinoma of the larynx: a study of a modest size fixed field radiotherapy approach.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 ; 46 (5) : 1109-1115.
- Van der Putten L, de Bree R, Kuik DJ, Rietveld DH et al.
Salvage laryngectomy: oncological and functional outcome.
Oral Oncol. 2011 ; 47 : 296-301.
- Van Egmond SL, Stegeman I, Pameijer FA, Bluemink JJ, et al.
Systematic review of the diagnostic value of magnetic resonance imaging for early glottic carcinoma.
Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2018 ; 3 (1) : 49-55. Published 2018 Feb 5.
- Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T et al.
Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer.
N Engl J Med. 2007 ; 357 : 1695-704.
- Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R et al. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group.
Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer.
N Engl J Med. 1991 ; 324 : 1685-90.
- Yamazaki H, Suzuki G, Nakamura S, Yoshida K, Konishi K, Teshima T, Ogawa K.
Radiotherapy for laryngeal cancer-technical aspects and alternate fractionation.
J Radiat Res. 2017 ; 58 (4) : 495-508.
- Zeitels SM, Davis RK.
Endoscopic laser management of supraglottic cancer.
Am J Otolaryngol. 1995 ; 16 (1) : 2-11.
- Zhan C, Yang X, Song X, Yan L.
Radiotherapy vs surgery for T1-2N0M0 laryngeal squamous cell carcinoma : A population-based and propensity score matching study.
Cancer Med. 2018 ; 7 (7) : 2837-2847.

Carcinome épidermoïde de l'oropharynx

Les icônes utilisées dans cette référence



Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de chapitre



Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de paragraphe

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail national, pluridisciplinaire de professionnels de santé, avec l'appui méthodologique du Réseau Régional de Cancérologie du Grand Est (NEON), en tenant compte des autorisations de mise sur le marché des traitements disponibles et des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 16 juin 2023.

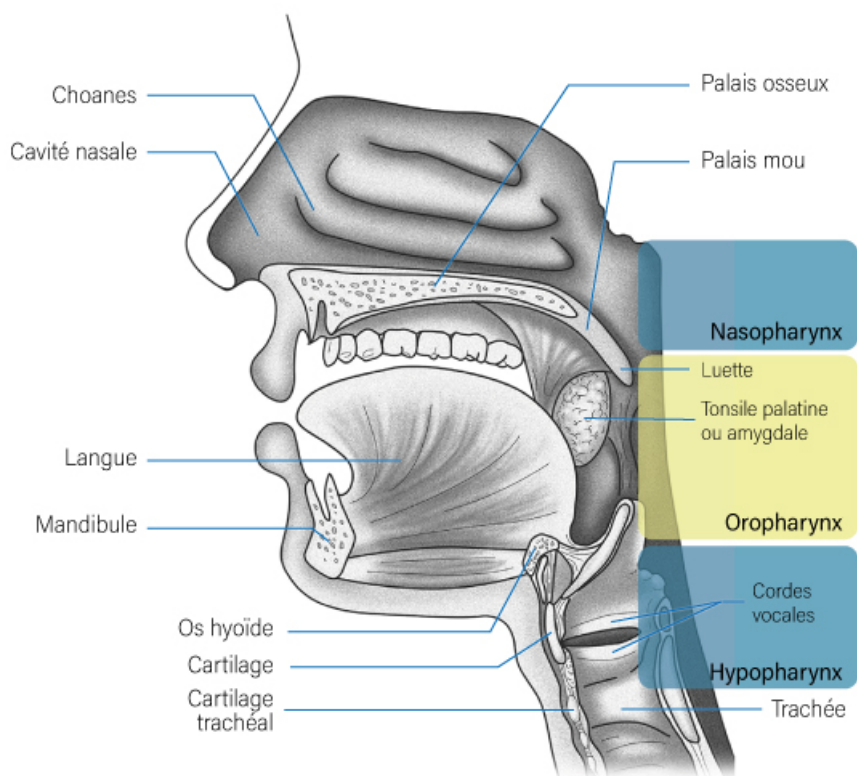
1. Introduction

1.1. Anatomie

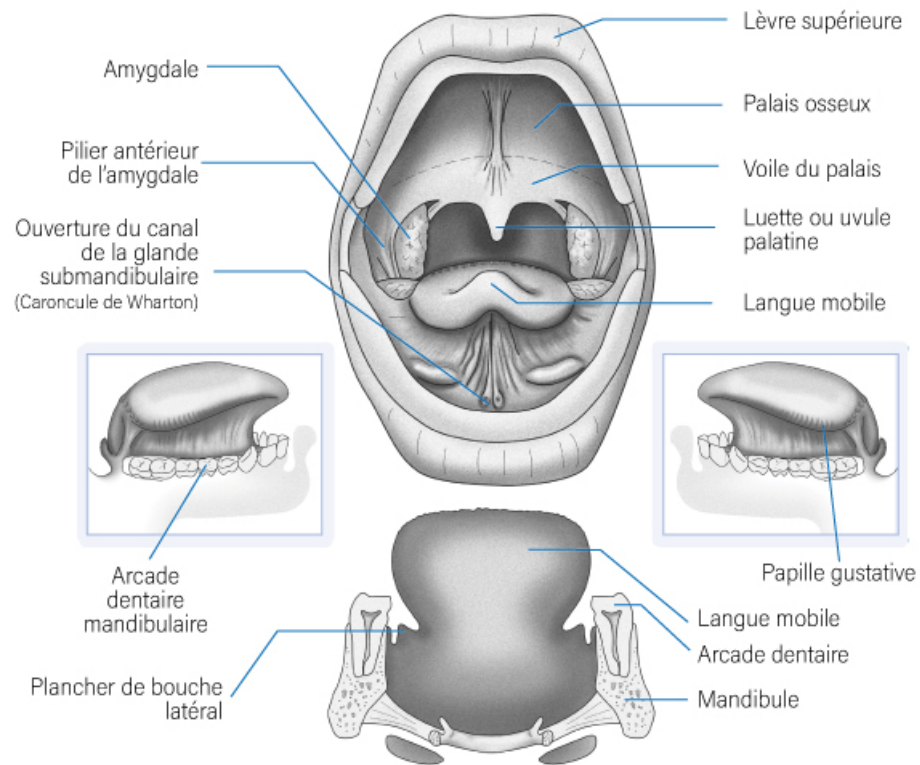
L'oropharynx est une entité bien définie sur le plan anatomique et il comprend :

- Les loges tonsillaires,
- Les piliers antérieurs et postérieurs des tonsilles palatines,
- Le voile du palais,
- La base de la langue,
- Le sillon amygdaloglosse,
- La région sous-amygdalienne,
- Les vallécules,
- L'épiglotte sus-hyoïdienne,
- Et la paroi oropharyngée postérieure, qui débute à la projection du bord du voile du palais et qui se termine en bas en projection de l'os hyoïde.

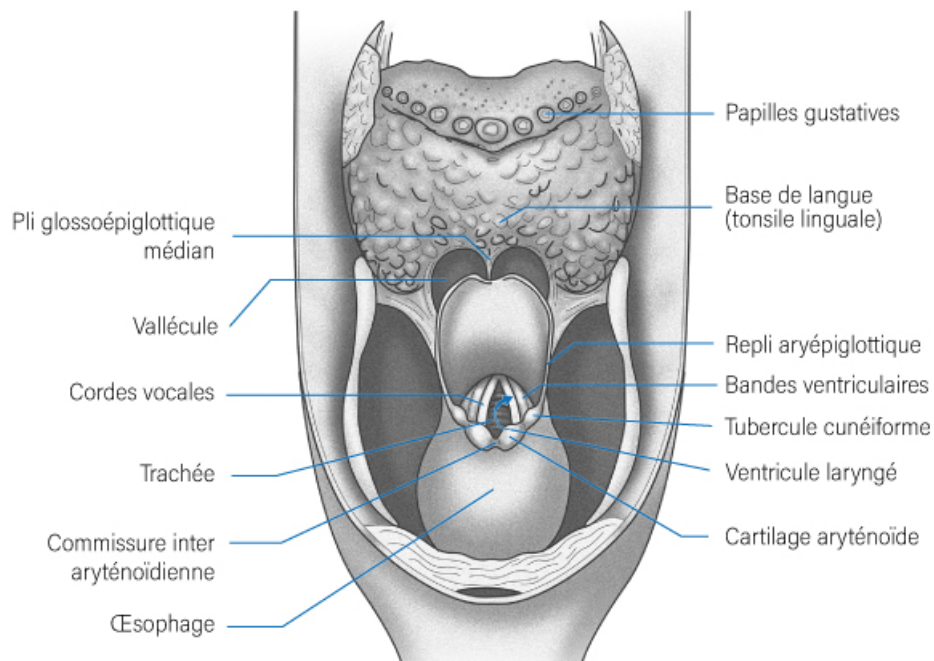
1.1.1. Oropharynx : vue sagittale



1.1.2. Oropharynx : vue antérieure



1.1.3. Oropharynx : vue postérieure



1.2. HPV

- Les papillomavirus oncogènes (HPV-O) sont à l'origine d'un nombre croissant de cancers oropharyngés. Ainsi 60 à 80 % de ceux-ci sont viro-induits en Amérique du Nord et dans plusieurs pays européens notamment scandinaves (Chaturvedi, 2011) (NP2) ; (Garnaes, 2015) (NP2). En France, près d'un tiers de ces cancers sont causés par les HPV-O (Mirghani, 2019) (NP2). L'HPV 16 est le génotype dominant, près de 90 % des cancers oropharyngés HPV-induits lui étant lié (Gillison, 2001).
- Les cancers oropharyngés HPV-induits représentent une pathologie distincte de leurs homologues causées par l'intoxication alcool-tabagique en termes épidémiologique, clinico-pathologique et biologique. D'autre part, leur pronostic est significativement meilleur que celui de celui des autres cancers des VADS.
- Les cancers oropharyngés HPV-positifs affectent davantage les hommes que les femmes. Il s'agit classiquement d'individus âgés de plus de 50 ans, en bon état général et dont la consommation de tabac est nulle ou faible (D'Souza, 2007) (NP3). Ces cancers se développent préférentiellement au niveau des amygdales linguales et palatines.
- Lors du diagnostic, les tumeurs primitives sont volontiers de petite taille (T1/T2) contrastant avec l'atteinte ganglionnaire cervicale qui est généralement importante. Les localisations tumorales synchrones et métachrones sont exceptionnelles contrairement aux cancers liés à l'intoxication alcool-tabagique.
- Les patients atteints d'un cancer oropharyngé HPV-induit ont un meilleur contrôle locorégional de leur maladie ainsi que d'une amélioration significative de leur survie spécifique et globale (près de 80 % de survie à 5 ans) (Ang, 2010) (NP1). Ces résultats sont observés indépendamment du traitement effectué tant que les standards sont respectés.
- En raison de ses spécificités, le statut HPV a été pris en compte dans l'actualisation de la classification TNM des tumeurs oropharyngées. Notons enfin que le tabagisme (notamment au-delà de 10 à 20 PA) et une masse tumorale importante (T4, N2, N3) ont un impact négatif sur le pronostic des patients HPV-positifs (Mirghani, 2018) (NP4) ; (O'Sullivan, 2016) (NP4).
- L'évaluation du statut HPV dans les cancers de l'oropharynx est donc très fortement recommandée lors du bilan diagnostique.
Cette information a plusieurs intérêts :
 - Définir le stade tumoral en recourant à la classification TNM adaptée,
 - Informer le patient de l'origine de sa pathologie et de son pronostic,
 - Proposer au patient une inclusion dans un essai clinique adapté à sa pathologie
- Le test le plus répandu, en pratique clinique, consiste à mesurer l'expression intra-tumorale de la protéine p16 en immuno-histochimie (IHC). Il s'agit d'une méthode très sensible, peu onéreuse et accessible en routine dans tous les laboratoires d'anatomopathologie. Le test est considéré comme étant positif en cas de surexpression diffuse (nucléaire et cytoplasmique) dans plus de 70 % des cellules tumorales. Néanmoins, cette technique a une limite notable dans la mesure où il existe des mécanismes alternatifs pouvant induire une surexpression de p16 indépendamment de toute infection à HPV (Mirghani, 2014) (avis d'experts).
- Autrement dit, d'authentiques cancers oropharyngés, non liés aux HPV-O, peuvent surexprimer p16. Cet écueil est observé dans 10 % des cas (Mehanna, 2023) (NP1). Afin d'y remédier, certains recommandent de rechercher systématiquement l'ADN des HPV-O par PCR ou hybridation in situ dans tous les échantillons p16-positifs (Prigge, 2017) (NP2). Pour d'autres, la surexpression de p16 est suffisante pour affirmer que le cancer est HPV-induit à condition qu'il s'agisse bien d'un carcinome épidermoïde non kératinisant (Fakhry, 2018).
- En cas de discordance ou de doute, la recherche d'ADN viral s'impose. La définition précise du statut HPV est importante notamment quand les patients sont inclus dans des essais évaluant de nouvelles options thérapeutiques. Plusieurs travaux ont démontré que le pronostic des cancers oropharyngés p16+/HPV+ est sensiblement meilleur que celui des cancers oropharyngés p16+/HPV- (Nauta, 2018) (NP3). Leur profil moléculaire est également différent (Rietbergen, 2013) (NP3).



- La recherche du statut HPV par l'immunohistochimie p16 est recommandée pour tous les cancers de l'oropharynx.
- Des analyses plus spécifiques (recherche ADN d'HPV) peuvent être demandées au cas par cas à la discrétion du praticien (avis d'expert).
- A ce jour, le statut HPV ne constitue pas un élément déterminant, à lui seul, le choix du protocole thérapeutique (avis d'expert). De nombreux essais cliniques, dont l'objectif est de personnaliser les traitements en fonction du statut HPV, sont en cours.

1.3. Classification UICC

1.3.1. Classification TNM dédiée aux cancers oropharyngés HPV-positifs

La 8^{ème} édition de la classification TNM, qui est entrée en vigueur en janvier 2018, différencie les cancers de l'oropharynx (COP) en fonction du statut HPV (O'Sullivan, 2016).

Stades T communs à cTNM et pTNM pour les COP p16+	
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans son plus grand axe
T2	Tumeur entre 2 et 4 cm dans son plus grand axe
T3	Tumeur >4 cm ou extension à la face linguale de l'épiglotte
T4	Invasion du larynx, des muscles extrinsèques de la langue (généioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), du palais dur, de la mandibule, des muscles ptérygoïdiens, du nasopharynx, de la base du crane ou de la carotide

Stades N cliniques pour les COP p16+	
Nx	Ne peut pas être déterminé
N1	Une ou plusieurs adénopathies ipsilatérales < 6 cm
N2	Adénopathie controlatérale ou bilatérales < 6 cm
N3	Adénopathies >6 cm

Stades N anatomopathologiques pour les COP p16+	
Nx	Ne peut pas être déterminé
pN0	Pas d'adénopathie métastatique
pN1	≤ 4 adénopathies métastatiques
pN2	>4 adénopathies métastatiques

1.3.2. Stades globaux des cancers de l'oropharynx p16+ (8^{ème} édition)

Stades globaux cliniques				
	N0	N1	N2	N3
T0	N / A	I	II	III
T1	I	I	II	III
T2	I	I	II	III
T3	II	II	II	III
T4	III	III	III	III

Stades globaux anatomo-pathologiques			
T0	N0	N1	N2
T1	N / A	I	II
T2	I	I	II
T3	I	I	II
T4	II	II	III

1.3.3. Classification TNM des cancers de l'oropharynx p16-négatifs (8^{ème} édition)

Stades T pour les COP p16-	
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans son plus grand axe
T2	Tumeur entre 2 et 4 cm dans son plus grand axe
T3	Tumeur > 4 cm ou extension à la face linguale de l'épiglotte
T4a	Invasion du larynx, des muscles extrinsèques de la langue, du palais dur, de la mandibule ou du muscle ptérygoïdien médial
T4b	Invasion du ptérygoïdien latéral, des apophyses ptérygoïdes, du nasopharynx, de la base du crâne ou de la carotide

Stades N pour les COP p16-	
Nx	Ne peut pas être déterminé
N0	Pas d'adénopathie
N1	Adénopathie unique ipsilatérale < 3 cm sans suspicion de rupture capsulaire
N2a	Adénopathie unique ipsilatérale mesurant 3- 6 cm sans suspicion de rupture capsulaire
N2b	Adénopathies multiples ipsilatérale <6 cm sans suspicion de rupture capsulaire
N2c	Adénopathie(s) controlatérales ou bilatérales <6 cm sans suspicion de rupture capsulaire
N3a	Adénopathies > 6 cm sans suspicion de rupture capsulaire
N3b	Adénopathie(s) unique ou multiple avec suspicion de rupture capsulaire

1.3.4. Stades globaux des cancers de l'oropharynx p16-négatifs (8^{ème} édition)

Stades globaux clinique et pathologique				
	N0	N1	N2a, b, c	N3a, b
T1	I	III	IVa	IVb
T2	II	III	IVa	IVb
T3	III	III	IVa	IVb
T4a	IVa	IVa	IVa	IVb
T4b	IVb	IVb	IVb	IVb

Pour les cancers p16-négatifs, il n'y a pas de distinction entre les classifications TNM cliniques et pathologiques.

1.4. Spécificité du bilan d'extension pour les cancers de l'oropharynx

- Le scanner, injecté et non injecté à l'iode avec acquisition à un temps tissulaire, est la référence et permet d'évaluer les atteintes de l'os cortical. L'IRM est recommandée pour évaluer l'extension tissulaire en profondeur des cancers de l'oropharynx et les atteintes osseuses en visualisant la médulla, à l'exception des tumeurs superficielles ([Recommandations de la SFORL Bilan préthérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS, 2012](#) ; [Ren, 2018](#)) (NP2).
- La panendoscopie fait partie du bilan initial indispensable de tous les cancers des VADS. La spécificité de cet examen, pour les cancers de l'oropharynx, est la nécessité d'apprécier l'exposition opératoire pour pouvoir poser l'indication d'une chirurgie transorale ([Recommandations de la SFORL Bilan préthérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS, 2012](#)) (avis d'expert).

2. Les moyens thérapeutiques

2.1. La chirurgie

- L'exérèse tumorale est guidée par les limites macroscopiques visibles de la lésion, par les données de l'imagerie et surtout, en profondeur, par la palpation peropératoire de la tumeur ([Hammoudi, 2015](#)) (NP3) ; ([Gangwani, 2019](#)) (NP3).
- Dans le choix thérapeutique, en première intention des tumeurs de l'oropharynx, préserver la fonction est un élément majeur de la décision. Toute intervention chirurgicale qui risque de dégrader de façon importante et définitive les fonctions de déglutition et de phonation doit faire discuter d'une alternative non chirurgicale.
- Une des principales difficultés de la chirurgie des tumeurs de l'oropharynx est d'apprécier la meilleure voie d'abord. En effet, celle-ci doit permettre une exposition suffisante, essentielle à la fois lors de la phase d'exérèse tumorale et lors de la reconstruction.

2.1.1. Chirurgie transorale

- Les limites de la chirurgie par voie transorale exclusive sont aujourd'hui repoussées par l'utilisation des techniques endoscopiques, du laser et surtout du robot chirurgical ([Genden, 2009](#)) (NP3) ; ([Ford, 2014](#)) (NP3).
- Les indications actuellement validées et consensuelles pour la chirurgie endoscopique sont les tumeurs T1-T2 de l'oropharynx. Les tumeurs très infiltrantes en profondeur sont des contre-indications.

2.1.2. Chirurgie ouverte voie cervico-transorale

- Pour la chirurgie ouverte par voie cervicale, différentes voies d'abord sont décrites : la double voie d'abord cervicale et cervico-transorale, la voie trans-mandibulaire (non interruptrice et interruptrice) et cervicale associée, et la voie d'abord pharyngée médiane ou latérale. Ces voies d'abord sont recommandées pour des tumeurs volumineuses ou d'accès difficile T3 ou T4a ([Evrard, 2006](#)) (NP3) ; ([Portmann, 1987](#)) (NP3).
- La voie d'abord « idéale » permet l'exérèse de la tumeur en sécurité carcinologique avec le moins de séquelles esthétiques et fonctionnelles.

2.1.3. Traitement des aires ganglionnaires

- La chirurgie ganglionnaire dans les cancers de l'oropharynx n'est, dans ses modalités, pas différente de celle réalisée dans les autres localisations des VADS :
 - En unilatéral en cas de tumeur latéralisée
 - En bilatéral en cas de lésion médiane ou infiltrant la musculature intrinsèque de la base de langue, le voile et la paroi pharyngée postérieure.

2.1.3.1. Place du ganglion sentinelle

- Pour les tumeurs T1-2 N0, la place du ganglion sentinelle est limitée par les difficultés techniques liées à l'injection intra-tumorale en dehors du voile du palais et du pilier antérieur de l'amygdale ([Garrel, 2020](#)) (NP1). La procédure n'est donc pas réalisée en pratique courante ([Schilling, 2019](#)) (NP1).
- C'est une technique validée pour la cavité orale mais pas encore pour l'oropharynx du fait d'un nombre très restreint de patients inclus dans les séries comparatives.

2.1.3.2. Particularités liées à l'HPV

- Même en considérant la meilleure réponse à la radiothérapie des cancers liés au HPV, y compris dans leur présentation ganglionnaire multiple et/ou kystique, une désescalade thérapeutique relève à ce jour exclusivement d'essais thérapeutiques (plusieurs phases III en cours) ([Huang, 2013](#)) (NP3) ; ([Huang, 2020](#)) (NP3).

2.1.4. Reconstruction

- Du fait de la complexité anatomique de la sphère cervico-faciale, la reconstruction implique une compétence spécifique. En carcinologie, la progression des techniques de reconstruction permet d'envisager des exérèses plus étendues et un meilleur contrôle local de ces tumeurs, avec, de façon légitime, une augmentation des exigences sur la réhabilitation esthétique, fonctionnelle et sur la qualité de vie. Depuis les années 90, la reconstruction par lambeaux libres est devenue pratique courante et a transformé le pronostic fonctionnel et esthétique des patients.
- La reconstruction du défaut muqueux, musculaire et/ou osseux est la règle et est conditionnée par l'exérèse carcinologique. Elle a pour but la conservation des fonctions (respiration > déglutition > phonation) et nécessite une réflexion pré-opératoire. Il faut préférer les reconstructions primaires.



- Il est recommandé de privilégier les techniques mini-invasives sous réserve d'un contrôle tumoral satisfaisant (grade C).
- Il est recommandé de proposer les diverses techniques de reconstruction pour répondre aux impératifs liés au défaut chirurgical et aux particularités du patient (avis d'experts).

2.2. La curiethérapie

- Une curiethérapie pour une tumeur limitée, par exemple du voile (mais en prenant en compte dans la stratégie thérapeutique globale et la lymphophilie de ces tumeurs), peut se discuter en première intention ou en cas de ré-irradiation.
- Une curiethérapie interstitielle de complément, aussi dite "de barrage", peut être proposée au-delà de 50 Gy équivalent sur le volume tumoral primitif palatin. Elle a surtout un intérêt si les aires ganglionnaires ne nécessitent pas d'être irradiées au-delà de 50 Gy équivalent, et que le volume devant recevoir 70 Gy équivalent est limité au voile. Elle est moins pratiquée depuis l'avènement de la RCMI et compte tenu de l'augmentation des taux de réponse à la radiochimiothérapie. Les contre-indications sont celles usuelles de la curiethérapie (Cf. Chapitre "Généralités") ([Haddad, 2014](#)) (NP3) ; ([Lapeyre, 2013](#)) (NP3).

2.3. Traitements médicaux

2.3.1. Chimiothérapie d'induction

Cf. chapitre "Généralités"

- Une chimiothérapie d'induction peut exceptionnellement être proposée en cas de tumeur rapidement évolutive (avis d'experts).

2.3.2. Radiochimiothérapie concomitante

- En cas de tumeurs locorégionalement avancées (stade III-IV), une radiochimiothérapie concomitante ou une radiothérapie-cetuximab concomitant peuvent être proposées.

Cas particulier des infections à HPV : peut-on envisager une thérapie ciblée ?

- Compte tenu du pronostic plus favorable des cancers oropharyngés induits par HPV, la désescalade des traitements fait l'objet de recherches.
- Deux essais randomisés ont comparé, pour des tumeurs oropharyngées localement avancées induites par HPV, une radiothérapie-cetuximab versus une radiothérapie-cisplatine (Gillison, 2019) (NP1) ; (Mehanna, 2019) (NP2).
- Pour l'essai britannique, l'objectif principal concernait la survenue d'une toxicité sévère parmi les 334 patients randomisés (Mehanna, 2019) (NP2). Il n'existait pas de différence entre les 2 bras. En objectif secondaire, étaient posées les questions de survie sans récurrence et de survie globale.
- Dans les 2 cas, il existait une différence significative en faveur du bras radiothérapie-cisplatine (survie globale à 2 ans de 97,5 % versus 89,4 %, HR 5,0 [1,7-14,7] p = 0,0012). Pour l'essai américain, il s'agissait d'un essai de non-infériorité qui a inclus 849 patients, là encore comparant radiothérapie-cetuximab à radiothérapie-cisplatine (Gillison, 2019) (NP1). Non seulement le bras radiothérapie-cetuximab n'était pas non-inférieur, mais il était également associé à un risque plus élevé de rechute loco-régionale et de décès (survie globale à 5 ans de 84,6 % versus 77,9 %, HR 1,72 [1,29-2,29], p = 0,0002). Il n'y avait pas de moindre toxicité observée non plus pour le bras radiothérapie-cetuximab.
- Au total, ces deux essais concordent et incitent à ne proposer du cetuximab à la place du cisplatine qu'en cas de contre-indication. De plus, malgré un pronostic global meilleur, les tumeurs HPV+ ne doivent pas être traitées différemment que les tumeurs HPV-, sauf dans le cadre d'essais cliniques.



- Pour les patients HPV+, le standard en radiochimiothérapie concomitante reste le cisplatine 100 mg/m² à J1-J22-J43 (grade A) (Cf. Chapitre Généralités).

2.3.3. Radiochimiothérapie post-opératoire

- Les modalités de la radiochimiothérapie post-opératoire sont rappelées dans le chapitre "Généralités".

3. Les indications

3.1. Traitement de première intention à visée curative

- Le traitement curatif des cancers oropharyngés repose principalement sur la chirurgie et la radiothérapie. Théoriquement, lorsque deux traitements sont envisageables, il est préférable de privilégier le plus efficace, et en cas d'efficacité comparable, de favoriser le moins toxique.
- Plusieurs essais cliniques, dont l'objectif est de répondre à ces questions cruciales sont en cours. En attendant la publication de preuves, basées sur des études prospectives randomisées, des orientations thérapeutiques peuvent néanmoins être formulées sur la base des connaissances actuelles.

- De nombreuses équipes basent habituellement leur raisonnement sur les paramètres suivants :
 - point de départ anatomique,
 - extension(s) et aspect macroscopique de la tumeur,
 - atteinte(s) ganglionnaire(s),
 - stade tumoral,
 - comorbidité(s).

Bien entendu aucun de ces paramètres n'a de valeur absolue (tableau n°1) et l'avis du patient est déterminant.

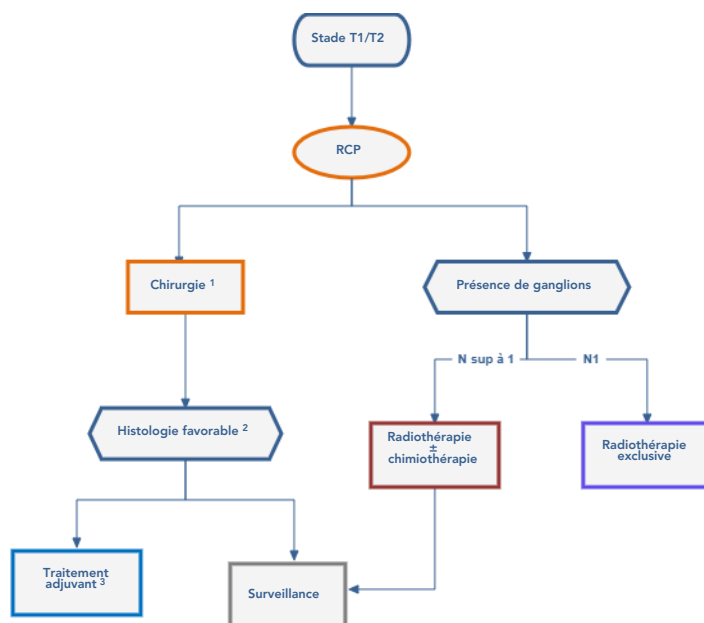
Tableau n°1 : Paramètres clinico-radiologiques pouvant guider la décision thérapeutique

	En faveur de la RT	En faveur de la chirurgie +/- RT (-CT)
Localisation initiale	• Voile ^a	• Sillon amygdaloglosse • Base de langue • Paroi postérieure ^c
Aspect macroscopique	• Lésion végétante	• Lésion ulcéro-infiltrante
Extension	• Franchissement de la ligne médiane (voile, base de langue)	• Pilier antérieur • Commissure inter maxillaire • Plancher buccal postérieur • Atteinte mandibulaire
Statut ganglionnaire	• Adénopathie rétro-pharyngée • Suspicion de rupture capsulaire radiologique ^b	• N0-1 (si T1-2) ^d • N3 opérable ^e

- **a** : La morbidité associée à la chirurgie du voile conduit de nombreuses équipes à privilégier la radiothérapie.
- **b** : La rupture capsulaire étant une indication de RT-CT post-opératoire, certains préfèrent réaliser une RT-CT d'emblée en cas de suspicion radiologique de rupture capsulaire.
- **c** : Orientation s'appuyant sur une des études les plus larges à ce jour ([Schernberg, 2019](#)) (NP1).
- **d** : Les lésions T1-2 N0-1 peuvent être traitées par chirurgie seule si l'analyse histologique définitive est favorable (Une RT exclusive est également une très bonne indication en cas de T1-2N0).
- **e** : Pour certains, les adénopathies N3 résécables sont des indications chirurgicales notamment chez les HPV-négatifs. Pour ces volumineuses adénopathies, la littérature est très limitée (les N3 représentent moins de 5 % de la population dans plusieurs essais cliniques récents ([Mehanna, 2019](#)) (NP1) ; ([Gillison, 2019](#)) (NP2).
- A ce jour, il n'existe malheureusement aucune preuve robuste permettant de départager ces deux approches. En conséquent, les choix thérapeutiques sont davantage liés à des expertises ou à des convictions institutionnelles et personnelles. Cette absence de consensus se traduit par une grande variabilité dans les pratiques. Ainsi, le recours à la chirurgie, en France, varie de 9 à 74 % en fonction des équipes.
- En l'absence de recommandations stringentes, ces paramètres sont fréquemment mis en avant pour orienter les choix thérapeutiques. Cependant, aucun de ces facteurs n'a de valeur absolue et c'est souvent leur combinaison qui guide vers la radiothérapie ou la chirurgie première.
- Le statut HPV ne doit pas, à l'heure actuelle, entrer en ligne de compte dans les choix thérapeutiques bien qu'en pratique certains arbitrages s'y réfèrent. Notamment, il ne doit pas, en l'état actuel des connaissances, influencer l'intensité du traitement, et donc ne doit pas permettre de désescalade thérapeutique en dehors d'essais cliniques.
A l'inverse, pour les tumeurs HPV-, le contrôle locorégional après radiochimiothérapie pour les stades localement avancés reste le plus souvent inférieur à 50 %. On peut ici espérer un gain significatif en débutant par une exérèse chirurgicale même si elle doit être responsable de séquelles fonctionnelles tant qu'elles restent acceptables. En effet, si le statut HPV est associé à un meilleur pronostic global, il n'est pas prédictif de la réponse à un traitement par rapport à un autre. D'une manière générale, les indications sont fortement dépendantes du stade tumoral.

3.1.1. Les cancers de stade débutant (T1-2 N0-1)

- Les cancers débutants peuvent être traités par résection chirurgicale de première intention suivie ou non d'un traitement complémentaire en fonction de l'analyse histologique de la pièce opératoire. Lorsque cette approche est retenue, les critères de sélection des patients doivent être suffisamment stricts pour réduire au maximum le recours à un traitement adjuvant, l'idée étant de rester en monothérapie pour optimiser les résultats fonctionnels (Garden, 2016) (NP4).
- L'alternative, tout aussi efficace, est une radiothérapie exclusive chez les patients T1-2 N0, une radiochimiothérapie en cas d'atteinte ganglionnaire. Une abstention de chimiothérapie peut être discutée pour les stades ganglionnaires précoces, surtout pour les formes p16+ (Nichols, 2019) (NP4).



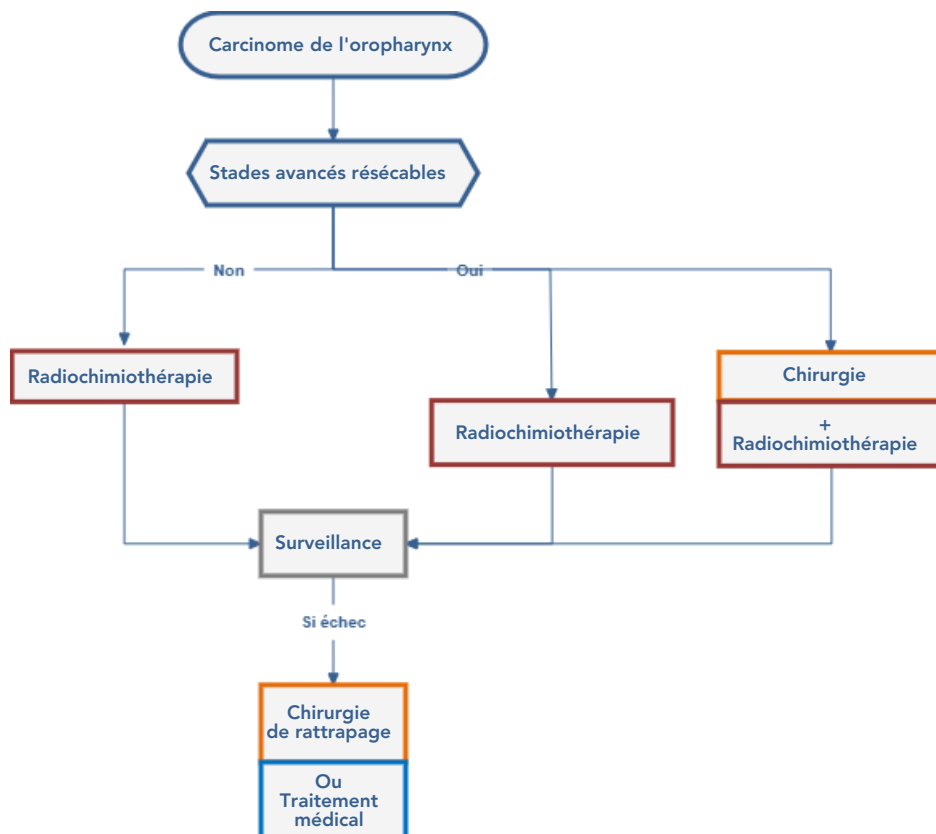
1- La chirurgie par voie transorale est à privilégier.

2- critères histologiques défavorables : marge(s) positive(s), rupture(s) capsulaire(s) ganglionnaire(s), pN>2, engainement(s) périmerveux, embole(s) vasculaire(s).

3- RT-CT si marge(s) positive(s) ou rupture(s) capsulaire(s) ganglionnaire(s), RT dans les autres cas.

3.1.2. Les cancers de stade avancé (T3-4a N0-1 et T1-4a N2-3)

- En terme de survie, le traitement optimal repose sur une association de chirurgie suivie d'une radiochimiothérapie (Vermorken, 2017) (NP1). Cette attitude n'est envisageable que si les suites fonctionnelles sont acceptables et que l'état général du patient est satisfaisant.
- L'alternative est une radiochimiothérapie concomitante afin d'éviter une intervention chirurgicale et peut se discuter notamment pour les patients HPV+ non fumeurs (Culié, 2018) (NP3). La radiochimiothérapie (avec du cisplatine) pour les stades avancés HPV+ résecables est potentiellement à privilégier par rapport à une chirurgie à pronostic fonctionnel incertain + traitements post-opératoires car l'efficacité est comparable et les toxicités sont moins sévères (avis d'experts).
- Pour certains, une chimiothérapie d'induction suivie d'une RT/RT-CT est une option possible notamment en cas d'atteinte ganglionnaire classée N3, surtout si celle-ci est rapidement évolutive, mais les essais randomisés et méta-analyses n'ont pas pu montrer le bénéfice de la chimiothérapie d'induction dans ce cadre (Haddad, 2013) (NP2) ; (Cohen, 2014) (NP1). Les cancers avancés non résécables (engainement carotidien > 180°, atteinte de la base du crâne etc.) et ceux pour lesquels la chirurgie entraînerait des séquelles fonctionnelles majeures (lésion basi-linguale ou vélaire dépassant la ligne médiane) sont traités par RT-CT.



3.1.3. Les tumeurs du voile du palais

- Pour les tumeurs T1-T2 N0 résécables, sans risque d'insuffisance vélaire, l'exérèse chirurgicale par voie endobuccale et un curage cervical bilatéral des territoires II, III, IV +/-V sont recommandés. Le traitement par radiothérapie +/- chimiothérapie est une alternative, notamment chez les patients qui ont des adénopathies cervicales et/ou rétro-pharyngées.
- Une curiethérapie en alternative à une radiothérapie externe peut parfois être proposée (Peiffert, 2018) (NP3) ; (Haddad, 2014) (NP3).
- Pour les tumeurs T2 non résécables, T3, T4 du voile, la radiothérapie première ou la radiochimiothérapie est le traitement de choix.
- Compte tenu de la lymphophilie, le traitement des aires ganglionnaires par radiothérapie doit être bilatéral (aires II, III, IV et rétropharyngées) (Lapeyre, 2013) (NP4).

3.1.4. Amygdale et base de langue

3.1.4.1. Stades précoces T1-T2 N0 N1

- Une chirurgie transorale laser ou robotisée est recommandée si la tumeur est exposable. La radiothérapie post-opératoire est aussi indiquée selon les critères histologiques habituels (Cf. Chapitre Généralités).
- La radiothérapie exclusive ou associée à la chimiothérapie peut aussi être proposée.
- Concernant les aires ganglionnaires pour les localisations amygdaliennes, le traitement chirurgical est unilatéral. Pour la radiothérapie, le traitement est unilatéral pour les N0, N1 et bilatéral dans les autres cas. Les ganglions rétropharyngés seront également irradiés.
- Pour les cancers de la base de langue, le traitement des aires ganglionnaires est bilatéral et n'inclut pas les aires rétropharyngées.

3.1.4.2. Stade T1-T2 et N2-N3 ou T3-T4 N0-N3

- Chirurgie transorale (T1-T2) ou par voie externe (T3-T4) suivi d'un traitement complémentaire adapté à l'histologie ou radiochimiothérapie d'emblée.
- L'irradiation ganglionnaire sera bilatérale et rétropharyngée en cas de primitif amygdalien.

3.1.5. Vallécules

3.1.5.1. Stade T1-T2 N0 N3

- On peut proposer une chirurgie transorale laser ou robotisée si la tumeur est exposable et peu infiltrante ou une sub-glosso-laryngectomie supraglottique par voie externe si elle n'est pas exposable.
- La radiothérapie post-opératoire est indiquée selon les critères habituels (Cf. Chapitre Généralités) et doit être bilatérale sur les aires ganglionnaires.
- La radiothérapie exclusive ou associée à la chimiothérapie peut être proposée d'emblée.

3.1.5.2. Stade T3 N0-N3

- Une stratégie de préservation d'organe par radiochimiothérapie doit être proposée en première intention si l'état général le permet.
- En cas de contre-indication à la chimioradiothérapie ou de refus du patient, l'envahissement de la base de langue ou de la loge HTE contre-indique une chirurgie endoscopique. La subglossolaryngectomie totale est recommandée.

3.1.5.3. Stade T4 N0-N3

- La chirurgie de type subglossolaryngectomie totale est recommandée. En cas de contre-indication ou de non-résécabilité, une radiochimiothérapie doit être proposée.
- Les critères de radiochimiothérapie post-opératoire sont décrits dans le chapitre généralités.

3.1.6. Paroi oro-pharyngée postérieure

Cf. Chapitre "Hypopharynx".

3.2. En situation de récurrence

- Malgré les progrès thérapeutiques locaux et systémiques, les taux de récurrences restent élevés, entre 20 et 50 % selon les séries et, pour la plupart, ces récurrences se situent généralement dans la zone préalablement irradiée (Carvalho, 2003) (NP4). Les cancers oropharyngés HPV induits ont des taux de contrôle locorégional supérieurs (Contrera, 2020) (NP2).

3.2.1. Chirurgie

- Lorsque la récurrence est opérable, la chirurgie de rattrapage est le traitement de référence qui offre les meilleurs résultats mais elle concerne moins de 40% des patients (De Crevoisier, 1998) (NP2).

3.2.2. Radiothérapie

- En cas de récurrence après chirurgie seule, une chimioradiothérapie doit être proposée si le patient n'est pas réopérable.
- En cas de récurrence en territoire irradié, la radiothérapie (ré-irradiation) peut être envisagée pour les patients inopérables (De Crevoisier, 1998) (NP2).
- En règle générale, le volume cible anatomo-clinique comprend la récurrence tumorale (volume tumoral macroscopique) avec une marge de 1 cm (voire 2 cm) sans irradiation prophylactique ni irradiation ganglionnaire associée.
- En cas de chirurgie de rattrapage possible, celle-ci doit être privilégiée. Une ré-irradiation post-opératoire peut être proposée en cas de facteurs de risque péjoratifs (Janot, 2008) (NP2).

3.2.3. Cas particulier des tumeurs liées à HPV en récurrence locale inopérable ou métastatique

- A l'instar des stades localisés, les patients en situation de récurrence ou métastatique et porteurs d'une tumeur liée à une infection à HPV ont un pronostic meilleur que les patients avec une tumeur HPV négative. La différence est cependant ténue. Il n'existe par ailleurs aucune prise en charge particulière à proposer dans cette situation, puisque le statut HPV n'est pas prédictif de la réponse à la chimiothérapie ou au cetuximab. Le cetuximab en post-opératoire n'a pas d'indication.
- Concernant l'immunothérapie, les données sont pour l'instant parcellaires et s'il semble exister un bénéfice plus important en cas de tumeur liée à HPV, il n'existe pas de niveau de preuve suffisant pour orienter la thérapeutique en fonction du statut HPV de la tumeur. En effet, dans les études de sous-groupes des grands essais cliniques, les résultats concernant les tumeurs HPV et HPV- semblent contradictoires (Botticelli, 2021) (Patel, 2020).

3.2.4. Traitements médicaux des cancers

- En cas de chirurgie de rattrapage et de réirradiation impossible, une thérapeutique médicale systémique palliative (chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie) peut être proposée si l'état général le permet (Cf. Chapitre "Généralités").
- Les soins de support sont aussi proposés pour l'accompagnement des patients.

4. Bibliographie

- Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al.
Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer.
N Engl J Med. 2010 ; 363 (1) : 24-35.
- Botticelli A, Cirillo A, Strigari L, Valentini F, Cerbelli B, Scagnoli S, Cerbelli E, Zizzari IG, Rocca CD, D'Amati G, Polimeni A, Nuti M, Merlano MC, Mezi S, Marchetti P.
Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 in Head and Neck Cancer: A Network Meta-Analysis.
Front Immunol. 2021 ; 12 : 705096
- Carvalho AL, Magrin J, Kowalski LP.
Sites of recurrence in oral and oropharyngeal cancers according to the treatment approach.
Oral Dis. 2003 ; 9 (3) : 112-118.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY et al.
Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States.
J Clin Oncol. 2011 ; 29 (32) : 4294-301.
- Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J et al.
Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer.
J Clin Oncol. 2014 ; 32 : 2735-43.
- Contrera KJ, Smile TD, Mahomva C, et al.
Locoregional and distant recurrence for HPV-associated oropharyngeal cancer using AJCC 8 staging.
Oral Oncol. 2020 ; 111 : 105030.
- Culié D, Garrel R, Viotti J, Schiappa R et al.
Impact of HPV-associated p16-expression and other clinical factors on therapeutic decision-making in patients with oropharyngeal cancer: A GETTEC multicentric study.
Eur J Surg Oncol. 2018 ; 44 : 1908-1913.
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, et al.
Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer.
N Engl J Med. 2007 ; 356 (19) : 1944-56.
- De Crevoisier R., J. Bourhis, C. Dommenege, P. Wibault et al.
Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients
J Clin Oncol. 1998 ; 16 : 3556-62.
- Evrard S, Guillemin F, Dauplat J
Chirurgie oncologique, Concepts et techniques,.
John Libbey Eurotext, Paris, 2006
- Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM, Jordan RC et al.
Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline.
J Clin Oncol. 2018 ; 36 : 3152-61.
- Ford SE, Brandwein-Gensler M, Carroll WR, Rosenthal EL, Magnuson JS.
Transoral robotic versus open surgical approaches to oropharyngeal squamous cell carcinoma by human papillomavirus status.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 ; 151 (4) : 606-611.
- Garden AS, Fuller CD, Rosenthal DI et al.
Radiation therapy (with or without neck surgery) for phenotypic human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer.
Cancer. 2016 ; 122 : 1702-1707.
- Gangwani K, Shetty L, Seshagiri R, Kulkarni D.
Comparison of TORS with Conventional Surgery for Oropharyngeal Carcinomas in T1-T4 Lesions.
AnnMaxillofac Surg. 2019 ; 9 : 387-392
- Garnaes E, Kiss K, Andersen L, Therkildsen MH et al.
A high and increasing HPV prevalence in tonsillar cancers in Eastern Denmark, 2000-2010: the largest registry-based study to date.
Int J Cancer. 2015 ; 136 : 2196-203.
- Garrel R, Poissonnet G, Moyà Plana A, Fakhry Net al.
Equivalence Randomized Trial to Compare Treatment on the Basis of Sentinel Node Biopsy Versus Neck Node Dissection in Operable T1-T2N0 Oral and Oropharyngeal Cancer.
J Clin Oncol. 2020 ; 38 : 4010-4018.
- Genden EM, Desai S, Sung CK.
Transoral robotic surgery for the management of head and neck cancer: a preliminary experience.
Head Neck. 2009 ; 31 : 283

- Gillison ML, Shah KV.
Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma : mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers.
Curr Opin Oncol. 2001 ; 13 (3) : 183-188.
- Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A et al.
Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial.
Lancet. 2019 ; 393 : 40-50.
- Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R et al
Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2013 ; 14 : 257-64.
- Haddad A, Peiffert D, Lapeyre M, Harter V.
A case-control study of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx treated with pulsed-dose-rate brachytherapy.
Brachytherapy. 2014 ; 13 : 597-602.
- Hammoudi K, Pinlong E, Kim S, Bakhos D et al.
Transoral roboticsurgery versus conventional surgery in treatment for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract.
Head Neck. 2015 ; 37 (9) : 1304-9.
- Huang SH, O'Sullivan B, Xu W, Zhao H, et al.
Temporal nodal regression and regional control after primary radiation therapy for N2-N3 head-and-neck cancer stratified by HPV status.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 ; 87 : 1078-85.
- Huang SH, O' Sullivan B.
Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer.
Curr Treat Options Oncol. 2017 ; 18 (7) : 40.
- Huang SH, O'Sullivan B, Su J, Bartlett E et al.
Prognostic importance of radiologic extranodal extension in HPV-positive oropharyngeal carcinoma and its potential role in refining TNM-8 cN-classification. 2019
Radiother Oncol. 2020 ; 144 : 13-22
- Janot F, De Raucourt D, Benhamou E, et al.
Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma.
J Clin Oncol. 2008 ; 26 (34) : 5518-5523.
- Lapeyre M, Loos G, Biau J.
Delineation for oral cavity and oropharyngeal cancers.
Cancer Radiother. 2013 ; 17 : 493-7.
- Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A et al;
De-ESCALaTE HPV Trial Group. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial.
Lancet. 2019 ; 393 : 51-60.
- Mehanna, H., Taberna, M., von Buchwald, C., et al.
HNCIG-EPIC group (2023).
Prognostic implications of p16 and HPV discordance in oropharyngeal cancer (HNCIG-EPIC-OPC) : a multicentre, multinational, individual patient data analysis.
The Lancet Oncology. 2023 ; 24 (3) : 239-251.
- Mirghani H, Amen F, Moreau F et al.
Human papilloma virus testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: what the clinician should know.
Oral Oncol. 2014 ; 50 : 1-9
- Mirghani H, Leroy C, Chekourry Y, Casiraghi O et al.
Smoking impact on HPV driven head and neck cancer's oncological outcomes?
Oral Oncol. 2018 ; 82 : 131-137.
- Mirghani H, Bellera C, Delaie J, Dolivet G et al.
Prevalence and characteristics of HPV-driven oropharyngeal cancer in France.
Cancer Epidemiol. 2019 ; 61 : 89-94.
- Nauta IH, Rietbergen MM, van Bokhoven AAJD, Bloemena E, et al.
Evaluation of the eighth TNM classification on p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands and the importance of additional HPV DNA testing.
Ann Oncol. 2018 ; 29 (5) : 1273-1279.
- Nichols AC, Theurer J, Prisman E, Read N et al.
Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial.
Lancet Oncol. 2019 ; 20 : 1349-1359.
- O'Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS et al.
Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study.
Lancet Oncol. 2016 ; 17 : 440-451.

- Patel, Jaimin J et al.
Impact of PD-L1 expression and human papillomavirus status in anti-PD1/PDL1 immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma- Systematic review and meta-analysis.
Head & neck. 2020 ; 42 (4) : 774-786.
- Peiffert D, Coche-Dequéant B, Lapeyre M, Renard S.
Brachytherapy for head and neck cancers.
Cancer Radiother. 2018 ; 22 : 359-366.
- Portmann Y, Guerrier Y.
Traité de technique chirurgicale ORL et cervico-faciale, Pharynx et larynx, tome 3
Masson, Paris 1987
- Prigge ES, Arbyn M, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M.
Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis.
Int J Cancer. 2017 ; 140 (5) : 1186-1198.
- Bilan préthérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS Texte long
référentiel de la SFORL, mai 2013.
- Bilan préthérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS Texte Court
Référentiel de la SFORL, mai 2013
- Ren J, Tian J, Yuan Y, Dong D et al.
Magnetic resonance imaging based radiomics signature for the preoperative discrimination of stage I-II and III-IV head and neck squamous cell carcinoma.
Eur J Radiol. 2018 ; 106 : 1-6.
- Rietbergen MM, Snijders PJ, Beekzada D, Braakhuis BJ, et al.
Molecular characterization of p16-immunopositive but HPV DNA-negative oropharyngeal carcinomas.
Int J Cancer. 2014 ; 134 (10) : 2366-72.
- Schernberg, Antoine et al.
Prognostic factors in patients with soft palate squamous cell carcinoma.
Head & neck. 2019 ; 41 (5) : 1441-1449.
- Schilling C, Stoeckli SJ, Vigili MG, de Bree R et al.
Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer.
Head Neck. 2019 ; 41 : 2655-2664.
- Shamseddine, Achraf A et al.
Tumor Immunity and Immunotherapy for HPV-Related Cancers.
Cancer discovery. 2021 ; 11 (8) : 1896-1912.
- Vermorken JB.
Human Papillomavirus (HPV) : A Criterion for Therapeutic Decision in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck ? Recent Results.
Cancer Res. 2017 ; 206 : 137-147.

Carcinome épidermoïde des lèvres

Les icônes utilisées dans cette référence



Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de chapitre

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail national, pluridisciplinaire de professionnels de santé, avec l'appui méthodologique du Réseau Régional de Cancérologie du Grand Est (NEON), en tenant compte des autorisations de mise sur le marché des traitements disponibles et des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 16 juin 2023.

- L'anatomie particulière des lèvres, répondant à une zone de transition cutanéomuqueuse, correspond en fait à deux profils de cancers différents :
 - Ceux de la cavité buccale pour les cancers de la lèvre rouge,
 - Et ceux des cancers cutanés pour la lèvre rouge sèche et la lèvre blanche.
- Du fait de leur profil épidémiologique (favorisé par l'exposition solaire, notion de lésions précancéreuses type chéilite actinique) et évolutif, similaire aux tumeurs cutanées, les cancers de la lèvre rouge sèche ainsi que de la lèvre blanche répondent à la même classification TNM que les carcinomes cutanés. Les cancers de la lèvre rouge humide répondent, quant à eux, aux mêmes facteurs de risque (tabac et alcool) et à la même classification TNM que les cancers de la cavité buccale (Amin, 2017 ; Lydiatt, 2017). Si l'envahissement muqueux est majoritaire, il faut considérer la tumeur comme faisant partie de la cavité buccale (Caudell, 2022 : NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2022.)
- Le présent chapitre ne concerne que les cancers des lèvres rouges. Les cancers de la lèvre blanche relèvent des référentiels de dermatologie (cancers cutanés).

1. Epidémiologie

- Les carcinomes épidermoïdes des lèvres se développent préférentiellement chez les hommes, de type caucasien, et âgés d'une soixantaine d'années.
- Ils sont généralement de bon pronostic par rapport aux autres cancers de la muqueuse des VADS, essentiellement du fait :
 - de leur diagnostic effectué fréquemment à un stade précoce (lésions souvent très visibles),
 - de leur caractère peu lymphophile,
 - et du risque métastatique faible (en dehors des lésions localement évoluées).
- La majorité des cancers sont localisées au niveau de la lèvre inférieure (Dougherty, 2017 ; Han, 2016 ; Biasoli, 2016 ; Casal, 2010 ; Dawn 2013).

2. Facteurs pronostiques

- Les facteurs pronostics indépendants retrouvés classiquement sont :
 - L'âge au diagnostic,
 - La localisation tumorale,
 - Le stade T et N.
- La localisation au niveau de la commissure labiale a été retrouvée comme facteur de mauvais pronostic, par rapport aux cancers localisés sur les lèvres supérieures et inférieures qui, eux, présentaient un pronostic similaire (Han, 2016 ; Pietersma, 2015) (NP2). Ces données doivent être analysées de façon prudente car la plupart des études incluent des cancers situés aussi bien sur la lèvre rouge que sur la lèvre blanche.
- L'anatomie particulière des lèvres, répondant à une zone de transition cutanéomuqueuse, correspond en fait à deux profils de cancers différents :
 - Ceux de la cavité buccale pour les cancers de la lèvre rouge humide,
 - Et ceux des cancers cutanés pour la lèvre rouge sèche et la lèvre blanche,Et donc à 2 classifications TNM différentes.

3. Classification TNM

Dans la huitième édition de la classification TNM de la cavité buccale (incluant la muqueuse de la lèvre) du comité mixte américain sur le cancer (AJCC) (2017), les tumeurs non épithéliales telles que celles du tissu lymphoïde, de la muqueuse, de l'os et du cartilage, le mélanome muqueux et le carcinome épidermoïde cutané de la lèvre rouge ne sont pas inclus.

Tumeur primitive (T) :

Tx	Tumeur primitive non évaluable
Tis	Carcinome In Situ
T1	Tumeur ≤ 2 cm, de profondeur d'invasion (PI) ≤ 5 mm
T2	Tumeur ≤ 2 cm, 5 mm < PI ≤ 10 mm ou 2 cm < tumeur ≤ 4 cm et PI ≤ 10 mm
T3	Tumeur > 4 cm ou toute tumeur avec 10 mm < PI
T4	
T4a	Maladie locale modérément avancée La tumeur envahit l'os cortical, le nerf alvéolaire inférieur, le plancher de la bouche ou la peau (du menton ou du nez).
T4b	Maladie locale très avancée La tumeur envahit l'espace masticateur, les plaques ptérygoïdiennes ou la base du crâne ou enveloppe l'artère carotide interne.

PI est la profondeur d'invasion et pas l'épaisseur de la tumeur.

Ganglions lymphatiques régionaux (N) :

Nx	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Pas d'adénopathie cervicale
N1	1 seule adénopathie < 3 cm ipsilatérale sans extension extra-ganglionnaire
N2	Métastases décrites comme :
N2a	1 seule adénopathie > 3 cm et < 6 cm ipsilatérale sans extension extra-ganglionnaire ; ou une seule adénopathie ipsilatérale > 3 cm mais < 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extra ganglionnaire
N2b	Plusieurs adénopathies < 6 cm ipsilatérales sans extension extra-ganglionnaire
N2c	Adénopathie(s) controlatérales ou bilatérales < 6 cm, sans extension extra-ganglionnaire
N3	Métastases décrites comme :
N3a	Adénopathie ≥ 6 cm sans extension extra ganglionnaire
N3b	Métastases dans un seul ou plusieurs ganglions lymphatiques avec extension* extra-ganglionnaire

* la présence d'une atteinte cutanée ou d'une invasion des muqueuses avec fixation profonde attachée au muscle sous-jacent ou aux structures adjacentes ou des signes cliniques d'une atteinte nerveuse est classée comme une extension extra-ganglionnaire.

Métastases à distance :

M0	Aucune métastase à distance
M1	Métastases à distance

Grade histologique :

Gx	Ne peut pas être évalué
G1	Bien différencié
G2	Modérément différencié
G3	Faiblement différencié

4. Moyens thérapeutiques

- La prise en charge dépendra de différents critères comme :
 - La présence ou non de facteurs de risque,
 - L'âge et l'état général du patient,
 - Le stade tumoral.
- Le choix du traitement se fait en fonction de deux objectifs :
 - Un objectif carcinologique,
 - Et un objectif de préservation d'une lèvre fonctionnelle (risque de microstomie ou d'incompétence labiale, possibilité de mise de prothèse dentaire, articulation de la parole, ouverture buccale, accès aux soins dentaires).

4.1. Traitement chirurgical

4.1.1. Traitement chirurgical des lèvres

- La chirurgie des lèvres peut se faire en première intention ou en rattrapage.
- En fonction de la taille de la lésion, elle peut se faire sous anesthésie locale, analgésie ou anesthésie générale.
- Le premier impératif à respecter est carcinologique, le second est fonctionnel et esthétique.
- En cas de tumeur infiltrante, l'exérèse doit être étendue au moins jusqu'au muscle orbiculaire et doit souvent être transfixiante afin de respecter des marges carcinologiquement satisfaisantes ([Chaput, 2017](#) ; [Petit, 2012](#)) (NP2).
- Dans les cas de patients immunodéprimés, multi-opérés au niveau des lèvres ou avec des tumeurs aux limites difficiles à évaluer macroscopiquement, la technique de Mohs ou de Slow-Mohs peut être proposée ([Moehrle, 2007](#) ; [Petit, 2012](#)) (NP2).
- En fonction de la taille et de la localisation de la perte de substance, la reconstruction peut se faire :
 - Par suture directe,
 - Greffe de peau totale,
 - Lambeaux locaux,
 - Lambeaux régionaux pédiculés
 - Ou lambeaux libres

([Chaput, 2017](#)).

- Lorsque la tumeur est superficielle et qu'elle ne concerne pas le vermillon, la résection peut-être non interruptrice. La perte de substance est alors refermée par suture directe ou couverte d'une greffe de peau totale.
- Lorsque la résection est transfixiante mais atteint moins d'un tiers de la lèvre, la fermeture peut en général être directe par une réparation en trois plans (cutané, musculaire et muqueux) avec un réalignement, si possible, de la jonction lèvre blanche-lèvre rouge.
- Lorsque la perte de substance est transfixiante et atteint plus d'un tiers de la lèvre, le recours à des lambeaux locaux est à privilégier.
- Enfin, lorsque la perte de substance dépasse la région labiale, le recours à un lambeau régional ou à distance (lambeau libre) est à discuter ([Chaput, 2017](#)) (avis d'experts).

4.1.2. Traitement chirurgical des aires ganglionnaires

- La prise en charge ganglionnaire des cancers des lèvres rouge humide répond aux mêmes règles et aux mêmes stratégies que pour les cancers de la cavité buccale (ganglion sentinelle, évidemment sélectif, évidemment radical et radical modifié).
- Le drainage lymphatique de la lèvre supérieure se fait vers les ganglions du pédicule facial puis vers les ganglions sous-mandibulaires et sous-digastriques.
- Le drainage lymphatique de la lèvre inférieure se fait vers la région sub-mentale puis sub-mandibulaire puis sous-digastrique.
- Le drainage lymphatique est bilatéral et se fait donc vers les groupes Ia, Ib et II, puis secondairement vers les groupes III puis IV (Malard, 2013 ; Wermker, 2015) (NP2).
- La plupart des études analysant l'envahissement ganglionnaire dans un contexte spécifiquement de cancer des lèvres incluent les cancers de lèvre rouge aussi bien que de lèvre blanche. Plusieurs études ont ainsi analysé de façon rétrospective le taux d'envahissement ganglionnaire en utilisant la technique du ganglion sentinelle pour des patients présentant un cancer de lèvre classé T1-T2N0 et retrouvaient un taux de métastases occultes situé entre 7 et 24% (Khalil, 2008 ; Sollamo, 2016 ; Bhandari, 2015 ; Takeda, 2013 ; Vanderlei, 2013) (NP2). La technique du ganglion sentinelle doit être privilégiée si elle est accessible pour les tumeurs T1 ou T2-N0.

4.2. Curiethérapie, radiothérapie et chimiothérapie

4.2.1. Curiethérapie

- La curiethérapie peut être proposée en première intention ou en alternative à la chirurgie pour les lésions T1 à T3. Le taux de contrôle local est supérieur à 90% pour les lésions T1 et T2. Sur des études rétrospectives non comparatives, les résultats sont similaires entre la curiethérapie et la chirurgie en termes de survie sans récurrence (Delannes, 2013 ; Peiffert, 2018) (NP4).
- En cas d'atteinte ganglionnaire, une curiethérapie peut être réalisée sur la lèvre et une radiothérapie adjuvante sur les aires ganglionnaires (Peiffert, 2018 ; Najim, 2013) (avis d'experts).
- Après la chirurgie, en cas de marges d'exérèse limites sur la pièce opératoire, l'irradiation adjuvante peut être réalisée en curiethérapie en l'absence de contre-indication.
- Les avantages de la curiethérapie sont :
 - Une bonne cicatrisation
 - L'absence de défaut tissulaire
 - La limitation des effets secondaires par un gradient de dose élevé qui diminue le volume de tissu sain traité par rapport à la radiothérapie externe.
- De plus, plus de 90 % des patients n'ont ni trouble fonctionnel ni trouble esthétique après curiethérapie (Mazeron, 2009) (NP4).
- L'intérêt de la curiethérapie comparativement à la radiothérapie externe est que le volume irradié est plus limité et plus précis. La principale limite de la curiethérapie de lèvre est le nombre limité de centres de curiethérapie en France. Les contre-indications à la curiethérapie sont les atteintes gingivales, osseuses ou nerveuses.

4.2.2. Radiothérapie

- Un traitement par radiothérapie exclusive peut être proposé en alternative à la chirurgie. Une étude rétrospective australienne analysant 93 patients traités par radiothérapie exclusive pour un carcinome de lèvre de stade T1N0 ou T2N0 a en effet retrouvé un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 90 % (Thanh Pham, 2015) (NP4).
- La radiothérapie peut également être proposée en traitement adjuvant sur le lit opératoire de lèvre en cas de marges limites en permettant un meilleur contrôle local (Najim, 2013) (NP4).
- Un traitement des aires ganglionnaires par radiothérapie peut être proposé en traitement adjuvant en cas d'atteinte ganglionnaire après curage cervical, par extension avec les indications de radiothérapie ganglionnaire pour les tumeurs de la cavité buccale.

4.2.3. Chimiothérapie

- Il n'y a pas d'étude spécifique sur la place de la chimiothérapie dans les carcinomes de lèvres.
- Les indications sont similaires à celle des carcinomes de la cavité buccale :
 - Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie adjuvante en cas de ganglion en rupture capsulaire
 - Tumeur non accessible à une chirurgie ou une curiethérapie
 - Patients métastatiques
- Les indications de chimiothérapie dans les cancers de lèvres sont identiques aux indications dans les cancers de la cavité buccale.



- La prise en charge chirurgicale des cancers des lèvres est le traitement de première intention et répond aux mêmes impératifs carcinologiques que pour la cavité buccale (grade A). La prise en charge ganglionnaire des cancers des lèvres rouges répond aux mêmes règles et aux mêmes stratégies que pour les cancers de la cavité buccale (ganglion sentinelle, évidemment ganglionnaire sélectif, évidemment radical et radical modifié).
- La curiethérapie est une alternative à la chirurgie en traitement local exclusif des tumeurs de lèvre T1 à T3. La curiethérapie peut être réalisée en traitement adjuvant en cas de lit opératoire à risque de récurrence. En l'absence de contre-indication, elle doit être préférée à la radiothérapie externe sur les lèvres (avis d'experts).
- Une radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires est recommandée en cas d'atteinte ganglionnaire sur le curage cervical (grade A).
- Il n'est pas recommandé de réaliser de chimiothérapie concomitante à la curiethérapie (grade B).

5. Bibliographie

- Amin MB, Edge SB, Greene FL et al.
eds. AJCC Cancer Staging Manual.
8th Ed. New York : Springer ; 2017.
- Barbut, J., F. Tankéré, et I. Bernat.
2017. « Anatomie du nerf facial ».
- Bellavoir A.
Anatomie des lèvres. Configuration extérieure et dispositif musculaire.
In: Lévigat J, editor. Chirurgie des lèvres. Paris : Masson ; 1990. p.3-11
- Bhandari K, Wang DC, Li SC, et al.
Primary cN0 lip squamous cell carcinoma and elective neck dissection: Systematic review and meta-analysis.
Head Neck. 2015 ; 37 (9) : 1392-1400.
- Biasoli ÉR, Valente VB, Mantovan B, et al.
Lip Cancer: A Clinicopathological Study and Treatment Outcomes in a 25-Year Experience.
J Oral Maxillofac Surg. 2016 ; 74(7) : 1360-1367.
- Cabanas RM.
An approach for the treatment of penile carcinoma.
Cancer. 1977 ; 39 (2) : 456-466.
- Caix P.
Anatomie de la région labiale
Ann Chir Plast Esthet. 2002 ; 47(5) : 332-345.
- Casal D, Carmo L, Melancia T, Zagalo C, Cid O, Rosa-Santos J.
Lip cancer: a 5-year review in a tertiary referral centre.
J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010 ; 63 (12) : 2040-2045.
- Caudell JJ, Gillison ML, Maghami E, Spencer S, Pfister DG, et al.
NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2022.
J Natl Compr Canc Netw. 2022 ; 20 (3) : 224-234.
- Chaput B, Meresse T, de Bonnecaze G, Eburey H, et al.
Chirurgie réparatrice des lèvres.
EMC - Techniques chirurgicales – Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique. 2017 ; 13 :1-17 [Article 45-55].
- Dang, N. Pham, L. Devoize, B. Magnin, R. Dallel, et I. Barthélémy.
Séquelles neurosensorielles post-traumatiques
EMC Chirurgie orale et maxillofaciale, 2017.
- Dawn A, Lawrence N.
Significant differences in nonmelanoma skin cancers of the upper and lower lip.

- Delannes M, Rio E, Mirabel X, Brun T, Ducassou A, David I.
Curiethérapie des carcinomes cutanés et de la lèvre.
Radiologue du cancer. 2013 ; 17 (2) : 136-139.
- Dougherty W, Givi B, Jameson MJ; Education Committee of the American Head and Neck Society.
AHNS Series - Do you know your guidelines?
Lip cancer. Head Neck. 2017 ; 39 : 1505-1509.
- Han AY, Kuan EC, Mallen-St Clair J et al.
Epidemiology of Squamous Cell Carcinoma of the Lip in the United States: A Population-Based Cohort Analysis.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 ; 142 : 1216-1223.
- Khalil HH, Elaffandi AH, Afifi A, Alsayed Y, et al.
Sentinel lymph node biopsy (SLNB) in management of N0 stage T1-T2 lip cancer as a "same day" procedure.
Oral Oncol. 2008 ; 44 (6) : 608-12.
- Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, et al.
Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual.
CA Cancer J Clin. 2017 ; 67 : 122-137.
- Malard O, Michel G, Espitalier F.
Chirurgie des tumeurs des lèvres ».
Technique chirurgicale – tête et cou. 2013 ; 46-228.
- Mazeron JJ, Ardiet JM, Haie-Méder C, Kovács G, et al.
GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas
Radiother Oncol. 2009 ; 91 : 150-6.
- Meresse, T., J.-P. Chavoïn, et J.-L. Grolleau.
2010. « Chirurgie réparatrice des lèvres ».
EMC - Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Volume 23, Issue 3, Pages 1-16
- Moehrl M, Breuninger H, Taieb A, de Mascarel A et al.
3D Histology: a protocol of micrographic surgery well fitted for French dermatologists and pathologists.
Ann Pathol 2007 ; 27 : 163-71.
- Najim M, Cross S, Gebiski V, Palme CE.,
Early-stage squamous cell carcinoma of the lip: The Australian experience and the benefits of radiotherapy in improving outcome in high-risk patients after resection,
Head Neck. 2013 ; 35 : 1426-30.
- Peiffert D, Coche-Dequéant B, Lapeyre M, Renard S
Curiethérapie des cancers de la tête et du cou : synthèse des recommandations européennes et principales indications.
Cancer Radiother. 2018 ; 22 : 359-366.
- Petit F, Betcher KE, Petit T.
Mohs micrographic surgery: why ?Why not.
Ann Chirurgie Plast Esth. 2012 ; 57 : 164-68.
- Pietersma NS, de Bock GH, de Visscher JG, Roodenburg JLet al.
No evidence for a survival difference between upper and lower lip squamous cell carcinoma.
Int J Oral Maxillofac Surg. 2015 ; 44 : 549-54.
- Quémard-Barrali, G., F. Floret, B. Kantelip, Z. Boulahdour, et al.
Le ganglion sentinelle dans les cancers de la cavité orale : impact clinique et apport de l'imagerie hybride ».
Médecine Nucléaire 2012 ; 36 : 257-67.
- Ricbourg, B.
2002. « [Blood supply of the lips] ».
Annales De Chirurgie Plastique Et Esthetique 47 (5): 346-56.
- Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al.
Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 ; 128(7) : 751-758.
- Sollamo EM, Ilmonen SK, Virolainen MS, Suominen SH.
Sentinel lymph node biopsy in cN0 squamous cell carcinoma of the lip: A retrospective study.
Head Neck. 2016 ; 38 Suppl 1 : E1375-80.
- Takeda A, Akimoto M, Nemoto M, Kounoike N et al.
Preoperative risk factors of lymph node metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma.
J Plast Surg Hand Surg. 2013 ; 47(3) : 204-8.
- Thanh Pham T., Cross S, Gebiski V, Veness MJ.
Squamous cell carcinoma of the lip in Australian patients: definitive radiotherapy is an efficacious option to surgery in select patient.
Dermatol Surg. 2015 ; 41 : 219-25.
- Vanderlei JP, Pereira-Filho FJ, da Cruz FA, de Mello FL et al.

Management of neck metastases in T2N0 lip squamous cell carcinoma.
Am J Otolaryngol. 2013 ; 34 : 103-6.

- Wermker K, Belok F, Schipmann S, Klein M, et al.
Prediction model for lymph node metastasis and recommendations for elective neck dissection in lip cancer.
J Craniomaxillofac Surg. 2015 ; 43 : 545-52

Carcinomes non résécables ou patients inopérables

Les icônes utilisées dans cette référence



Le texte à côté de cette icône est une conclusion



Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de chapitre



Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de paragraphe

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail national, pluridisciplinaire de professionnels de santé, avec l'appui méthodologique du Réseau Régional de Cancérologie du Grand Est (NEON), en tenant compte des autorisations de mise sur le marché des traitements disponibles et des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 16 juin 2023.

1. Introduction

- On prévoit chaque année plus de 500 000 nouveaux cas de carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (CEVADS) dans le monde.
- Diagnostiqués à un stade précoce (stade I ou II), ils peuvent être guéris par une intervention chirurgicale et/ou une radiothérapie. Les rechutes sont rares. Malheureusement, 65 à 75 % des patients atteints de CEVADS présentent une maladie localement avancée et sont principalement traités par radiothérapie et, dans certains cas, par une intervention chirurgicale. De nouvelles stratégies telles que la chimiothérapie d'induction ou la radiochimiothérapie pourraient améliorer la survie. Cependant, le taux de survie à 5 ans reste autour de 30 %. 60 % des sujets connaîtront une rechute loco-régionale ou à distance dans les deux ans suivant le traitement initial. En outre, environ 10 % des patients présentent des métastases à distance lors du diagnostic initial.
- Les CEVADS inopérables constituent donc une situation clinique courante et, bien que ce groupe de patients présente des caractéristiques de maladie très hétérogènes, il présente un pronostic sombre avec une survie médiane de 10 à 14 mois (Burness, 2019) et une qualité de vie relativement médiocre. La participation des patients atteints de CEVADS inopérables à des essais cliniques est donc prioritaire.
- Plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être utilisées en fonction du caractère d'inopérabilité, des traitements antérieurs reçus et de l'état général du patient (indice de performance et comorbidités). Pour les patients de plus de 75 ans, dépister la fragilité est un impératif majeur pour que l'évaluation gériatrique personnalisée (EGP) et les propositions des gériatres guidées par l'EGP puissent être mises en œuvre parallèlement à la prise en soins oncologique. Les soins de support restent une option possible chez les patients présentant des comorbidités sévères et un état général médiocre. Les patients sélectionnés peuvent également bénéficier d'une ré-irradiation (externe ou curiethérapie) et/ou d'une chirurgie de rattrapage (Janot, 2008) (NP1).

2. Opérabilité et résécabilité

2.1. Opérabilité

- L'opérabilité est définie par des critères propres au patient regroupant l'état nutritionnel, l'âge, l'état général et les comorbidités. Les comorbidités du patient ainsi que les résultats fonctionnels attendus en post-opératoire définissent la notion d'opérabilité qui complète celle de résécabilité. L'évaluation de l'opérabilité repose sur le bilan anesthésique pré-opératoire, le bilan nutritionnel et une consultation d'oncogériatrie pour les patients de plus de 70 ans. Cette notion d'opérabilité est peu abordée dans la littérature. Elle est très subjective et dépend en grande partie du type de la structure hospitalière qui va prendre en charge le patient.

2.2. Résécabilité

- Une tumeur est dite résécable si elle peut être traitée ou enlevée au moyen de la chirurgie. La résécabilité d'une tumeur pose problème s'il y a une atteinte de structures nobles mettant en jeu le pronostic vital du patient ou empêchant une exérèse carcinologiquement satisfaisante. La définition de la résécabilité est variable selon les équipes.
- Des tumeurs avec une extension locale importante et/ou une atteinte ganglionnaire sont considérées comme non résécables car la chirurgie ne peut assurer un taux de guérison élevé et nécessiterait une résection inacceptable pour le chirurgien ou le patient (Merlano, 2019) (NP4). La non-résécabilité recouvre donc à la fois l'impossibilité de technique de résection R0 et également, le risque fonctionnel jugé inacceptable au regard du pronostic oncologique attendu.
- Bien que les critères de non résécabilité soient largement débattus, le stade IVb, tel que défini par le manuel de stadification du Comité mixte américain sur le cancer (AJCC, 8^{ème} édition), est le critère le plus clair et le plus accepté pour la non-résécabilité (Nakahara, 2016 ; Fulcher, 2018) (NP4).

3. Traitement initial d'un cancer non résécable M0

3.1. Introduction

- Les stades avancés, III/IV, sont fréquents dans la pratique courante avec un taux d'incidence de 60 % habituellement rapporté (Seiwert, 2005) (NP4). Le pronostic est limité. Le meilleur traitement repose sur la chirurgie suivie de radiochimiothérapie (Bernier, 2004 ; Cooper, 2004) (NP1) avec un taux de survie globale à 5 ans de 50 %.
- En cas de tumeur non résécable, et en fonction de l'état général du patient, la radiochimiothérapie (RT-CT) est souvent préférée mais une chimiothérapie exclusive voire une chimiothérapie néo-adjuvante peuvent se discuter en RCP.

Les critères de décision reposent sur un compromis entre :

- l'intention de contrôle loco-régional et métastatique,
- l'état général du patient et ses comorbidités,
- le risque de complication immédiate liée à la maladie avec la notion de nécessité de réponse urgente (RU) du fait des symptômes entraînés par la maladie en place : dyspnée ; dysphagie ; risque vasculaire ; dénutrition, douleur, maladie rapidement évolutive,
- La vitesse d'évolution tumorale,
- la recherche de la meilleure qualité de vie, et le pronostic initial de la maladie.

3.1.1. Chimiothérapie première néo-adjuvante (avant la radiothérapie)

3.1.1.1. Définitions

- La chimiothérapie peut être proposée en premier traitement d'un CEVADS jugé non opérable dans des cas particuliers et après avis en RCP (patient en bon état général, carcinome rapidement évolutif, risque d'obstruction respiratoire, risque vasculaire). En cas de réponse satisfaisante, il y a alors possibilité de traitement loco-régional par radiothérapie ou radiochimiothérapie.

3.1.1.2. Protocoles de chimiothérapie

- Depuis plusieurs décennies, des travaux ont été menés pour essayer d'obtenir une efficacité thérapeutique identique avec un traitement conservateur essayant d'éviter la mutilation. Les travaux sur la préservation laryngée ont servi de modèle pour la prise en charge en première intention des CEVADS non opérables d'emblée.

3.1.1.2.1. Platine-5-FU

- A la réunion de l'American Society of Clinical Oncology de 1982, l'équipe du Wayne State Institute a rapporté son expérience de l'association cisplatine-5-fluorouracile, administrée chez des patients non traités (Decker, 1983) (NP2).

Il apparaissait que cette chimiothérapie, dite d'induction, générait des réponses cliniques importantes et que les patients ayant bien répondu à cette chimiothérapie s'étaient montrés bons répondeurs à la radiothérapie réalisée ensuite. Les travaux de recherche dans ce domaine ont ensuite visé à obtenir le taux de réponses majeures le plus élevé possible en utilisant des protocoles intensifiés, notamment par adjonction de taxanes.

3.1.1.2.2. TPF

- Une étude randomisée réalisée par l'EORTC comparait, chez 358 patients non prétraités et porteurs de tumeurs non-opérables,
 - une chimiothérapie d'induction comportant dans un bras, 4 cycles du protocole « PF » (cisplatine 100 mg/m² à J1 et 5-FU) (Clavel, 1994) (NP1),
 - et dans l'autre bras 4 cycles du protocole « TPF » (cisplatine 75 mg/m² à J1, docétaxel 75 mg/m² à J1 et 5-FU 750 mg/m² de J1 à J5), suivie dans les deux bras d'une radiothérapie.
- Le taux de réponse après chimiothérapie était de :
 - 54 % pour le protocole PF
 - et de 68 % pour le protocole TPF (p = 0,007)
 - et après l'ensemble du traitement radiochimiothérapique de 59 % et 72 % (p = 0,008), dont 20 % et 33 % de réponses complètes (p = 0,004) avec un bénéfice de 10 % en survie globale (p = 0,016) et sans progression (p = 0,006) dans le bras TPF (Vermorken, 2007) (NP1).

3.1.2. Radiochimiothérapie d'emblée pour un stade avancé

- Pour les tumeurs localement avancées inopérables, la radiochimiothérapie est le traitement de référence.
- En effet, la méta-analyse MACH-NC a montré que la radiochimiothérapie était supérieure en terme de survie globale à la radiothérapie seule (Pignon, 2000 ; 2009) (NP1). Cette méta-analyse, actualisée en 2009, regroupait 87 essais et 16 485 patients et comparait un traitement loco-régional, quel qu'il soit, au même traitement loco-régional associé à une chimiothérapie. Le gain absolu en survie à 5 ans de la chimiothérapie était de 4,5 % (HR = 0,88 ; p < 0,0001) quelle que soit la modalité de la chimiothérapie avec un gain absolu significatif pour la chimiothérapie concomitante en survie globale de 6,5 % à 5 ans (HR = 0,81 ; p < 0,0001). Ce bénéfice sur la survie était retrouvé que la radiothérapie soit exclusive ou post-opératoire et de fractionnement classique, hyperfractionné ou accéléré.
En cas de monochimiothérapie, le bénéfice était retrouvé avec les sels de platine. La molécule de référence est le cisplatine administré à la dose de 100 mg/m² à J1, J22 et J43.
- Pour les patients présentant une contre-indication au cisplatine (insuffisance rénale, déficit auditif, neuropathie et, dans une moindre mesure, insuffisance cardiaque en raison de l'hyperhydratation nécessaire lors de l'administration du cisplatine), l'association 5-FU-carboplatine, telle qu'étudiée par le GORTEC, est une option (Calais, 1999 ; Denis, 2004 ; Bourhis, 2012) (NP1). Dans les études de sous-groupes, relatives aux caractéristiques des malades, une seule variable montrait une différence significative : il existait une perte du bénéfice de la chimiothérapie concomitante à partir de 70 ans.
- Le traitement par radiothérapie externe nécessite de définir un volume cible en fonction de l'extension de la maladie, décrite lors de la panendoscopie (intérêt particulier des schémas), des données de l'imagerie et du stade tumoral. Les volumes cibles, la dose et le fractionnement, avec ou sans chimiothérapie concomitante, doivent être précisés avec une protection maximale des organes à risque (Lapeyre, 2016) (NP4).
Récemment, ont été publiées des recommandations de délinéation des volumes cibles tumoraux et ganglionnaires s'appuyant sur le concept géométrique, plus reproductible que le concept anatomique (Grégoire, 2018 ; Lee, 2018 ; Biau, 2019) (NP4).
- Les organes à risque principaux sont :
 - la moelle épinière,
 - les glandes parotides,
 - le tronc cérébral,
 - les voies optiques,
 - l'oreille interne,
 - le plexus brachial,
 - la mandibule,
 - les muscles de la déglutition,
 - le larynx(Boisselier, 2016 ; Graff, 2016 ; Guimas, 2016 ; Pointreau, 2016 ; Thariat, 2016) (NP4).
- La remise en état dentaire est indispensable avant traitement avec la mise en place d'une fluoroprophylaxie dentaire chez les patients dentés.
- La technique d'irradiation en trois dimensions doit être réalisée avec modulation d'intensité ou apparentée (RCMI (Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité) ou IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy), VMAT (Volumetric-Modulated Arc Therapy), tomothérapie) car elle permet de réduire la dose reçue par les organes à risque tout en irradiant correctement les volumes cibles (Lapeyre, 2011 ;

[Nutting, 2011](#)) (NP1).

Pour les tumeurs en place, en fractionnement conventionnel, les doses délivrées à la maladie macroscopique varient de 66 à 72 Gy et pour la maladie infraclinique de 50 à 63 Gy.

La technique peut être réalisée soit en 2 temps (radiothérapie séquentielle) ou avec complément de dose simultané (boost concomitant ou SIB). La dose par séance est classiquement de 2 à 2,12 Gy pour la maladie macroscopique. Des fractionnements plus faibles sont possibles sur la maladie infraclinique (1,6 à 1,8 Gy). Le traitement doit être effectué avec le moins d'arrêt possible à raison de cinq séances par semaine (temps total de traitement de 7 semaines) ([Lapeyre, 2016](#)) (NP4). Un troisième niveau de dose, intermédiaire, peut également être utilisé ([Chao, 2005](#) ; [Hansen, 2010](#) ; [Nutting, 2011](#)) (NP1) ([Eisbruch, 2010](#)) (NP4).

- Par ailleurs, la radiothérapie associée au cetuximab (thérapie ciblée anti-EGFR) a montré un gain en survie globale et en taux de contrôle loco-régional comparé à la radiothérapie seule dans un essai de phase III incluant 424 patients avec un CEVADS de stade III ou IV ([Bonner, 2006, 2010](#)) (NP1). En effet, avec un recul médian de 5 ans, la durée médiane de survie globale était de 49 mois dans le bras radiothérapie + cetuximab versus 29,3 mois dans le bras radiothérapie (HR = 0,73 ; p = 0,02). Le taux de survie globale à 5 ans était de 45,6 % avec cetuximab versus 36,4 % sans.

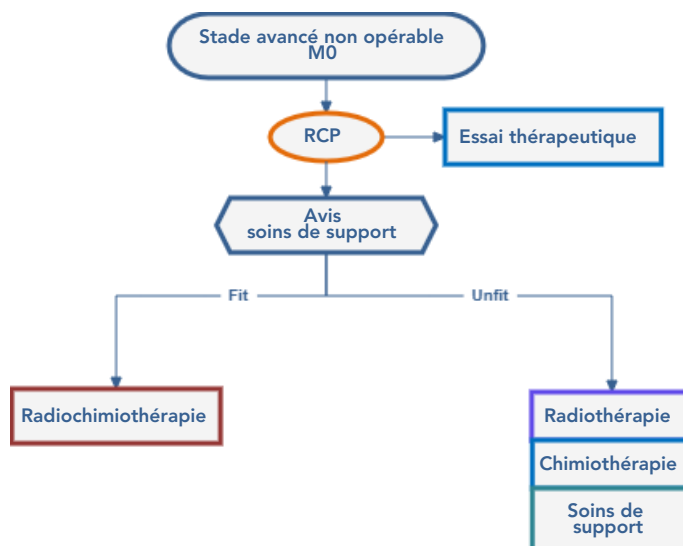
Le cetuximab constitue donc une alternative à la chimiothérapie concomitante par sels de platine en cas de contre-indication à celle-ci. Il est administré en dose de charge, une semaine avant la radiothérapie à la dose de 400 mg/m², puis de façon hebdomadaire à la dose de 250 mg/m² en concomitant à la radiothérapie.

- L'association radiothérapie + cisplatine + cetuximab a été comparée au traitement standard par radiothérapie + cisplatine dans l'essai RTOG 0522 incluant 891 patients avec un CEVADS de stade III ou IV ([Ang, 2014](#)) (NP1). L'ajout du cetuximab à la radiochimiothérapie n'améliorait pas l'efficacité du traitement : les taux de survie globale et survie sans progression à 3 ans étaient similaires entre les deux bras. Par contre, il majorait la toxicité avec un nombre plus élevé d'interruptions en cours de radiothérapie dans le bras avec cetuximab (26,9 % versus 15,1 %) et un taux plus important de mucites de grade 3-4 (43 % versus 33 % ; p = 0,002).
- Dans l'essai GORTEC 2007-01, la radiothérapie associée à du 5-FU-carboplatine et cetuximab a été comparée à l'association radiothérapie + cetuximab ([Tao, 2018](#)) (NP1). Dans cet essai ayant inclus 406 patients, il existait, à 3 ans, un bénéfice en faveur du bras radiothérapie + 5-FU-carboplatine + cetuximab en termes de survie sans progression (52,3 % versus 40,5 % ; HR = 0,73 ; p = 0,015) et de contrôle régional. Cependant, la combinaison n'apportait pas de bénéfice significatif en termes de survie globale ni de taux d'évolution métastatique. La tolérance était également moins bonne dans le bras avec cetuximab avec un taux plus élevé de mucites de grade 3-4 (73 % versus 61 % ; p = 0,014) et d'hospitalisation pour toxicité (42 % versus 22 % ; p < 0,001).
- La radiochimiothérapie avec cisplatine et radiothérapie-cetuximab ont été comparées dans deux essais de phase III chez des patients ayant un cancer de l'oropharynx lié à HPV. Dans les deux essais, le taux de survie globale était significativement meilleur avec le cisplatine avec une tolérance comparable ([Gillison, 2019](#) ; [Mehanna, 2019](#)) (NP1).
- Une autre option lorsque l'association à une chimiothérapie n'est pas possible est la radiothérapie hyperfractionnée car elle donne de meilleurs résultats que la radiothérapie normofractionnée excepté chez les personnes âgées ([Bourhis, 2012](#) ; [Lacas, 2017](#)) (NP1).
- Ainsi, la méta-analyse MARCH, actualisée en 2017, a analysé individuellement les données de 11423 patients inclus dans 33 essais comparant une radiothérapie avec un fractionnement conventionnel versus une radiothérapie avec fractionnement modifié (accélération, hyperfractionnement ou les deux) ([Lacas, 2017](#)) (NP1). Il existait un bénéfice significatif en termes de survie globale en faveur des modifications de fractionnement (HR = 0,94 ; p = 0,0033) se traduisant en un bénéfice absolu de 3,1 % à 5 ans. Ce bénéfice était surtout dû à l'hyperfractionnement avec un bénéfice absolu de 8,1 % à 5 ans dans ce sous-groupe (HR = 0,83).
La radiochimiothérapie a pu être comparée à la radiothérapie avec fractionnement modifié chez 986 patients inclus dans 5 essais. La radiothérapie avec fractionnement modifié était délétère sur la survie globale (HR = 1,22 ; p = 0,0098) avec une perte de chance absolue de 5,8 % à 5 ans.
- La radiochimiothérapie, quand elle est possible, doit par conséquent être préférée à la radiothérapie avec fractionnement modifié.



- Pour le traitement de première ligne d'un CEVADS non opérable, il est recommandé de réaliser une radiochimiothérapie par cisplatine J1-J22-J43 à la dose de 100 mg/m² (grade A).
- En cas de contre-indication au cisplatine, peuvent être proposés comme alternatives en association à la radiothérapie, le cetuximab ou le carboplatine-5-FU ou la modification du fractionnement de la radiothérapie (grade A).
- Pour les patients de plus de 70 ans, porteurs d'un CEVADS non opérable, il n'est pas recommandé de faire de radiochimiothérapie concomitante sauf pour des patients sélectionnés en excellent état général <75 ans) (grade A).

3.2. Arbre décisionnel



3.3. Chirurgie du résidu post-thérapeutique

Il n'y a pas de rationnel dans la littérature sur l'intérêt de la chirurgie du résidu tumoral après une phase thérapeutique néo-adjuvante.

3.3.1. Après chimiothérapie d'induction

- La chimiothérapie d'induction reste exceptionnelle et a pour objectif théorique de limiter le risque de chirurgie mutilante en améliorant la résécabilité tumorale, réduire le risque de marges chirurgicales envahies R1 ou R2, le taux de récidives locales et le risque de métastases à distance (Janoray, 2016) (NP1). Cependant, sur la base de principes généraux, la planification de l'exérèse chirurgicale carcinologique en chirurgie cervico-faciale devrait être déterminée par le stade tumoral initial de la tumeur avant chimiothérapie d'induction (Jacobs, 1993) (NP1). La stratégie de downstaging est, à l'heure actuelle, toujours à l'étude (Paccagnella, 1994 ; Sadighi, 2015 ; Sahu, 2015 ; Schmaltz, 2016) (NP1). **Cette stratégie est réservée à des essais cliniques et ne saurait être recommandée en l'état actuel des données disponibles.**



- Les exérèses chirurgicales sont discutées après réévaluation par imagerie (IRM et/ou TDM) avec pour but d'obtenir une résection R0.
- La planification de l'exérèse chirurgicale carcinologique en chirurgie cervico-faciale devrait être déterminée par le stade tumoral initial de la tumeur. Le volume initial de la tumeur sera également pris en compte pour le traitement adjuvant par radio(chimio)thérapie (grade C).

3.3.2. En rattrapage après radiochimiothérapie

- La chirurgie est parfois proposée en cas de récurrence résécable d'une tumeur initialement jugée non résécable et traitée, en première intention, par radiothérapie ou radiochimiothérapie. De nombreuses études sont disponibles sur la chirurgie en terrain irradié mais pas spécifiquement chez des patients inopérables d'emblée.
 - Dans une série de 238 patients "tout venant", donc pour la plupart initialement opérables, opérés en rattrapage, la survie à 5 ans est de 28% et le taux de complications de 44 %. Seules les comorbidités sont un facteur prédictif de la survie et du taux de complications (Locatello, 2021) (NP4).
 - Dans une méta-analyse portant sur 25 études, Lupato et al. ont montré que l'âge supérieur à 60 ans, le stade tumoral initial et le délai de la récurrence inférieur à un an sont les principaux éléments pronostiques (Lupato, 2022) (NP2).
- Il est donc d'autant plus délicat de proposer une chirurgie chez les patients initialement inopérables. Une information éclairée du patient est indispensable.

3.3.2.1. Rattrapage sur le T

- L'intervalle libre entre la fin du traitement de première ligne et la rechute, est le facteur majeur pour prédire le succès de la chirurgie de rattrapage. Chez 92 % des patients qui n'avaient pas d'intervalle libre sans maladie après le traitement initial ou ont développé une deuxième récurrence, le taux de survie globale à 3 ans était <20% (Zafereo, 2009) (NP4). Globalement, la probabilité de survie à 5 ans se situe entre 10 % et 40 % (Zenga, 2018) (NP4). Les résultats de cette étude indiquent que les bons candidats à la chirurgie de rattrapage sont les patients jeunes, avec un intervalle libre supérieur à un an sans maladie après avoir reçu un traitement définitif (Zenga, 2018) (NP4), avec de petites tumeurs récurrentes pour lesquelles il était possible d'obtenir des marges chirurgicales négatives et sans rechute ganglionnaire cervicale avancée.
- Dans les autres cas, les résultats fonctionnels de la chirurgie de rattrapage sont assez bons mais il n'y avait pas d'amélioration de la survie à long terme (Zafereo, 2009) (NP4).
- Pour les tumeurs non résécables au bilan initial, il n'y a pas de données dans la littérature pour recommander une prise en charge chirurgicale sauf cas particuliers.

- Il est recommandé de n'effectuer une chirurgie de rattrapage chez des patients initialement inopérables que dans certains cas exceptionnels de patients en bon état général qui ont eu un intervalle libre et une tumeur qui rechute sur un mode résécable (avis d'experts).
- Il est recommandé d'envisager des traitements alternatifs (traitements médicaux des cancers, ré-irradiation) pour les patients à haut risque (avis d'experts).

3.3.2.2. Rattrapage ganglionnaire

- Il a été rapporté un taux de complications de près de 30 % après curage radical modifié en situation post-radique, celles-ci étant dominées par les infections du site opératoire et les troubles de cicatrisation (15 % et 6 % respectivement), mais également des complications plus graves avec 5 % des patients ayant présenté une hémorragie, 5 % une pneumopathie, 5 % une lymphorrhée cervicale et 1 % une rupture carotidienne (Van Den Bovenkamp, 2017) (NP4).
- De plus, d'après les auteurs, le taux de complications est directement lié à l'extension du curage cervical, avec un taux atteignant 46 % si le curage comprenait cinq aires ganglionnaires ou plus. La réalisation d'un curage majore la morbidité de la procédure d'exérèse tumorale, laquelle est déjà importante en situation post-radique.

- Il n'y a pas de données dans la littérature sur la place du curage de rattrapage dans la prise en charge d'une tumeur d'emblée inopérable. La discussion de l'intérêt d'un curage, si le geste est estimé carcinologiquement satisfaisant, doit se discuter au cas par cas en RCP (avis d'experts).

3.3.2.3. Situation de récurrence tumorale en terrain irradié (T et N) avec un statut ganglionnaire cN0 lors du bilan pré-opératoire

- En situation de chirurgie de rattrapage pour un stade rN0, il n'y a pas de donnée de niveau de preuve suffisant pour recommander de faire ou de ne pas faire un curage ganglionnaire. En dehors d'un essai thérapeutique, la décision se fera au cas par cas (avis d'experts).

4. Bibliographie

- Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H et al.
An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer.
J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 92-8.
- Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF et al.
Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522.
J Clin Oncol. 2014 ; 32 : 2940-50.
- Argiris A, Heron DE, Smith RP, Kim S et al.
Induction docetaxel, cisplatin, and cetuximab followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer.
J Clin Oncol. 2010 ; 28 : 5294-300.
- Armand JP, Couteau C.
Chemotherapy in head and neck cancer.
Eur J Cancer. 1995 ; 31A (5) : 819-22.
- Basheeth N, O'Leary G, Sheahan P.
Pharyngocutaneous fistula after salvage laryngectomy: impact of interval between radiotherapy and surgery, and performance of bilateral neck dissection.
Head Neck. 2014 ; 36 : 580-4.
- Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F et al.
Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study.
J Clin Oncol. 2017 ; 35 : 1542-9.
- Bernier J, D'Amico C, Ozsahin M, Matuszewska K et al.
Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer.
N Engl J Med 2004 ; 350 : 1945-52.
- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al.
Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501).
Head Neck. 2005 ; 27 (10) : 843-850.
- Biau J, Lapeyre M, Troussier I, Budach W et al.
Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update.
Radiother Oncol. 2019 ; 134 : 1-9.
- Birkeland AC, Rosko AJ, Issa MR, Shuman AG et al.
Occult Nodal Disease Prevalence and Distribution in Recurrent Laryngeal Cancer Requiring Salvage Laryngectomy.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 ; 154 : 473-9.
- Boisselier P, Racadot S, Thariat J, Graff P et al.
Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancers. Dose constraint for spinal cord and brachial plexus.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 : 459-66.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N et al.
Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck.
N Engl J Med. 2006 ; 354 : 567-78.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB et al.
Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival.
Lancet Oncol. 2010 ; 11 : 21-8.
- Bourhis J, Rivera F, Mesia R, Awada A et al.
Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck.
J Clin Oncol. 2006 ; 24 : 2866-72.
- Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V et al.
Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial.
Lancet Oncol. 2012 ; 13 : 145-53.
- Brouwer J, de Bree R, Comans EFL, Akkarriou M et al.
Improved detection of recurrent laryngeal tumor after radiotherapy using (18)FDG-PET as initial method.
Radiother Oncol. 2008 ; 87 : 217-20.
- Burtner B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D et al.

Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study.

Lancet. 2019 ; 394 : 1915–28.

- Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C et al.
Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma.
J Natl Cancer Inst. 1999 ; 91 : 2081–6.
- Chao KSC, Apisarnthanarax S, Ozyigit G.
Practical Essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy.
Lippincott Williams & Wilkins ; 2005.
- Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, Cappelaere P et al.
Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group.
Ann Oncol. 1994 ; 5 : 521–6.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J et al.
Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck.
N Engl J Med. 2004 ; 350 : 1937–44.
- Dagan R, Morris CG, Kirwan JM, Werning JW et al.
Elective neck dissection during salvage surgery for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiotherapy with elective nodal irradiation.
Laryngoscope. 2010 ; 120 : 945–52.
- De Bree R, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR.
Advances in imaging in the work-up of head and neck cancer patients.
Oral Oncology. 2009 ; 45 : 930–5.
- De Bree R, Ljumanovic R, Hazewinkel MJ, Witte BI, Castelijns JA.
Radiologic extranodal spread and matted nodes: Important predictive factors for development of distant metastases in patients with high-risk head and neck cancer.
Head Neck. 2016 ; 38 Suppl 1 : E1452–E1458.
- Decker DA, Drelichman A, Jacobs J, Hoschner J et al.
Adjuvant chemotherapy with cis-diamminodichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-fluorouracil in Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck.
Cancer. 1983 ; 51 : 1353–5.
- Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M et al.
Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma.
J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 69–76.
- Duprez F, Berwouts D, De Neve W, Bonte K et al.
Distant metastases in head and neck cancer.
Head Neck. 2017 ; 39 : 1733–43.
- Egloff AM, Lee J-W, Langer CJ, Quon H et al.
Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and radiation in unresectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Eastern cooperative oncology group trial E3303.
Clin Cancer Res. 2014 ; 20 : 5041–51.
- Eisbruch A, Harris J, Garden AS, Chao CKS et al.
Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22).
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 ; 76 : 1333–8.
- Farrag TY, Lin FR, Cummings CW, et al.
Importance of routine evaluation of the thyroid gland prior to open partial laryngectomy.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 ; 132 (10) : 1047–1051.
- Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF et al.
Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study.
J Clin Oncol. 1992 ; 10 : 1245–51.
- Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH et al.
Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally

advanced larynx cancer.

J Clin Oncol. 2013 ; 31 : 845–52.

- Fulcher CD, Haigentz M, Ow TJ, Education Committee of the American Head and Neck Society (AHNS).
AHNS Series: Do you know your guidelines? Principles of treatment for locally advanced or unresectable head and neck squamous cell carcinoma.
Head Neck. 2018 ; 40 : 676–86.
- Genet D, Cupissol D, Calais G, Bontemps P et al.
Docetaxel plus 5-fluorouracil in locally recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II multicenter study.
Am J Clin Oncol. 2004 ; 27 : 472–6.
- Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MHA et al.
Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group.
J Clin Oncol. 2005 ; 23 : 3562–7.
- Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A et al.
Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial.
Lancet. 2019 ; 393 : 40–50.
- Graff P, Woisard V, Racadot S, Thariat J et al.
Head and neck intensity-modulated radiation therapy: Normal tissues dose constraints. Pharyngeal constrictor muscles and larynx.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 : 452–8.
- Grégoire V, Evans M, Le Q-T, Bourhis J et al.
Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines.
Radiother Oncol. 2018 ; 126 : 3–24.
- Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C et al.
Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study.
Ann Oncol. 2015 ; 26 : 1941–7.
- Guimas V, Thariat J, Graff-Cailleau P, Boisselier P et al.
Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer, dose constraint for normal tissue: Cochlea vestibular apparatus and brainstem.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 : 475–83.
- Haerle SK, Schmid DT, Ahmad N, Hany TF, Stoeckli SJ.
The value of (18)F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma.
Oral Oncol. 2011 ; 47 (7) : 653–659.
- Hansen EK, Roach M.
Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology.
New York, NY : Springer Science+Business Media, LLC ; 2010.
- Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, Virk SA et al.
Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy.
Eur J Surg Oncol. 2017 ; 43 : 42–51.
- Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, Groen HJM et al.
Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis.
Eur Radiol. 2017 ; 27 : 138–48.
- Hosni A, Huang SH, Xu W, Su J et al.
Distant Metastases Following Postoperative Intensity-Modulated Radiotherapy for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 ; 143 : 368–75.
- Isles MG, McConkey C, Mehanna HM.
A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy.
Clin Otolaryngol. 2008 ; 33 : 210–22.
- Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, Sridhar KS et al.
A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.
J Clin Oncol. 1992 ; 10 : 257–63.
- Jacobs JR, Ahmad K, Casiano R, Schuller DE et al.
Implications of positive surgical margins.
Laryngoscope. 1993 ; 103 (1 Pt 1) : 64–8.

- Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al.
Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, $\pm$ Docetaxel for Larynx Preservation.
J Natl Cancer Inst. 2016 ; 108.
- Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al.
Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma.
J Clin Oncol. 2008 ; 26 (34) : 5518-5523.
- Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, William WN et al.
Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase II prospective trial.
J Clin Oncol. 2010 1 ; 28 : 8–14.
- Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U.
Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck.
Am J Surg. 1987 ; 154 : 439–42.
- Kuperman DI, Auethavekiat V, Adkins DR, Nussenbaum B et al.
Squamous cell cancer of the head and neck with distant metastasis at presentation.
Head Neck. 2011 ; 33 : 714–8.
- Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q et al.
Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis.
Lancet Oncol. 2017 ; 18 : 1221–37.
- Lapeyre M, Toledano I, Bourry N, Bailly C et al.
Target volume delineation for head and neck cancer intensity-modulated radiotherapy.
Cancer Radiother. 2011 ; 15 : 466–72.
- Lapeyre M, Biau J, Racadot S, Moreira JF et al.
Radiotherapy for oral cavity cancers.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 Suppl : S116-125.
- Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Poh SS et al.
International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma.
Radiother Oncol. 2018 ; 126 : 25–36.
- Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M et al.
Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study.
J Clin Oncol. 2013 ; 31 : 853–9.
- León X, Pedemonte G, García J, López M.
Elective treatment of the neck for second primary tumors of the head and neck.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 ; 271 : 1187–90.
- León X, Quer M, Orús C, del Prado Venegas M, López M.
Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control.
Head Neck. 2000 ; 22 (7) : 680-686.
- Leto CJ, Sharbel D, Wang CW, Bone TM et al.
Workup of Suspected Chest Metastases on 18F-FDG-PET/CT in Head and Neck Cancer: Worth the Wait?
Ear Nose Throat J. 2019 ; 98 : 158–64.
- Liauw SL, Mancuso AA, Morris CG, Amdur RJ et al.
Definitive radiotherapy for head-and-neck cancer with radiographically positive retropharyngeal nodes: incomplete radiographic response does not necessarily indicate failure.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 ; 66 : 1017–21.
- Locatello LG, Mastricola R, Cortese S, Beulque E, Salleron J, Gallo O, Dolivet G.
Estimating the risks and benefits before salvage surgery for recurrent head and neck squamous cell carcinoma.
Eur J Surg Oncol. 2021 Jul ; 47 (7) : 1718-1726.
- Lupato V, Giacomarra V, Alfieri S, Fanetti G, Polesel J.
Prognostic factors in salvage surgery for recurrent head and neck cancer : A systematic review and meta-analysis.
Crit Rev Oncol Hematol. 2022 Jan ; 169 : 103550.
- Machtay M, Natwa M, Andrel J, Hyslop T et al.
Pretreatment FDG-PET standardized uptake value as a prognostic factor for outcome in head and neck cancer.
Head Neck. 2009 ; 31 : 195–201.
- Maeda M, Yamashita T, Matsunobu T, Araki K et al.
Outpatient oral chemotherapy with S-1 for unresectable or distant metastatic head and neck cancer.
Anticancer Res. 2013 ; 33 : 3285–9.
- Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A et al.
Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label

randomised controlled phase 3 trial.

Lancet. 2019 05 ; 393 (10166) : 51–60.

- Merlano MC, Denaro N, Galizia D, Garrone O.
How I treat squamous ENT cancer.
ESMO Open. 2019 ; 4 (Suppl 2) : e000542.
- Mesía R, Vázquez S, Grau JJ, García-Sáenz JA et al.
A Phase 2 Open Label, Single-Arm Trial to Evaluate the Combination of Cetuximab Plus Taxotere, Cisplatin, and 5-Fluorouracil as an Induction Regimen in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 1 ; 94 : 289–96.
- Mesurrolle B, Mignon F, Meingan P, Domenge C et al.
Head and neck cancer patients with pulmonary nodules: value and role of CT-guided transthoracic needle aspiration biopsies.
Head Neck. 2003 ; 25 : 889–94.
- Morimoto K, Demizu Y, Hashimoto N, Mima M et al.
Particle radiotherapy using protons or carbon ions for unresectable locally advanced head and neck cancers with skull base invasion.
Jpn J Clin Oncol. 2014 ; 44 : 428–34.
- Nakahara S, Takenaka Y, Ogawa K, Nishiike S et al.
Phase II study of docetaxel, cisplatin, and concurrent radiation followed by platinum-based adjuvant chemotherapy for technically unresectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma.
Int J Clin Oncol. 2016 ; 21 : 1030–7.
- Nishijima W, Takooda S, Tokita N, Takayama S et al.
Analyses of distant metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck and lesions above the clavicle at autopsy.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993 ; 119 : 65–8.
- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG et al.
Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial.
Lancet Oncol. 2011 ; 12 : 127–36.
- Ojiri H, Mendenhall WM, Stringer SP, Johnson PL et al.
Post-RT CT results as a predictive model for the necessity of planned post-RT neck dissection in patients with cervical metastatic disease from squamous cell carcinoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 1 ; 52 : 420–8.
- Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al.
Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo.
J Natl Cancer Inst. 1994 ; 86 (4) : 265–272.
- Paydarfar JA, Birkmeyer NJ.
Complications in head and neck surgery: a meta-analysis of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 ; 132 : 67–72.
- Peyrade F, Cupissol D, Geoffrois L, Rolland F et al.
Systemic treatment and medical management of metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: review of the literature and proposal for management changes.
Oral Oncol. 2013 ; 49 : 482–91.
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L.
Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer.
Lancet. 2000 ; 355 (9208) : 949–955.
- Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group.
Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients.
Radiother Oncol. 2009 ; 92 (1) : 4–14.
- Pointreau Y, Lizée T, Bensadoun R-J, Boisselier P et al.
Intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. Dose constraint for salivary gland and mandible.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 : 445–51.
- Prendes BL, Aubin-Pouliot A, Egbert N, Ryan WR.
Elective lymphadenectomy during salvage for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiation.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 ; 151 : 462–7.
- Rosko A, Birkeland A, Shuman A, Prince M et al.
Positron emission tomography-CT prediction of occult nodal metastasis in recurrent laryngeal cancer.
Head Neck. 2017 ; 39 : 980–7.
- Sadighi S, Keyhani A, Harirchi I, Garajei A et al.
Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Squamous Carcinoma of Oral Cavity: a Pilot Study.
Acta Med Iran. 2015 ; 53 : 380–6.
- Sahu P, Patil VM, Joshi A, Noronha V et al.

Neoadjuvant chemotherapy and surgical margin in technically unresectable buccal mucosa cancers.

Oral Oncol. 2015 ; 51 : e91-92.

- Sanabria A, Silver CE, Olsen KD, Medina JE et al.
Is elective neck dissection indicated during salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma?
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 ; 271 : 3111-9.
- Schmaltz H, Borel C, Ciftci S, Takeda-Raguin C et al.
Induction chemotherapy before surgery for unresectable head and neck cancer.
B-ENT. 2016 ; 12 : 29-32.
- Seiwert TY, Cohen EE.
State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer.
Br J Cancer. 2005 ; 92 (8) : 1341-1348.
- Silverman DA, Puram SV, Rocco JW, Old MO et al.
Salvage laryngectomy following organ-preservation therapy - An evidence-based review.
Oral Oncol. 2019 ; 88 : 137-44.
- Solares CA, Fritz MA, Esclamado RM.
Oncologic effectiveness of selective neck dissection in the N0 irradiated neck.
Head Neck. 2005 ; 27 : 415-20.
- Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N et al.
Phase I trial of combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) in patients with locally advanced or recurrent/metastatic head and neck cancer.
Ann Oncol. 2011 ; 22 : 175-80.
- Tahara M, Kiyota N, Mizusawa J, Nakamura K et al.
Phase II trial of chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin for unresectable locally advanced head and neck cancer (JCOG0706).
Cancer Sci. 2015 ; 106 : 726-33.
- Tao Y, Auferin A, Sire C, Martin L et al.
Improved Outcome by Adding Concurrent Chemotherapy to Cetuximab and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-01 Phase III Randomized Trial.
J Clin Oncol. 2018 ; JCO2017762518.
- Teknos TN, Gacula J, Agrawal A, Old MO et al.
A phase 1 trial of Vorinostat in combination with concurrent chemoradiation therapy in the treatment of advanced staged head and neck squamous cell carcinoma.
Invest New Drugs. 2019 ; 37 : 702-10.
- Temam S, Koka V, Mamelle G, Julieron M et al.
Treatment of the N0 neck during salvage surgery after radiotherapy of head and neck squamous cell carcinoma.
Head Neck. 2005 ; 27 : 653-8.
- Thariat J, Racadot S, Pointreau Y, Boisselier P et al.
Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancers: Dose effects on the ocular, orbital and eyelid structures.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 : 467-74.
- Van Den Bovenkamp K, Noordhuis MG, Oosting SF, van der Laan BF a. M et al.
Clinical outcome of salvage neck dissections in head and neck cancer in relation to initial treatment, extent of surgery and patient factors.
Clin Otolaryngol. 2017 ; 42 : 693-700.
- Van der Putten L, de Bree R, Kuik DJ, Rietveld DHF et al.
Salvage laryngectomy: oncological and functional outcome.
Oral Oncol. 2011 ; 47 : 296-301.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E et al.
Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer.
N Engl J Med. 2008 ; 359 : 1116-27.
- Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T et al.
Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer.
N Engl J Med. 2007 ; 357 : 1695-704.
- Weiss J, Gilbert J, Deal AM, Weissler M et al.
Induction chemotherapy with carboplatin, nab-paclitaxel and cetuximab for at least N2b nodal status or surgically unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck.
Oral Oncol. 2018 ; 84 : 46-51.
- Yao M, Smith RB, Graham MM, Hoffman HT et al.
The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 ; 63 : 991-9.

- Zafereo ME, Hanasono MM, Rosenthal DI, Sturgis EM et al.
The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx.
Cancer. 2009 ; 115 : 5723-33.
- Zenga J, Gross J, Fowler S, et al.
Salvage of recurrence after surgery and adjuvant therapy: A systematic review.
Am J Otolaryngol. 2018 ; 39 (2) : 223-227.

Carcinomes métastatiques

Les icônes utilisées dans cette référence



Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de paragraphe

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail national, pluridisciplinaire de professionnels de santé, avec l'appui méthodologique du Réseau Régional de Cancérologie du Grand Est (NEON), en tenant compte des autorisations de mise sur le marché des traitements disponibles et des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 16 juin 2023.

1. Introduction

- On prévoit chaque année plus de 500 000 nouveaux cas de carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (CEVADS) dans le monde. Diagnostiqués à un stade précoce (stade I ou II), ils peuvent être guéris par une intervention chirurgicale et/ou une radiothérapie. Les rechutes sont rares. Malheureusement, 10 % des patients présentent des métastases à distance lors du diagnostic initial.
- Les CEVADS métastatiques constituent donc une situation clinique courante et, bien que ce groupe de patients présente des caractéristiques de maladie très hétérogènes, il présente un pronostic sombre avec une survie médiane de 10 à 14 mois (Burtneess, 2019) et une qualité de vie relativement médiocre.
- La participation des patients atteints de CEVADS métastatiques à des essais cliniques est prioritaire.
- Plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être utilisées en fonction du nombre de métastases, des traitements antérieurs et de l'état général du patient (indice de performance et comorbidités). Les soins de support restent une option possible chez les patients présentant des comorbidités sévères et un état général médiocre.
- **Ce chapitre englobe les carcinomes métastatiques et les cancers en rechute post-radique inopérables.**

2. Traitement initial d'un cancer métastatique d'emblée

- Après confirmation diagnostique, le choix du traitement est décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire. L'historique de la mise en place des différents traitements systémiques va être exposé dans un premier temps. Nous établirons ensuite les possibilités thérapeutiques des patients oligométastatiques. Enfin, nous présenterons les diagrammes de prise en charge de la première ligne thérapeutique. En cas d'échappement ou de mauvaise tolérance au premier traitement mis en place, une deuxième ligne thérapeutique pourra être proposée.

2.1. Chimiothérapie

- Les traitements chimiothérapiques classiques des CEVADS incluent plusieurs médicaments tels que les composés du platine, le 5-Fluorouracile (5-FU), le méthotrexate. Des agents tels que les taxanes ont montré des résultats dans les études de phase II ([Genet, 2004](#)) (NP2). Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés dans les études de phase III ([Gibson, 2005](#)) (NP1).
- Le cisplatine est le médicament le plus largement utilisé pour le traitement des CEVADS métastatiques et est considéré comme le traitement standard dans cette indication.
- Le traitement par le cisplatine pour les CEVADS métastatiques a montré un taux de réponse objective médian en monothérapie de 28 % (extrêmes : 14–41 %) et un profil de toxicité bien défini ([Armand, 1995](#)) (NP1). La combinaison de cisplatine et de 5-FU a montré des taux de réponse plus élevés que le cisplatine seul, et plusieurs études de phase III ont été menées pour déterminer si cela se traduirait par une amélioration de la survie.
- Jacobs a comparé le cisplatine ou le 5-FU en monothérapie à l'association cisplatine + 5-FU chez 249 sujets atteints d'un cancer des CEVADS métastatiques. Les taux de réponse objective pour les trois bras étaient significativement différents (cisplatine 17 %, 5-FU 13 %, cisplatine + combinaison de 5-FU 32 %) ([Jacobs, 1992](#)) (NP1).
- Une étude de phase III ([Forastiere, 1992](#)) (NP1) a comparé cisplatine + 5-FU ou carboplatine + 5-FU au méthotrexate seul, chez 277 sujets présentant des CEVADS métastatiques. Bien que le taux de réponse global ait été significativement meilleur pour le groupe cisplatine + 5-FU (32 %, 21 % et 10 % respectivement), la durée médiane de la réponse et la durée de survie étaient similaires pour les trois groupes.
- De même, le groupe de l'EORTC a mené une étude de phase III chez 282 sujets atteints d'un cancer des CEVADS métastatiques comparant le cisplatine seul à la combinaison cisplatine + 5-FU et une troisième association (cisplatine + bléomycine + méthotrexate + vincristine) ([Clavel, 1994](#)) (NP1). Bien que le taux de réponse objective ait été significativement supérieur pour les bras combinés (31 % pour le cisplatine + 5-FU, 34 % pour le cisplatine + bléomycine + méthotrexate + vincristine versus 15 % pour le cisplatine seul), aucune différence significative en termes de survie globale n'a été observée entre les trois groupes de traitement (29 semaines).
- De même, l'association cisplatine + paclitaxel a été comparée à celle de cisplatine + 5-FU chez 194 patients porteurs de CEVADS métastatiques ([Gibson, 2005](#)) (NP1). Il n'y avait pas de différence significative en termes :
 - de taux de réponse (28 % et 22 %, respectivement),
 - de temps de survie médian (9 et 8 mois, respectivement),
 - ou de taux de survie à un an (30 % et 41 %, respectivement).
- Dans l'ensemble, tous les essais randomisés publiés suggèrent que le cisplatine et le 5-FU en association ont produit des taux de réponse supérieurs à ceux des agents uniques et de la plupart des autres combinaisons, mais avec des toxicités plus élevées.
- En ce qui concerne la survie globale (SG), l'association de cisplatine et de 5-FU a entraîné une amélioration légère mais indiscutable par rapport à la monothérapie, avec une médiane de 6 à 8 mois.
- Les schémas thérapeutiques contenant du carboplatine + 5-FU sont également fréquemment utilisés en raison de leur bon profil de tolérance (toxicité rénale, otologique, neurologique et gastro-intestinale inférieure à celle du cisplatine) ([Forastiere, 1992](#)) (NP1). Les taux de réponse et la survie ne sont pas statistiquement différents des schémas thérapeutiques à base de cisplatine ([Forastiere, 1992](#)) (NP1).

2.2. Inhibiteurs d'EGFR

- On a ensuite ajouté à ces associations de chimiothérapie une nouvelle classe thérapeutique : un inhibiteur d'EGFR, le cetuximab.
- Tout d'abord, l'étude de phase I/II EMR 62202-008 a examiné la tolérance du schéma posologique cisplatine ou carboplatine AUC 5 + 5-FU en association avec le cetuximab en tant que traitement de première intention du CEVADS métastatiques (Bourhis, 2006) (NP1). Le taux de réponse globale et le taux de réponse à la maladie étaient respectivement de 33,3 % et 59,3 % dans le groupe cisplatine, contre 38,5 % et 80,8 %. La durée de survie globale médiane était plus faible avec le carboplatine (8,5 versus 10,6 mois). Les résultats ont ainsi montré que des doses complètes de cisplatine ou de carboplatine et de 5-FU peuvent être associées à la dose recommandée de cetuximab avec une augmentation minimale de la toxicité et une amélioration prometteuse de l'efficacité.
- La combinaison chimiothérapie à base de platine, 5-FU et cetuximab a été confirmée par l'étude randomisée de 2008 de Vermoken et al. avec le schéma thérapeutique EXTREME (Vermoken, 2008) (NP1). Le cetuximab a été ajouté au platine-5-FU au cours des 6 cycles de traitement et a été poursuivi comme traitement de maintenance chez les patients répondeurs (Vermoken, 2008) (NP1). La survie globale (SG) et la médiane de survie sans progression ont ainsi été prolongées dans le groupe trithérapie, respectivement 10,1 mois contre 7,4 mois (HR : 0.80 ; IC95 [0.64 ; 0.99] ; (p = 0.04) et 5,6 contre 3,3 mois (HR : 0.54 ; p < 0,001). La survie sans progression (SSP) (5,8 mois) et la survie globale (SG) (10,6 mois) étaient légèrement meilleures chez les patients ayant reçu du cisplatine au lieu du carboplatine.
- Le schéma EXTREME est alors devenu le traitement de référence en première ligne des CEVADS métastatiques avec utilisation de carboplatine chez les patients ne pouvant pas prendre de cisplatine. Au cours des vingt dernières années, le schéma EXTREME a été la seule association capable d'améliorer la survie des patients atteints d'un CEVADS métastatique, par rapport à la chimiothérapie conventionnelle.
- En parallèle, l'association du cetuximab à un taxane a montré des signes intéressants d'efficacité anti-tumorale dans les essais de phase II (Argiris, 2010; Kies, 2010; Peyrade, 2013; Guigay, 2015) (NP1), et le docetaxel associé au cisplatine (75 mg/m² toutes les 3 semaines) s'est révélé plus facile à administrer par rapport au traitement conventionnel combinant le cisplatine et le 5-FU.
- Cela a conduit à la conception d'un nouveau schéma thérapeutique comprenant du cisplatine, du docetaxel et du cetuximab, appelé schéma thérapeutique TPEx (Docétaxel-Platine-Cetuximab). Ce schéma thérapeutique TPEx, de 4 cycles, suivi d'un traitement d'entretien par cetuximab toutes les deux semaines a été testé dans le cadre d'un essai de phase II du GORTEC (Guigay, 2015) (NP1) démontrant une très bonne efficacité de cette association pour le traitement de patients atteints d'un CEVADS métastatique. La toxicité était diminuée avec le soutien des facteurs de croissance granulocytaires. Ce schéma thérapeutique TPEx a montré un taux de réponse globale de 53,8 % et une SG médiane de 14 mois, ce qui est très prometteur par rapport au schéma EXTREME (taux de réponse de 36 % et SG médiane de 10,1 mois). La SG a atteint 16,7 mois chez les patients pouvant commencer le traitement d'entretien par le cetuximab.
- Ces considérations ont justifié une comparaison directe plus poussée dans le cadre d'une étude randomisée. Ce large essai randomisé a confirmé les bons résultats de survie et de taux de réponse obtenus avec TPEx, observés dans la phase II, malgré l'absence d'augmentation significative de SG comparé à EXTREME. La SG dans le bras EXTREME était plus élevée qu'attendue, conduisant à une diminution de la puissance de l'essai. La SG dans le bras TPEx était plus élevée que celle observée dans les essais randomisés précédents de combinaison de chimiothérapie ou d'immunothérapie.
Le TPEx comporte moins de cycles de chimiothérapie et est mieux toléré que l'EXTREME et peut donc constituer une autre option en première ligne de traitement des CEVADS métastatiques.

2.3. Immunothérapie

- Une nouvelle famille thérapeutique, les inhibiteurs du checkpoint programmed death 1 (PD-1), vient d'être autorisée par les agences européenne et américaine en première et en deuxième ligne dans le traitement des CEVADS récidivants non opérables et/ou métastatiques.
- Ce traitement vise à bloquer les interactions entre le programmed death ligand 1 (PD-L1, aussi appelé B7-H1 ou CD274) exprimé par les cellules tumorales et son récepteur PD-1 exprimé par les cellules immunitaires. L'interaction entre PD-1/PD-L1 entraîne en effet une réduction de l'activation des lymphocytes T CD4 et CD8 et une immunosuppression favorable au développement tumoral. Le blocage de cette interaction permet donc d'inhiber l'immunosuppression, permettant ainsi de d'arrêter la croissance tumorale.
- Les approches d'immunothérapie ont récemment démontré une efficacité clinique dans plus de vingt types de cancers, notamment le mélanome, le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), le carcinome à cellules rénales et les CEVADS.
- L'efficacité de cette classe thérapeutique est corrélée à l'expression du marqueur PD-L1 par le tissu tumoral et son microenvironnement. Ainsi dans le CEVADS, le « Combined positive score » (CPS) prenant en compte le marquage des deux contingents de cellules (tumorales et immunitaires) semble mieux corrélé à la réponse (Chow, 2016 ; Bauml, 2017).

2.3.1. Nivolumab

- En deuxième ligne, l'étude Checkmate 141 (Ferris, 2016), une étude randomisée de phase III a comparé le nivolumab à un traitement laissé au choix de l'investigateur parmi les traitements approuvés en deuxième ligne (docétaxel, méthotrexate, cétuximab) pour les patients présentant une progression tumorale dans les 6 mois après la dernière dose de sels de platine reçue dans le cadre d'une stratégie curative ou d'une récurrence locorégionale ou métastatique. La médiane de survie globale (SG) était significativement meilleure dans le groupe traité par nivolumab qu'avec le traitement standard, 7,5 contre 5,1 mois ($p=0,01$). Ce résultat a été retrouvé quelque soit le score d'expression PD-L1 bien qu'elle semble plus favorable lorsque l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales (score TPS) était supérieur ou égale à 1%.
- Depuis juin 2018, en France, le nivolumab est dorénavant remboursé pour les patients présentant une progression tumorale dans les 6 mois après la dernière dose de sels de platine reçue dans le cadre d'une stratégie curative ou d'une récurrence locorégionale ou métastatique sans notion de score d'expression PD-L1.

2.3.2. Pembrolizumab

- L'étude de phase III KEYNOTE-048 (Burtess, 2019) (NP1), a comparé le pembrolizumab seul ou combiné avec une chimiothérapie au traitement standard (EXTREME). Elle a permis pour les CEVADS récidivants inopérables et/ou métastatiques l'autorisation de mise sur le marché en première ligne du pembrolizumab en novembre 2020.
- Chez les patients présentant une tumeur ou des cellules environnantes exprimant PD-L1 ($CPS \geq 20$), la survie globale (SG) était significativement plus longue avec le pembrolizumab (14,9 mois) qu'avec le traitement standard (TS) (10,7 mois ; $HR = 0,61$; $p = 0,0007$), malgré un taux de réponses objectives (TRO) de 23,3% dans le groupe pembrolizumab, contre 36,1% pour le TS. La durée médiane de la réponse a été plus longue avec le pembrolizumab (20,9 mois) qu'avec le TS (4,5 mois). Les résultats favorisaient le pembrolizumab en élargissant la population aux patients présentant un $CPS \geq 1$, pour lesquels la survie globale (SG) était significativement plus longue (12,3 mois, contre 10,3 mois pour le TS) ($HR = 0,78$; $p = 0,0086$). La durée médiane de la réponse a été plus longue avec le pembrolizumab (20,9 mois) qu'avec la chimiothérapie standard (4,5 mois).
Dans la deuxième comparaison, la SG a été prolongée avec la combinaison pembrolizumab et chimiothérapie (13,0 mois) par rapport au TS (10,7 mois; $HR 0,77$; $p = 0,0034$).
La proposition du pembrolizumab en première ligne de traitement, seul ou en association, nécessite l'obtention d'un score $CPS \geq 1$. Dans le sous-groupe CPS négatif, il est craint que le pembrolizumab puisse être délétère (7,9 mois versus 11,3 mois de SG, $HR = 1,51$ (0,96-2,37)).

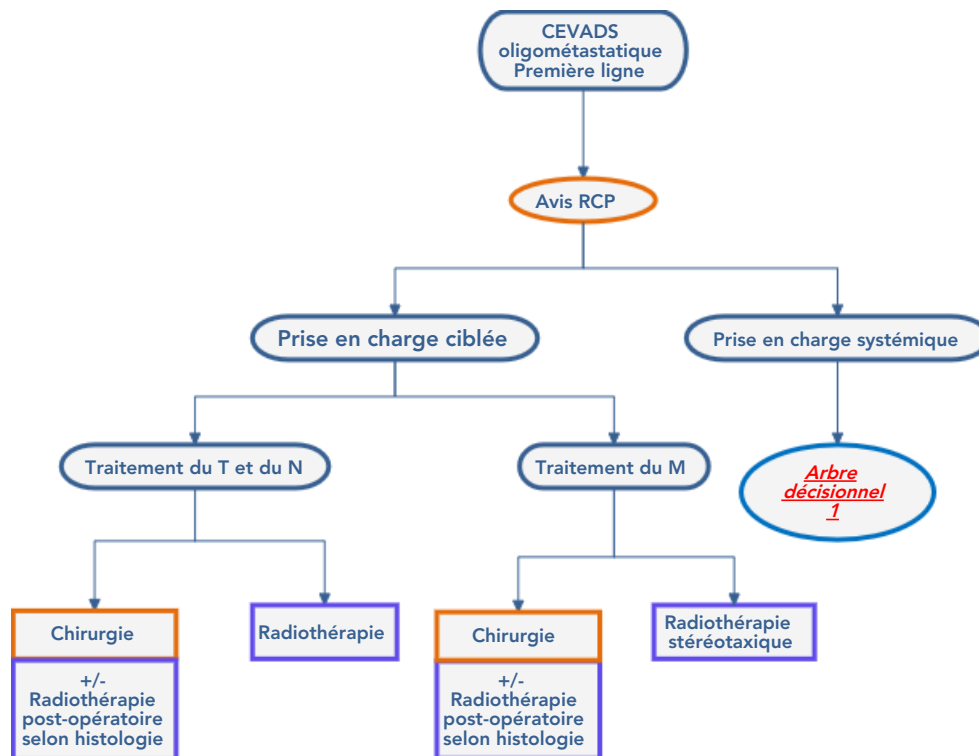


- En première ligne de traitement d'un CEVADS en rechute non résécable et/ou métastatique, il est recommandé de faire un score CPS de la tumeur (grade A).
- Si le score CPS de la tumeur est supérieur ou égal à 1, le traitement de référence est le pembrolizumab, seul ou en association avec une chimiothérapie à base de platine et du 5-FU (Grade B).
- Si le score est négatif, le traitement de référence est le protocole EXTREME (Grade B).

3. Cas particulier des patients oligométastatiques

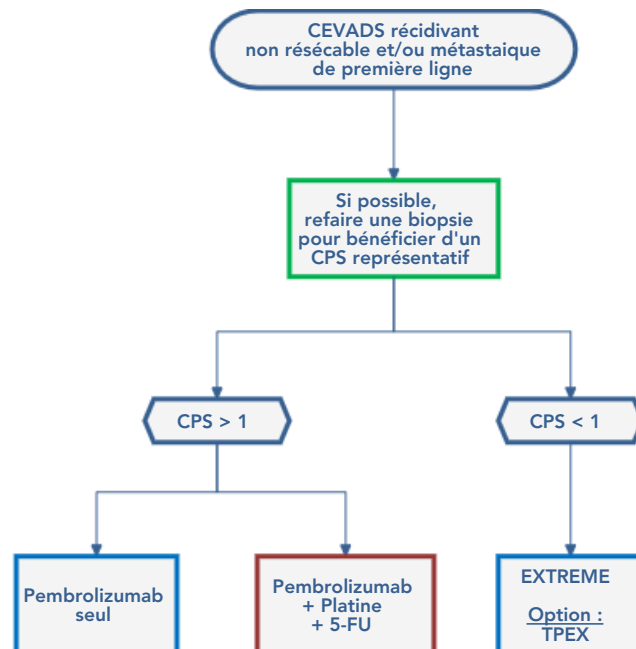
- Les patients présentant une maladie oligométastatique peuvent préempter à un traitement locorégional qui sera généralement fait en parallèle du traitement systémique.
- En effet, la ou les quelques métastases pourront être traitées par chirurgie ou radiothérapie (notamment radiothérapie stéréotaxique).

Proposition de prise en charge :



4. Arbres décisionnels

4.1. Stratégie thérapeutique de première ligne



Choix en fonction de :

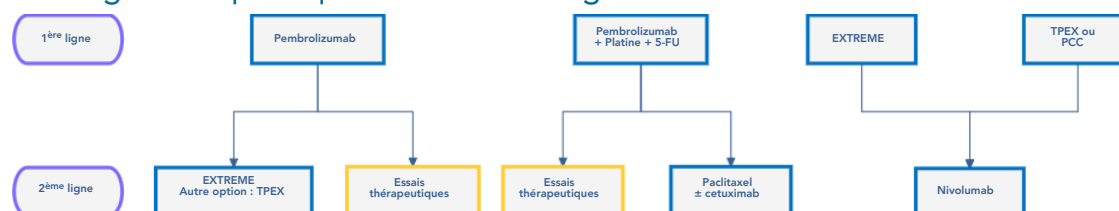
Critères liés à la tumeur :

- Evolution locorégionale / métastatique
- Enjeu des voies respiratoires
- Score CPS

Critères liés au patient :

- Âge
- Etat général
- Antécédent de prise de sels de platine récente

4.2. Stratégie thérapeutique de deuxième ligne



5. Bibliographie

- Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H et al.
An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer.
J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 92-8.
- Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF et al.
Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522.
J Clin Oncol. 2014 ; 32 : 2940-50.
- Argiris A, Heron DE, Smith RP, Kim S et al.
Induction docetaxel, cisplatin, and cetuximab followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer.
J Clin Oncol. 2010 ; 28 : 5294-300.
- Armand JP, Couteau C.
Chemotherapy in head and neck cancer.
Eur J Cancer. 1995 ; 31A (5) : 819-22.
- Basheeth N, O'Leary G, Sheahan P.
Pharyngocutaneous fistula after salvage laryngectomy: impact of interval between radiotherapy and surgery, and performance of bilateral neck dissection.
Head Neck. 2014 ; 36 : 580-4.
- Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F et al.
Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study.
J Clin Oncol. 2017 ; 35 : 1542-9.
- Biau J, Lapeyre M, Troussier I, Budach W et al.
Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update.
Radiother Oncol. 2019 ; 134 : 1-9.
- Birkeland AC, Rosko AJ, Issa MR, Shuman AG et al.
Occult Nodal Disease Prevalence and Distribution in Recurrent Laryngeal Cancer Requiring Salvage Laryngectomy.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 ; 154 : 473-9.
- Bishop JA, Ogawa T, Chang X, et al.
HPV analysis in distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma.
Am J Surg Pathol. 2012 ; 36 (1) : 142-148.
- Boisselier P, Racadot S, Thariat J, Graff P et al.
Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancers. Dose constraint for spinal cord and brachial plexus.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 : 459-66.
- Bonner JA, Harari PM, Giral J, Azarnia N et al.
Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck.
N Engl J Med. 2006 ; 354 : 567-78.
- Bonner JA, Harari PM, Giral J, Cohen RB et al.
Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival.
Lancet Oncol. 2010 ; 11 : 21-8.
- Bourhis J, Rivera F, Mesia R, Awada A et al.
Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck.
J Clin Oncol. 2006 ; 24 : 2866-72.
- Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V et al.
Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial.

Lancet Oncol. 2012 ;13 : 145–53.

- Brouwer J, de Bree R, Comans EFI, Akarriou M et al.
Improved detection of recurrent laryngeal tumor after radiotherapy using (18)FDG-PET as initial method.
Radiother Oncol. 2008 ; 87 : 217–20.
- Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D et al.
Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study.
Lancet. 2019 ; 394 : 1915–28.
- Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C et al.
Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma.
J Natl Cancer Inst. 1999 ; 91 : 2081–6.
- Chao KSC, Apisarnthanarax S, Ozyigit G.
Practical Essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy.
Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Chow LQM, Haddad R, Gupta S, et al.
Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma : Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort.
J Clin Oncol. 2016 ; 34 (32) : 3838–3845
- Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, Cappelaere P et al.
Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group.
Ann Oncol. 1994 ; 5 : 521–6.
- Dagan R, Morris CG, Kirwan JM, Werning JW et al.
Elective neck dissection during salvage surgery for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiotherapy with elective nodal irradiation.
Laryngoscope. 2010 ; 120 : 945–52.
- De Bree R, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR.
Advances in imaging in the work-up of head and neck cancer patients.
Oral Oncology. 2009 ; 45 : 930–5.
- De Bree R, Ljumanovic R, Hazewinkel MJ, Witte BI, Castelijns JA.
Radiologic extranodal spread and matted nodes: Important predictive factors for development of distant metastases in patients with high-risk head and neck cancer.
Head Neck. 2016 ; 38 Suppl 1 : E1452–E1458.
- Decker DA, Drelichman A, Jacobs J, Hoschner J et al.
Adjuvant chemotherapy with cis-diamminodichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-fluorouracil in Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck.
Cancer. 1983 ; 51 : 1353–5.
- Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M et al.
Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma.
J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 69–76.
- Duprez F, Berwouts D, De Neve W, Bonte K et al.
Distant metastases in head and neck cancer.
Head Neck. 2017 ; 39 : 1733–43.
- Egloff AM, Lee J-W, Langer CJ, Quon H et al.
Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and radiation in unresectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Eastern cooperative oncology group trial E3303.
Clin Cancer Res. 2014 ; 20 : 5041–51.
- Eisbruch A, Harris J, Garden AS, Chao CKS et al.
Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22).
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 ; 76 : 1333–8.
- Farrag TY, Lin FR, Cummings CW, et al.
Importance of routine evaluation of the thyroid gland prior to open partial laryngectomy.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 ; 132 (10) : 1047–1051.
- Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al.

- Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF et al.
Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study.
J Clin Oncol. 1992 ; 10 : 1245-51.
- Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH et al.
Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer.
J Clin Oncol. 2013 ; 31 : 845-52.
- Fulcher CD, Haigentz M, Ow TJ, Education Committee of the American Head and Neck Society (AHNS).
AHNS Series: Do you know your guidelines? Principles of treatment for locally advanced or unresectable head and neck squamous cell carcinoma.
Head Neck. 2018 ; 40 : 676-86.
- Genet D, Cupissol D, Calais G, Bontemps P et al.
Docetaxel plus 5-fluorouracil in locally recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II multicenter study.
Am J Clin Oncol. 2004 ; 27 : 472-6.
- Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MHA et al.
Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group.
J Clin Oncol. 2005 ; 23 : 3562-7.
- Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A et al.
Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial.
Lancet. 2019 ; 393 : 40-50.
- Graff P, Woisard V, Racadot S, Thariat J et al.
Head and neck intensity-modulated radiation therapy: Normal tissues dose constraints. Pharyngeal constrictor muscles and larynx.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 : 452-8.
- Grégoire V, Evans M, Le Q-T, Bourhis J et al.
Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines.
Radiother Oncol. 2018 ; 126 : 3-24.
- Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C et al.
Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study.
Ann Oncol. 2015 ; 26 : 1941-7.
- Guimas V, Thariat J, Graff-Cailleau P, Boisselier P et al.
Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer, dose constraint for normal tissue: Cochlea vestibular apparatus and brainstem.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 : 475-83.
- Haerle SK, Schmid DT, Ahmad N, Hany TF, Stoeckli SJ.
The value of (18)F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma.
Oral Oncol. 2011 ; 47 (7) : 653-659.
- Hansen EK, Roach M.
Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology.
New York, NY : Springer Science+Business Media, LLC; 2010.
- Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, Virk SA et al.
Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy.
Eur J Surg Oncol. 2017 ; 43 : 42-51.
- Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, Groen HJM et al.
Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis.
Eur Radiol. 2017 ; 27 : 138-48.
- Hosni A, Huang SH, Xu W, Su J et al.
Distant Metastases Following Postoperative Intensity-Modulated Radiotherapy for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 ; 143 : 368-75.
- Isles MG, McConkey C, Mehanna HM.

A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy.

Clin Otolaryngol. 2008 ; 33 : 210–22.

- Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, Sridhar KS et al.
A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.
J Clin Oncol. 1992 ; 10 : 257–63.
- Jacobs JR, Ahmad K, Casiano R, Schuller DE et al.
Implications of positive surgical margins.
Laryngoscope. 1993 ; 103 (1 Pt 1) : 64–8.
- Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al.
Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation.
J Natl Cancer Inst. 2016 ; 108.
- Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al.
Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma.
J Clin Oncol. 2008 ; 26 (34) : 5518–5523.
- Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, William WN et al.
Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase II prospective trial.
J Clin Oncol. 2010 1 ; 28 : 8–14.
- Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U.
Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck.
Am J Surg. 1987 ; 154 : 439–42.
- Kuperman DI, Auethavekiat V, Adkins DR, Nussenbaum B et al.
Squamous cell cancer of the head and neck with distant metastasis at presentation.
Head Neck. 2011 ; 33 : 714–8.
- Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q et al.
Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis.
Lancet Oncol. 2017 ; 18 : 1221–37.
- Lapeyre M, Biau J, Racadot S, Moreira JF et al.
Radiotherapy for oral cavity cancers.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 Suppl : S116–125.
- Lapeyre M, Toledano I, Bourry N, Bailly C et al.
Target volume delineation for head and neck cancer intensity-modulated radiotherapy.
Cancer Radiother. 2011 ; 15 : 466–72.
- Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Poh SS et al.
International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma.
Radiother Oncol. 2018 ; 126 : 25–36.
- Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M et al.
Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study.
J Clin Oncol. 2013 ; 31 : 853–9.
- León X, Pedemonte G, García J, López M.
Elective treatment of the neck for second primary tumors of the head and neck.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 ; 271 : 1187–90.
- León X, Quer M, Orús C, del Prado Venegas M, López M.
Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control.
Head Neck. 2000 ; 22 (7) : 680–686.
- Leto CJ, Sharbel D, Wang CW, Bone TM et al.
Workup of Suspected Chest Metastases on 18F-FDG-PET/CT in Head and Neck Cancer: Worth the Wait?
Ear Nose Throat J. 2019 ; 98 : 158–64.
- Liauw SL, Mancuso AA, Morris CG, Amdur RJ et al.
Definitive radiotherapy for head-and-neck cancer with radiographically positive retropharyngeal nodes: incomplete radiographic response does not necessarily indicate failure.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 ; 66 : 1017–21.
- Machtay M, Natwa M, Andre J, Hyslop T et al.
Pretreatment FDG-PET standardized uptake value as a prognostic factor for outcome in head and neck cancer.
Head Neck. 2009 ; 31 : 195–201.
- Maeda M, Yamashita T, Matsunobu T, Araki K et al.
Outpatient oral chemotherapy with S-1 for unresectable or distant metastatic head and neck cancer.

- Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A et al.
Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial.
Lancet. 2019 05 ; 393 (10166) : 51-60.
- Merlano MC, Denaro N, Galizia D, Garrone O.
How I treat squamous ENT cancer.
ESMO Open. 2019 ; 4 (Suppl 2) : e000542. Published 2019 Jul 16.
- Mesía R, Vázquez S, Grau JJ, García-Sáenz JA et al.
A Phase 2 Open Label, Single-Arm Trial to Evaluate the Combination of Cetuximab Plus Taxotere, Cisplatin, and 5-Fluorouracil as an Induction Regimen in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 1 ; 94 : 289-96.
- Mesurole B, Mignon F, Meingan P, Domenge C et al.
Head and neck cancer patients with pulmonary nodules: value and role of CT-guided transthoracic needle aspiration biopsies.
Head Neck. 2003 ; 25 : 889-94.
- Morimoto K, Demizu Y, Hashimoto N, Mima M et al.
Particle radiotherapy using protons or carbon ions for unresectable locally advanced head and neck cancers with skull base invasion.
Jpn J Clin Oncol. 2014 ; 44 : 428-34.
- Nakahara S, Takenaka Y, Ogawa K, Nishiike S et al.
Phase II study of docetaxel, cisplatin, and concurrent radiation followed by platinum-based adjuvant chemotherapy for technically unresectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma.
Int J Clin Oncol. 2016 ; 21 : 1030-7.
- Nishijima W, Takooda S, Tokita N, Takayama S et al.
Analyses of distant metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck and lesions above the clavicle at autopsy.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993 ; 119 : 65-8.
- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG et al.
Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial.
Lancet Oncol. 2011 ; 12 : 127-36.
- Ojiri H, Mendenhall WM, Stringer SP, Johnson PL et al.
Post-RT CT results as a predictive model for the necessity of planned post-RT neck dissection in patients with cervical metastatic disease from squamous cell carcinoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 ; 52 : 420-8.
- Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al.
Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo.
J Natl Cancer Inst. 1994 ; 86 (4) : 265-272.
- Pareek V, Sharma JN, Eng Y, et al.
Distinguishing head and neck cancer metastasis from second primary squamous lung cancer in the genomic era.
Journal of Clinical Oncology. 2016 ; 34 : 15_suppl, e17506-e17506
- Paydarfar JA, Birkmeyer NJ.
Complications in head and neck surgery: a meta-analysis of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 ; 132 : 67-72.
- Peyrade F, Cupissol D, Geoffrois L, Rolland F et al.
Systemic treatment and medical management of metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: review of the literature and proposal for management changes.
Oral Oncol. 2013 ; 49 : 482-91.
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L.
Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer.
Lancet. 2000 18 ; 355 : 949-55.
- Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group.
Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients.
Radiother Oncol. 2009 ; 92 (1) : 4-14.
- Pointreau Y, Lizée T, Bensadoun R-J, Boisselier P et al.
Intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. Dose constraint for salivary gland and mandible.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 : 445-51.
- Prendes BL, Aubin-Pouliot A, Egbert N, Ryan WR.
Elective lymphadenectomy during salvage for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiation.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 ; 151 : 462-7.

- Rosko A, Birkeland A, Shuman A, Prince M et al.
Positron emission tomography-CT prediction of occult nodal metastasis in recurrent laryngeal cancer.
Head Neck. 2017 ; 39 : 980–7.
- Sadighi S, Keyhani A, Harirchi I, Garajei A et al.
Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Squamous Carcinoma of Oral Cavity: a Pilot Study.
Acta Med Iran. 2015 ; 53 : 380–6.
- Sahu P, Patil VM, Joshi A, Noronha V et al.
Neoadjuvant chemotherapy and surgical margin in technically unresectable buccal mucosa cancers.
Oral Oncol. 2015 ; 51 : e91-92.
- Sanabria A, Silver CE, Olsen KD, Medina JE et al.
Is elective neck dissection indicated during salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma?
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 ; 271 : 3111–9.
- Schmaltz H, Borel C, Ciftci S, Takeda-Raguin C et al.
Induction chemotherapy before surgery for unresectable head and neck cancer.
B-ENT. 2016 ; 12 : 29–32.
- Silverman DA, Puram SV, Rocco JW, Old MO et al.
Salvage laryngectomy following organ-preservation therapy - An evidence-based review.
Oral Oncol. 2019 ; 88 : 137–44.
- Solares CA, Fritz MA, Esclamado RM.
Oncologic effectiveness of selective neck dissection in the N0 irradiated neck.
Head Neck. 2005 ; 27 : 415–20.
- Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N et al.
Phase I trial of combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) in patients with locally advanced or recurrent/metastatic head and neck cancer.
Ann Oncol. 2011 ; 22 : 175–80.
- Tahara M, Kiyota N, Mizusawa J, Nakamura K et al.
Phase II trial of chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin for unresectable locally advanced head and neck cancer (JCOG0706).
Cancer Sci. 2015 ; 106 : 726–33.
- Tao Y, Auperin A, Sire C, Martin L et al.
Improved Outcome by Adding Concurrent Chemotherapy to Cetuximab and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-01 Phase III Randomized Trial.
J Clin Oncol. 2018 ; JCO2017762518.
- Teknos TN, Grecula J, Agrawal A, Old MO et al.
A phase 1 trial of Vorinostat in combination with concurrent chemoradiation therapy in the treatment of advanced staged head and neck squamous cell carcinoma.
Invest New Drugs. 2019 ; 37 : 702–10.
- Temam S, Koka V, Mamelle G, Julieron M et al.
Treatment of the N0 neck during salvage surgery after radiotherapy of head and neck squamous cell carcinoma.
Head Neck. 2005 ; 27 : 653–8.
- Thariat J, Racadot S, Pointreau Y, Boisselier P et al.
Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancers: Dose effects on the ocular, orbital and eyelid structures.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 : 467–74.
- Vachani A, Nebozhyn M, Singhal S, et al.
A 10-gene classifier for distinguishing head and neck squamous cell carcinoma and lung squamous cell carcinoma.
Clin Cancer Res. 2007 ; 13 (10) : 2905-2915
- Van Den Bovenkamp K, Noordhuis MG, Oosting SF, van der Laan BF a. M et al.
Clinical outcome of salvage neck dissections in head and neck cancer in relation to initial treatment, extent of surgery and patient factors.
Clin Otolaryngol. 2017 ; 42 : 693–700.
- Van der Putten L, de Bree R, Kuik DJ, Rietveld DHF et al.
Salvage laryngectomy: oncological and functional outcome.
Oral Oncol. 2011 ; 47 : 296–301.
- Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T et al.
Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer.
N Engl J Med. 2007 ; 357 : 1695–704.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E et al.
Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer.
N Engl J Med. 2008 ; 359 : 1116–27.

- Weiss J, Gilbert J, Deal AM, Weissler M et al.
Induction chemotherapy with carboplatin, nab-paclitaxel and cetuximab for at least N2b nodal status or surgically unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck.
Oral Oncol. 2018 ; 84 : 46–51.
- Yao M, Smith RB, Graham MM, Hoffman HT et al.
The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 ; 63 : 991–9.
- Zafereo ME, Hanasono MM, Rosenthal DI, Sturgis EM et al.
The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx.
Cancer. 2009 ; 115 : 5723–33.
- Zenga J, Gross J, Fowler S, et al.
Salvage of recurrence after surgery and adjuvant therapy: A systematic review.
Am J Otolaryngol. 2018 ; 39 (2) : 223-227.

Carcinome épidermoïde de l'hypopharynx et de la paroi postérieure du pharynx

Les icônes utilisées dans cette référence



Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de chapitre



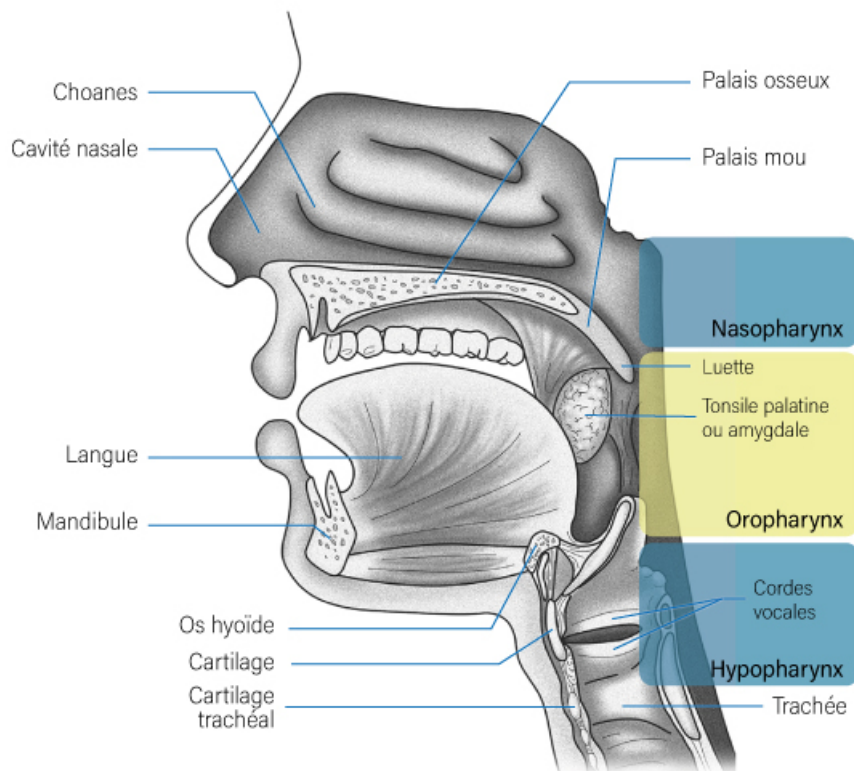
Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de paragraphe

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail national, pluridisciplinaire de professionnels de santé, avec l'appui méthodologique du Réseau Régional de Cancérologie du Grand Est (NEON), en tenant compte des autorisations de mise sur le marché des traitements disponibles et des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 16 juin 2023.

1. Introduction

1.1. Définitions anatomiques et classification TNM

- L'hypopharynx correspond à la partie du pharynx qui s'étend depuis un plan transversal passant par le bord supérieur de l'os hyoïde jusqu'à un plan transversal correspondant au bord inférieur du cartilage cricoïde. Anatomiquement, l'hypopharynx comprend, depuis le consensus de l'American Joint on Cancer Committee (AJCC) et de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) de 1997, trois sous-localisations :
 - Les sinus piriformes (droit et gauche),
 - La région rétro-cricoïdienne,
 - Et la paroi pharyngée latérale et postérieure.



- La très grande majorité des cancers de l'hypopharynx en France concernent les sinus piriformes (Vandenbrouck, 1987) (NP4). Le carrefour des trois replis, à la frontière entre le larynx et l'hypopharynx, et la bouche oesophagienne, à la frontière entre l'hypopharynx et l'œsophage cervical, ne sont pas définis comme des régions topographiques dans la classification ICD-O-3 et ne sont donc pas repris par les classifications AJCC et UICC.

- La 8^{ème} édition de la classification de l'American Joint Committee on Cancer staging system de 2017 n'a pas modifié la classification TNM sur la tumeur primitive hormis le T0 qui disparaît. En revanche, la classification des aires ganglionnaires a intégré la rupture capsulaire clinique et/ou radiologique (Lydiatt, 2017).

Tumeur primitive	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à une région de l'hypopharynx et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 4 cm de plus grande dimension, ou envahissant plus d'une région anatomique de l'hypopharynx ou débordant sur une région avoisinante, sans fixation de l'hémilarynx
T3	Tumeur > 4 cm dans sa plus grande dimension, ou fixation de l'hémilarynx, ou extension à l'œsophage
T4a	Tumeur envahissant les cartilages cricoïde ou thyroïde, l'os hyoïde, la glande thyroïde ou les tissus mous du compartiment central (comprenant les muscles sous-hyoïdiens pré-laryngés et la graisse sous-cutanée)
T4b	Tumeur envahissant les muscles pré-vertébraux, l'artère carotide, ou les structures médiastinales

Aires ganglionnaires	
Nx	Envahissement ganglionnaire non évaluable
N0	Absence d'adénopathie métastatique
N1	Adénopathie homolatérale unique < 3 cm
N2	Adénopathie unique homolatérale > 3 cm et ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extracapsulaire, ou adénopathies multiples homolatérales ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extracapsulaire, ou adénopathies bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extracapsulaire
N2a	Adénopathie unique homolatérale > 3 cm et ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extracapsulaire
N2b	Adénopathies multiples homolatérales ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extracapsulaire
N2c	Adénopathies bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extracapsulaire
N3	Adénopathie > 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extracapsulaire, ou adénopathie avec extension extracapsulaire
N3a	Adénopathie > 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extracapsulaire
N3b	Adénopathie avec extension extracapsulaire

1.2. Rationnel de décision thérapeutique général dans l'hypopharynx

- L'hypopharynx se situe entre l'oropharynx, le larynx et l'œsophage, dans le carrefour aéro-digestif. La question principale devant un cancer de l'hypopharynx est de savoir s'il va être possible de préserver un pharyngolarynx fonctionnel. Il est donc nécessaire d'évaluer les fonctions laryngo-pharyngo-oesophagiennes et sur les critères clinico-radiologiques éventuels imposant une chirurgie radicale d'emblée (Lefebvre, 2009) (NP1).
- L'évaluation fonctionnelle apprécie :
 - Les capacités de déglutition, de phonation,
 - Les capacités de protection des voies aériennes,
 - Les capacités respiratoires,
 - La présence d'une trachéotomie,
 - Une nutrition entérale initiale,
 - Et la mobilité laryngée cordale et aryénoïdienne.
- La fixation de l'hémilarynx, un critère de la classification TNM des cancers de l'hypopharynx, est définie consensuellement par l'association d'une fixité de la corde vocale et d'une fixité de l'aryénoïde (Brasnu, 1990) (NP4).

Devant une fixation de l'hémilarynx, l'intégrité du cartilage cricoïde ne peut alors pas être affirmée et toute chirurgie partielle est contre-indiquée. La lyse cartilagineuse est, au mieux, appréciée en tomodensitométrie en coupes fines avec fenêtres osseuses, sans et avec injection de produit de contraste, sans et avec manœuvre de Valsalva pour l'exploration hypopharyngée, notamment rétro-cricoïdienne.
- En cas d'atteinte de la paroi pharyngée postérieure, une IRM cervico-faciale peut être nécessaire pour apprécier le risque d'infiltration pré-vertébrale contre-indiquant une chirurgie carcinologique, et pour évaluer les aires ganglionnaires rétro-pharyngées.
- L'atteinte ganglionnaire est un argument décisionnel majeur dans le rationnel du traitement des cancers de l'hypopharynx.

Du fait de la grande lymphophilie des carcinomes hypopharyngés et du caractère tardivement symptomatique des cancers du sinus piriforme, l'envahissement ganglionnaire clinico-radiologique est très fréquent au diagnostic :

 - Groupes II, III, IV et V pour les tumeurs du sinus piriforme,
 - Groupes III, IV et VI bilatéraux pour les tumeurs rétro-cricoïdiennes,
 - Chaînes rétro-pharyngées et jugulo-carotidiennes bilatérales pour les tumeurs de la paroi postérieure.
- Cette fréquence d'envahissement ganglionnaire, associée au risque d'atteinte métastatique distante, justifie la réalisation facile d'un TEP-TDM lors de l'étape d'exploration diagnostique, et impose le traitement systématique des aires ganglionnaires.
- Les co-morbidités des patients liées à l'intoxication alcool-tabagique, l'âge et l'état général, sont également à prendre en compte dans le choix du traitement.



- Le bilan initial doit apprécier les critères de résécabilité de la tumeur et des adénopathies et les critères d'opérabilité du patient (avis d'experts).

2. Moyens thérapeutiques : spécificités des carcinomes de l'hypopharynx hors patients métastatiques

2.1. Pharyngolaryngectomies partielles

- Parmi les pharyngolaryngectomies partielles décrites, on distingue :
 - Les pharyngectomies latérales et postérieures,
 - Les pharyngolaryngectomies supra-glottiques,
 - Et les héli-pharyngolaryngectomies supra-cricoïdiennes.
 - La voie d'abord est une voie externe ou ouverte, par pharyngotomie latérale, ou une voie transorale.
- La faisabilité et les résultats carcinologiques des pharyngolaryngectomies partielles ont été démontrés pour des tumeurs de stade local limité T1-T2, dans un nombre réduit de séries rétrospectives comprenant un nombre limité de patients (Chevalier, 1997 ; Makeieff, 2004 ; Kania, 2005 ; Holsinger, 2006 ; Laccourreye, 2005 ; Lim, 2011 ; Park, 2012 ; Lorincz, 2015 ; Weiss, 2017 ; Mazerolle, 2018 ; Hung, 2018 ; Park, 2017) (NP4).
- Les pharyngolaryngectomies partielles ont plusieurs points communs :
 - La mobilité pré-opératoire du pharyngolarynx doit être conservée. La probabilité de radiothérapie ou radiochimiothérapie adjuvante, notamment en raison de l'envahissement ganglionnaire, est un facteur décisionnel important, du fait du risque de compromettre le résultat fonctionnel après chirurgie partielle. Les suites sont parfois complexes, notamment en raison des risques infectieux et respiratoires. Les emboles carcinomateuses sous-muqueuses à distance macroscopique de la tumeur sont fréquents (Eckel, 2001) (NP4).
 - Le contrôle local démontré est en général excellent dans des séries de patients très sélectionnés, mais avec un pronostic global défavorable lié au risque de récurrence métastatique, de seconde localisation et de maladie intercurrente.
 - Enfin, le niveau de preuve scientifique dans la littérature est limité à celui de séries rétrospectives hétérogènes aux nombres de patients réduits.



- Une pharyngolaryngectomie partielle est recommandée uniquement en cas de tumeur de classification T1 ou T2 à mobilité laryngée normale, résécable et opérable carcinologiquement et fonctionnellement, et ne nécessitant pas une pharyngolaryngectomie totale du fait des extensions locales (grade C).
- En cas de forte probabilité de radiothérapie post-opératoire, l'indication d'une pharyngolaryngectomie partielle doit être prudente, en évaluant au préalable le résultat fonctionnel prévisible (avis d'experts).

2.2. Pharyngolaryngectomies totales

- La chirurgie, dite radicale, des cancers de l'hypopharynx, correspond à la pharyngolaryngectomie totale et à la pharyngolaryngectomie totale circulaire.
- La chirurgie radicale des cancers de l'hypopharynx est indiquée chez un patient opérable lorsque la préservation pharyngolaryngée chirurgicale (pharyngolaryngectomie partielle) ou non chirurgicale (radiothérapie avec ou sans chimiothérapie) n'est pas réalisable en raison d'arguments carcinologiques ou fonctionnels ou en cas d'échec d'un protocole de préservation (Lefebvre, 2009). La question de la faisabilité d'une préservation laryngée non chirurgicale, chez les patients présentant une tumeur localement avancée avec extensions aux localisations ou aux tissus de voisinage, a été discutée dès les résultats de l'essai de phase III des Vétérans (Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, 1991) (NP1).
- Les arguments retenus d'extension locale posant indication à une chirurgie radicale d'emblée chez un patient opérable sont :
 - La lyse cartilagineuse cricoïdienne ou thyroïdienne,
 - La lyse de l'os hyoïde,
 - L'invasion des tissus mous extra-pharyngolaryngés,
 - L'atteinte de la musculature de la base de langue,
 - Et l'extension à l'œsophage cervical (atteinte de la bouche de l'œsophage).
- L'extension à la bouche de l'œsophage peut être une indication à la pharyngolaryngectomie totale. Cette extension doit aussi faire discuter une chimiothérapie de préservation laryngée, s'il n'y a pas de dysphagie, ou une radiochimiothérapie concomitante. L'état général du patient est un élément important pour poser l'indication thérapeutique.
- Ces patients présentant une tumeur T4a présentaient un taux supérieur de récurrence locale indiquant une laryngectomie de rattrapage, comparé aux autres stades, de 56 % versus 29 %, et une survie diminuée dans le bras radiothérapie, comparé au bras laryngectomie et radiothérapie adjuvante. Ces résultats ont amené à exclure ces patients des essais de préservation ultérieurs (Forastière, 2003) (NP1).
- D'autre part, la question de la préservabilité fonctionnelle du larynx, en cas de traitement par radiothérapie, chez un patient présentant un pharyngolarynx dysfonctionnel avant traitement, reste très discutée. Les indicateurs consensuels retenus de dysfonction laryngée sont :
 - La présence d'une trachéotomie,
 - Une dysphagie liée à la tumeur avec nutrition entérale exclusive,
 - Et la présence de pneumopathies récidivantes (particulièrement en cas d'insuffisance respiratoire chronique) (Lefebvre, 2009).
- L'inclusion de patients présentant l'un de ces critères dans un essai clinique de préservation laryngée n'est pas recommandée par un consensus international (Lefebvre, 2009) (avis d'experts). L'absence de niveau de preuve, en pratique clinique, de la faisabilité et des résultats de la préservation d'un pharyngolarynx dysfonctionnel avant traitement, ne permet pas de répondre à cette question. Dans cette situation, la décision doit être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en informant le patient des limites.
- La présence d'une fixation hémilaryngée avant radiothérapie est, quant à elle, associée au risque de persistance de la fixation et de trachéotomie après radiothérapie (Tennant, 2014) (NP4). De même, dans les essais de préservation laryngée pour un cancer de l'hypopharynx, la remobilisation laryngée au moins partielle, après chimiothérapie d'induction, était un critère de réponse indispensable pour permettre de proposer une radiothérapie, en alternative à la pharyngolaryngectomie totale avec radiothérapie adjuvante post-opératoire (Lefebvre, 1996 ; Lefebvre, 2009 ; Pointreau, 2009) (NP1).
- L'envahissement de la glande thyroïde est peu fréquente dans les cancers de l'hypopharynx, avec une incidence moyenne de 10,7 % (Kumar, 2013) (NP4). L'envahissement se fait toujours par contiguïté (Gorphe, 2015) (NP4).
- Les facteurs statistiquement associés qui font discuter en peropératoire, au cas par cas, d'une lobo-isthmectomie homolatérale ou d'une thyroïdectomie sont :
 - Une atteinte du fond du sinus piriforme,
 - Une lyse cartilagineuse thyroïdienne,
 - Ou un envahissement intra-laryngée sous-glottique (Chang, 2015 ; Joshi, 2014) (NP4).



- Il est recommandé de proposer une pharyngolaryngectomie totale, plus ou moins circulaire, avec radiothérapie adjuvante post-opératoire ou radiochimiothérapie concomitante adjuvante post-opératoire, chez un patient présentant un carcinome de l'hypopharynx (T4a) avec lyse cartilagineuse cricoïdienne ou thyroïdienne, lyse de l'os hyoïde, invasion des tissus mous extra-pharyngolaryngés, infiltration résécable de la musculature de base de langue, et dans certains cas, d'extension à l'oesophage cervical si l'état général le permet (grade A).
- Il est recommandé de proposer une pharyngolaryngectomie totale, plus ou moins circulaire, avec radiothérapie adjuvante post-opératoire ou radiochimiothérapie concomitante adjuvante post-opératoire, chez un patient présentant un carcinome de l'hypopharynx avec présence d'une trachéotomie avant traitement, une dysphagie liée à la tumeur avec alimentation entérale exclusive, une fixation hémilaryngée persistante après chimiothérapie d'induction ou avec contre-indication(s) à une chimiothérapie d'induction ou présentant des pneumopathies récidivantes (grade B).

2.3. Chimiothérapie des cancers de l'hypopharynx et préservation laryngée

- La chimiothérapie néo-adjuvante dans les carcinomes épidermoïdes hypopharyngés est indiquée en induction, dans le cadre d'un protocole dit de préservation d'organe, chez les patients non éligibles à une pharyngectomie partielle et ne présentant pas une tumeur T4a. Le but est d'éviter une laryngectomie totale chez les patients répondeurs à la chimiothérapie (Pignon, 2000) (NP1).
- La faisabilité d'un protocole de préservation laryngée pour les carcinomes de l'hypopharynx a été démontrée dans l'essai de phase III randomisé EORTC 24891 (Lefebvre, 1996) (NP1) pour des patients présentant un carcinome épidermoïde du sinus piriforme T2-T4, N0-N3 mais N2c exclus, non accessible à une pharyngolaryngectomie partielle (mais ne nécessitant pas de chirurgie reconstructrice), et randomisés entre pharyngolaryngectomie totale et radiothérapie adjuvante versus chimiothérapie d'induction par cisplatine-5-FU (PF) suivie de radiothérapie chez les répondeurs complets ou pharyngolaryngectomie totale et radiothérapie adjuvante chez les non-répondeurs complets.
- Les deux groupes de patients ne présentaient pas de différence à 5 ans en récurrence locale ou ganglionnaire, ni en survie sans récurrence (27 % à 5 ans versus 25 %). Le taux de survie à 5 ans avec larynx fonctionnel en place était de 35 %. La faisabilité d'un traitement par radiochimiothérapie concomitante a été démontrée dans les T3N0 du sinus piriforme avec hémilarynx fixé, dans un essai randomisé de phase III français (Prades, 2010) (NP2). Les patients étaient randomisés entre radiochimiothérapie concomitante versus chimiothérapie d'induction par 2 cycles de PF. En cas de réponse complète ou partielle >80 %, les patients étaient traités par radiothérapie exclusive. En cas de réponse <80 %, les patients étaient opérés d'une pharyngolaryngectomie totale avec radiothérapie adjuvante. Le taux de préservation laryngée à deux ans était supérieur dans le groupe radiochimiothérapie concomitante (92 % versus 67,6 %).
- Le standard de chimiothérapie d'induction a changé avec les résultats de l'essai de phase III GORTEC 2000-01 (Pointreau, 2009 ; Janoray, 2016) (NP1), qui a comparé une chimiothérapie d'induction par 3 cycles de PF et une chimiothérapie d'induction par 3 cycles de docetaxel-cisplatine-5-FU (TPF). Les patients présentaient un carcinome du larynx ou de l'hypopharynx, stade III-IV, opérables et non accessibles à une chirurgie partielle. Les patients étaient considérés comme répondeurs en cas de réponse complète ou de réponse partielle avec mobilité laryngée normale. Les patients répondeurs étaient traités par radiothérapie. Les patients non répondeurs étaient traités par (pharyngo)-laryngectomie totale et radiothérapie adjuvante. Les taux de préservation laryngée à 5 et 10 ans étaient supérieurs dans le groupe TPF (74 % versus 58,1 % à 5 ans, 70,3 % versus 46,5 % à 10 ans), de même que les taux de survie à larynx fonctionnel (67,2 % versus 46,5 % à 5 ans, 63,7 % versus 37,2 % à 10 ans). Les taux de survie globale, de survie sans récurrence et de contrôle locorégional n'étaient pas modifiés. Le régime TPF est donc devenu le standard de la chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes pharyngolaryngés. L'ajout du cetuximab au TPF n'a pas montré de bénéfice dans l'essai de phase III randomisé DeLOS-II (Dietz, 2018) (NP1).
- Enfin, la faisabilité d'une préservation laryngée par chimiothérapie d'induction par TPF dans les carcinomes du sinus piriforme T2-T4 résécables non accessibles à une chirurgie partielle a été rapportée dans plusieurs séries rétrospectives (Ceruse, 2014 ; Bozec, 2016) (NP4). Une réponse dite suffisante est un critère global associant une réponse radiologique et clinique. Dans tous les cas, l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie d'induction doit être discutée et validée en réunion de concertation pluridisciplinaire.



- Il est recommandé de proposer une stratégie de préservation laryngée par chimiothérapie d'induction en cas de carcinome épidermoïde du sinus piriforme avec hémilarynx fixé, opérable, lorsqu'il n'y a pas d'indication à une chirurgie radicale d'emblée en raison d'extensions locales, en l'absence de contre-indication à la chimiothérapie d'induction et si le patient accepte la décision de chirurgie radicale en cas de réponse insuffisante à la chimiothérapie (grade A).
- En cas de chimiothérapie d'induction, il est recommandé de proposer en première intention une association par docetaxel-cisplatine-5-FU en l'absence de contre-indication médicale (grade A).
- Il est recommandé d'évaluer la réponse à la chimiothérapie d'induction après le second cycle, par un examen clinique évaluant la réponse tumorale et la mobilité laryngée et par un scanner pharyngolaryngé avec injection de produit de contraste (grade A).
- Il est recommandé, en l'absence de bonne réponse et en l'absence de progression après le second cycle, de refaire une évaluation de la réponse après le troisième cycle (grade A).
- Il est recommandé de proposer un traitement par radiothérapie en cas de bonne réponse à la chimiothérapie d'induction, définie par une réponse locale complète ou une réponse partielle (définie par une réponse de 50 % en critères OMS ou 30 % en critères RECIST 1.1) avec une remobilisation laryngée (grade A).
- Il est recommandé de proposer un traitement par pharyngolaryngectomie totale et radiothérapie ou radiochimiothérapie adjuvante post-opératoire en cas de réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction (grade A).

2.4. Radiothérapie des cancers de l'hypopharynx

- La faisabilité d'un traitement par radiothérapie, pour des tumeurs de classification T1-T2, avec conservation d'un larynx fonctionnel hors protocole de préservation laryngée avec chimiothérapie d'induction, a été rapportée dans un nombre limité de séries rétrospectives ([Rabbani, 2008](#) ; [Blanchard, 2012](#) ; [Mendenhall, 2016](#) ; [Nakamura, 2006](#)) (NP4). Le taux de contrôle locorégional à 5 ans variait de 70 à 85 % selon l'envahissement ganglionnaire initial. Des complications aiguës et/ou tardives étaient notées dans 6 à 20 % des cas.
- Aucune étude randomisée comparant chirurgie et radiothérapie chez les patients présentant un carcinome T1-2 de l'hypopharynx n'étant disponible dans la littérature, la décision thérapeutique est prise en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction :
 - des caractéristiques propres de la tumeur,
 - de l'envahissement ganglionnaire,
 - et du patient.
- En cas de stade avancé III/IV en raison de l'envahissement ganglionnaire, une intensification thérapeutique de la radiothérapie est la règle, le plus souvent par chimiothérapie concomitante ([Blanchard, 2011](#)) (NP1), plus rarement par hyperfractionnement ou par radiothérapie accélérée.
- Les patients inéligibles au cisplatine peuvent être traités par radiothérapie + cetuximab ([Bonner, 2006](#)) (NP1), mais les données dans le sous-groupe des cancers hypopharyngés sont rares et peu exploitables.
- Le bénéfice de la radiothérapie hyperfractionnée ou accélérée a été démontré dans une méta-analyse sur des essais randomisés ([Bourhis, 2006](#)) (NP1), montrant une augmentation du contrôle locorégional de 6,4 %, qui se traduisait par une augmentation de la survie de 3,4 % à 5 ans. Néanmoins, l'hyperfractionnement est peu réalisable en pratique, pour des raisons logistiques, matérielles et humaines, malgré l'absence d'augmentation de la toxicité aiguë et tardive ([Bourhis, 2006](#)) (NP1).
- En cas de lésion localement avancée T3-T4 ne posant pas indication à une chirurgie radicale d'emblée, la faisabilité carcinologique et fonctionnelle d'un traitement par radiothérapie d'emblée, hors protocole de préservation laryngée, avec chimiothérapie d'induction, est discutée au cas par cas.
- Dans les cancers de l'hypopharynx, un essai de phase III randomisé français a comparé un traitement par radiochimiothérapie concomitante à une stratégie de préservation par sélection par chimiothérapie d'induction de type PF, chez 71 patients présentant un carcinome épidermoïde T3 du sinus piriforme à hémilarynx fixé ([Prades, 2010](#)) (NP2). Les taux de contrôle local et de préservation laryngée à 2 ans étaient de 81 % et 92 % pour la radiochimiothérapie concomitante, et 62 % et 68 % pour la stratégie par chimiothérapie d'induction. Les taux de survie globale à deux ans étaient de 47 % versus 51 %. Les taux de nutrition entérale et de trachéotomie n'étaient pas rapportés. Les données à long terme n'ont pas été actualisées.
- Le traitement, par radiochimiothérapie concomitante, des carcinomes T3 de l'hypopharynx, sans indication de chirurgie radicale d'emblée pour critères d'extension locale ou critères fonctionnels, est donc légitime mais

avec prudence en raison du recul limité du seul essai randomisé disponible, de la question de la sélection des patients, notamment avec larynx dysfonctionnel, et des critères hétérogènes d'évaluation des résultats fonctionnels de préservation laryngée dans la littérature.

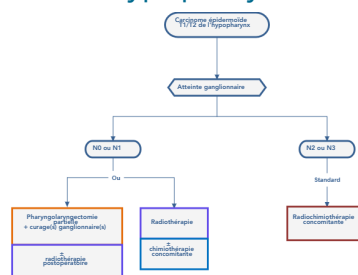
- En cas de radiothérapie dans le cadre d'un protocole de préservation laryngée après chimiothérapie d'induction, les questions d'une chimiothérapie concomitante, ou non, et du protocole sont des questions non tranchées.
- Les premiers essais randomisés (Veterans, EORTC) ont étudié la radiothérapie seule après chimiothérapie d'induction, sur l'hypothèse théorique d'une radiosensibilité corrélée à la réponse à la chimiothérapie (Tausch, 1991 ; Lefebvre, 1996) (NP1).
- L'essai du RTOG91-11 a étudié la radiothérapie seule dans le bras chimiothérapie d'induction, pour comparaison stricte entre radiochimiothérapies séquentielle et concomitante (Forastière, 2003) (NP1).
- Dans le GORTEC 2000-01, comparant les régimes d'induction TPF versus PF, la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie était autorisée et laissée à la décision des centres investigateurs selon leurs pratiques (Pointreau, 2009) (NP1). Elle avait concerné 20 % des patients irradiés du groupe TPF et 15,8 % des patients irradiés du groupe PF, mais avec des régimes variés non détaillés et des résultats spécifiques en sous-groupes non donnés.
- Enfin dans l'essai TREMPIN, comparant une radiothérapie avec cisplatine versus une radiothérapie avec cetuximab après une chimiothérapie d'induction par TPF, 42 % des patients randomisés du groupe cisplatine ont pu recevoir les trois cycles prévus contre 71 % des patients du groupe cetuximab qui ont pu recevoir les sept cycles prévus (Lefebvre, 2013) (NP1). Néanmoins, 84 % des patients randomisés du groupe cisplatine ont reçu au moins deux cycles et tous les patients irradiés ont pu recevoir au moins un cycle de cisplatine. L'essai a donc montré une bonne faisabilité d'une radiochimiothérapie ou d'une radiothérapie avec cetuximab après chimiothérapie d'induction. Concernant le bénéfice carcinologique, il n'y avait pas de différence entre les bras cisplatine et cetuximab en préservation laryngée à trois mois, en taux de toxicités aiguës grades 3-4, ni en toxicité tardive hors toxicités rénales grade 1.
- La comparaison des deux bras cisplatine et cetuximab au bras historique TPF, suivi de radiothérapie seule du GORTEC 2000-01, ne montrait pas de différence en taux de préservation laryngée. Cependant, 67,2 % des patients randomisés dans l'essai TREMPIN avaient un cancer de stade II-III, donc avec un envahissement ganglionnaire absent ou limité à une adénopathie inférieure à trois centimètres.
- La question du bénéfice d'une radiochimiothérapie concomitante après chimiothérapie d'induction reste donc non tranchée, particulièrement en cas de réponse incomplète locale et surtout ganglionnaire après chimiothérapie d'induction. Les taux importants de toxicités aiguës de grade 3-4 rapportés imposent une évaluation stricte et prudente des patients.



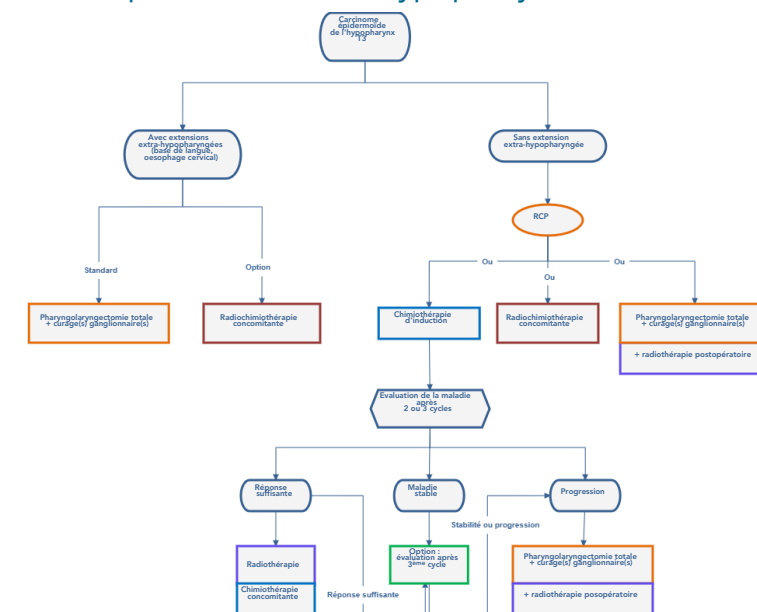
- Chez un patient présentant un carcinome épidermoïde de l'hypopharynx (n'ayant pas d'indication à une chirurgie radicale en raison d'extensions locales), un traitement par radiothérapie ou radiochimiothérapie concomitante d'emblée peut être proposé en première intention :
 - en cas de pharyngolarynx fonctionnel,
 - ou si le patient refuse une chirurgie radicale après une réponse insuffisante à une chimiothérapie d'induction (grade B).

3. Recommandations de traitements des carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx

3.1. Carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx T1-2



3.2. Carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx T3

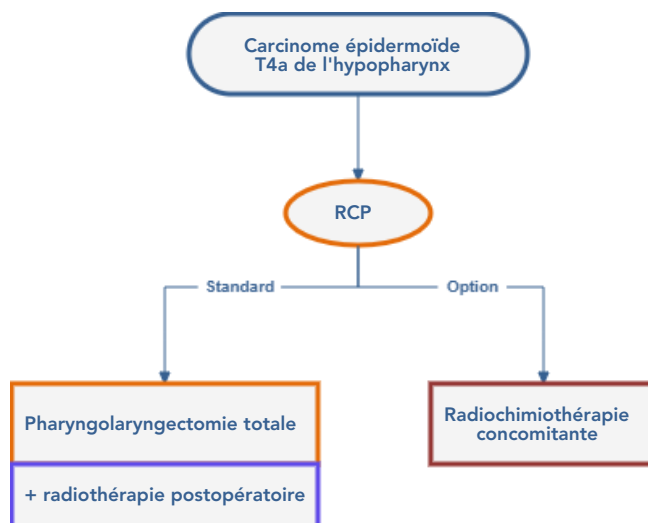


L'évaluation de la réponse repose sur l'examen physique et la réponse radiologique au scanner :
 • Une réponse suffisante est définie par une réponse complète macroscopique ou par une réponse partielle avec remobilisation laryngée.
 • Une réponse partielle est théoriquement définie par une réponse > 25 % des critères OM5.
 • Une progression est théoriquement définie par une augmentation de 25 % des critères OM5.
 • Une maladie stable est définie par une absence de progression ou de réponse partielle.

L'interprétation des seuls de réponse est discutée devant l'hétérogénéité des critères de réponse dans les essais cliniques de préservation laryngée, et l'évolution des méthodologies d'évaluation, notamment des critères RECIST en 2000 actualisés en 2009. La réponse doit être évaluée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

3.3. Carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx T4a

- Les arguments décisionnels principaux chez un patient présentant un carcinome épidermoïde T4a de l'hypopharynx sont d'abord l'âge et l'état général, puis la résécabilité chirurgicale.



3.4. Carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx T4b

- Il est recommandé de proposer, en première intention, un traitement par radiochimiothérapie concomitante chez un patient présentant un carcinome épidermoïde de l'hypopharynx T4b non résécable si l'âge, les antécédents et les co-morbidités du patient le permettent (Eckel, 2001) (NP4).

3.5. Prise en charge ganglionnaire

- Les carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx sont très lymphophiles et le traitement des aires ganglionnaires doit être systématique (Eckel, 2001) (NP4).

3.6. Situations de récurrence locale

- Le traitement curatif de référence, en cas de poursuite évolutive ou de récurrence locale de carcinome épidermoïde de l'hypopharynx, après échec de radiothérapie, est la chirurgie de rattrapage (Chu, 2018) (NP4).
- Les critères clinico-radiologiques de résecabilité tumorale sont identiques aux critères de résecabilité en première intention :
 - Absence d'infiltration pré-vertébrale,
 - Absence d'infiltration basilinguale nécessitant le sacrifice des deux pédicules linguaux ou des deux nerfs hypoglosses,
 - Absence d'infiltration médiastinale,
 - Absence d'extension nécessitant le sacrifice des deux veines jugulaires internes,
 - Absence d'extension nécessitant le sacrifice d'une carotide commune ou d'une carotide interne,
 - Extensions tumorales permettant de planifier une exérèse chirurgicale complète avec des marges macroscopiques suffisantes et avec des morbidités et séquelles acceptables.
- Les critères d'opérabilité des patients comprennent :
 - L'absence d'atteinte métastatique à distance,
 - Un état locorégional et général compatible avec la réalisation d'un lambeau de reconstruction,
 - Et un état nutritionnel et général compatible avec une chirurgie carcinologique, source de très fréquentes complications infectieuses et cicatricielles.
- La chirurgie de rattrapage de l'hypopharynx est quasi-exclusivement une chirurgie radicale, consistant en une pharyngolaryngectomie totale plus ou moins circulaire. La réalisation d'un lambeau pédiculé ou libre est systématique, à la fois en prévention des complications cicatricielles, en prévention des complications vasculaires et hémorragiques, et en réparation fonctionnelle de l'entonnoir pharyngé (Fakhry, 2013 ; Chen, 2013 ; Dirven, 2009) (NP4).
- La faisabilité éventuelle d'une pharyngectomie partielle de rattrapage est exceptionnelle, est discutée au cas par cas et relève d'une prise en charge dans un centre expert. Les résultats carcinologiques des chirurgies de rattrapage des carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx sont décevants (Chu, 2018) (NP4).
- Une ré-irradiation post-opératoire, après chirurgie de rattrapage, est discutée chez certains patients, à distance de la radiothérapie initiale (>6 mois), avec des facteurs de risque histologiques de gravité (marges positives, extension extra-ganglionnaire) et si l'état local et général du patient le permet (Janot, 2008) (NP2).
- En cas de non résecabilité, de non opérabilité, ou de refus du patient d'une chirurgie de rattrapage, la faisabilité d'une ré-irradiation de la tumeur en place est exceptionnelle en cas de poursuite évolutive ou de récurrence locale de carcinome épidermoïde de l'hypopharynx après échec de la radiothérapie (Vargo, 2015) (NP2). Les résultats carcinologiques de la ré-irradiation de la tumeur en place sont très limités (De Crevoisier, 1998) (NP4).
- L'alternative de référence est un traitement systémique de première ligne palliative (Cf. Chapitre généralités), si l'âge, les antécédents et l'état général du patient le permettent (Vermorcken, 2008) (NP1).
- Le traitement ganglionnaire n'est pas systématique dans les chirurgies de rattrapage et doit être guidé par le bilan d'imagerie (Van Den Bovenkamp, 2018) ; (Wang, 2016) (NP4).



- Les carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx T4b présentent un envahissement du fascia prévertébral, un envahissement des tissus mous englobant la carotide ou un envahissement des structures médiastinales. Sauf exception, ces tumeurs sont considérées comme non résécables (grade B).
- Il est recommandé, en cas de poursuite évolutive ou de récurrence locale de carcinome épidermoïde de l'hypopharynx, après échec de la radiothérapie, de proposer une chirurgie de rattrapage en première intention si la récurrence est résécable carcinologiquement et fonctionnellement et si le patient est opérable (grade C).
- Il est recommandé, en cas de chirurgie de rattrapage pour une poursuite évolutive ou une récurrence locale de carcinome épidermoïde de l'hypopharynx après échec de la radiothérapie, de réaliser systématiquement un lambeau de reconstruction, pédiculé ou libre, en fonction des extensions et de l'importance de la résection chirurgicale (grade C).
- Les aires ganglionnaires de drainage à risque sont spécifiques des sous-localisations hypopharyngées : aires II-III-IV, unilatérales pour le sinus piriforme en l'absence d'atteinte ganglionnaire contralatérale, bilatérales pour le rétrocricoïde et la paroi postérieure ; aire VI, unilatérale pour le sinus piriforme, bilatérale pour le rétrocricoïde ; aires rétropharyngées, bilatérales pour la paroi postérieure. On peut discuter au cas par cas une épargne des aires rétropharyngées dans les volumes d'irradiation en cas de radiothérapie pour les carcinomes épidermoïdes T1N0 de paroi postérieure de l'hypopharynx (grade C).

4. Bibliographie

- Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A et al.
Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site.
Radiother Oncol. 2011 ; 100 : 33-40.
- Blanchard P, Tao Y, Veresezan O, Lusinchi A et al.
Definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the pyriform sinus.
Radiother Oncol. 2012 ; 105 : 232-7.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N et al.
Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck.
N Engl J Med. 2006 ; 354 : 567-78.
- Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK et al.
Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis.
Lancet. 2006 ; 368 : 843-54.
- Bozec A, Benezery K, Ettaiche M, Chamorey E et al.
Induction chemotherapy-based larynx preservation program for locally advanced hypopharyngeal cancer : oncologic and functional outcomes and prognostic factors.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 ; 273 : 3299-306.
- Brasnu D, Laccourreye H, Dulmet E, Jaubert F.
Mobility of the vocal cord and arytenoid in squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx: an anatomical and clinical comparative study.
Ear Nose Throat J. 1990 ; 69 : 324-30.
- Ceruse P, Cosmidis A, Belot A, Rabilloud M et al.
A pyriform sinus cancer organ preservation strategy comprising induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil, followed by potentiated radiotherapy: a multicenter, retrospective study.
Anticancer Drugs. 2014 ; 25 : 970-5.
- Chang JW, Koh YW, Chung WY, Hong SW et al.
Predictors of thyroid gland involvement in hypopharyngeal squamous cell carcinoma.
Yonsei Med J. 2015 ; 56 : 812-8.
- Chen WF, Chang KP, Chen CH, Shyu VB et al.
Outcomes of anterolateral thigh flap reconstruction for salvage laryngopharyngectomy for hypopharyngeal cancer after concurrent chemoradiotherapy.
PLoS One. 2013 ; 8 : e53985.
- Chevalier D, Watelet JB, Darras JA, Piquet JJ.
Supraglottic hemilaryngopharyngectomy plus radiation for the treatment of early lateral margin and pyriform sinus carcinoma.
Head Neck. 1997 ; 19 : 1-5.

- Chu PH, Tsang NM, Lee LA, Liao CT et al.
To do or not to do: salvage management for hypopharyngeal cancer after chemoradiation therapy.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018 ; 275 : 2119-26.
- De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, Wibault P et al.
Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients.
J Clin Oncol. 1998 ; 16 : 3556-62.
- Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group,
Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, et al.
Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer.
N Engl J Med. 1991 ; 324 : 1685-90.
- Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T, Pfreundner L et al.
Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy-final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II.
Ann Oncol. 2018 ; 29 : 2105-14.
- Dirven R, Swinson BD, Gao K, Clark JR.
The assessment of pharyngocutaneous fistula rate in patients treated primarily with definitive radiotherapy followed by salvage surgery of the larynx and hypopharynx.
Laryngoscope. 2009 ; 119 : 1691-5.
- Eckel HE, Staar S, Volling P, Sittel C et al.
Surgical treatment for hypopharynx carcinoma: feasibility, mortality, and results.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 ; 124 : 561-9.
- Espitalier F, Ferron C, Leux C, Jegoux F et al.
Results after U-shaped pectoralis major myocutaneous flap reconstruction of circumferential pharyngeal defects.
Laryngoscope. 2012 ; 122 : 2677-82.
- Fakhry N, Chamorey E, Michel J, et al.
Salvage circular laryngopharyngectomy and radial forearm free flap for recurrent hypopharyngeal cancer.
Laryngoscope. 2013 ; 123 (4) : 910-915.
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF et al.
Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer.
N Engl J Med. 2003 ; 349 : 2091-8.
- Gorphe P, Ben Lakhdar A, Tao Y, Breuskin I et al.
Evidence-based management of the thyroid gland during a total laryngectomy.
Laryngoscope. 2015 ; 125 : 2317-22.
- Holsinger FC, Motamed M, Garcia D, Brasnu D et al.
Resection of selected invasive squamous cell carcinoma of the pyriform sinus by means of the lateral pharyngotomy approach: the partial lateral pharyngectomy.
Head Neck. 2006 ; 28 : 705-11.
- Hung LT, Huang HI, Wang LW, Yang MH.
Oncologic results and quality of life in patients with squamous cell carcinoma of hypopharynx after transoral laser microsurgery.
Lasers Surg Med. 2018 ; 50 : 117-24.
- Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al.
Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, +/- Docetaxel for Larynx Preservation.
J Natl Cancer Inst. 2016 ; 108.
- Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, Ferron C et al.
Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma.
J Clin Oncol. 2008 ; 26 : 5518-23.
- Joshi P, Nair S, Chaturvedi P, Nair D, Shivakumar T, D'Cruz AK.
Thyroid gland involvement in carcinoma of the hypopharynx.
J Laryngol Otol. 2014 ; 128 (1) : 64-67.
- Kania R, Hans S, Garcia D, Brasnu D et al.
Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. Part II: Incidence and consequences of local recurrence.
Ann Otol Rhinol Laryngol. 2005 ; 114 : 95-104.

- Kumar R, Drinnan M, Robinson M, et al.
Thyroid gland invasion in total laryngectomy and total laryngopharyngectomy : a systematic review and meta-analysis of the English literature.
Clin Otolaryngol. 2013 ; 38 (5) : 372-378.
- Laccourreye O, Ishoo E, de Mones E, Garcia D et al.
Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. Part I: Technique, complications, and long-term functional outcome.
Ann Otol Rhinol Laryngol. 2005 ; 114 : 25-34.
- Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T.
Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial.
EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group.
J Natl Cancer Inst. 1996 ; 88 (13) : 890-899.
- Lefebvre JL, Rolland F, Tessler M, Bardet E et al.
Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy.
J Natl Cancer Inst. 2009 ; 101 : 142-52.
- Lefebvre JL, Ang KK, Larynx Preservation Consensus P.
Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations-a consensus panel summary.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 ; 73 : 1293-303.
- Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al.
Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study.
J Clin Oncol. 2013 ; 31 (7) : 853-859.
- Lim YC, Jeong HM, Shin HA, Choi EC.
Larynx-Preserving Partial Pharyngectomy via Lateral Pharyngotomy for the Treatment of Small (T1-2) Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma.
Clin Exp Otorhinolaryngol. 2011 ; 4 (1) : 44-48.
- Lorincz BB, Busch CJ, Mockelmann N, Knecht R.
Feasibility and safety of transoral robotic surgery (TORS) for early hypopharyngeal cancer: a subset analysis of the Hamburg University TORS-trial.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 ; 272 : 2993-8.
- Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS et al.
Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual.
CA Cancer J Clin. 2017 ; 67 : 122-37.
- Makeieff M, Mercante G, Jouzdani E, Garrel R et al.
Supraglottic hemipharyngolaryngectomy for the treatment of T1 and T2 carcinomas of laryngeal margin and pyriform sinus.
Head Neck. 2004 ; 26 : 701-705.
- Mazerolle P, Philouze P, Garrel R, Aubry K et al.
Oncological and functional outcomes of trans-oral robotic surgery for pyriform sinus carcinoma: A French GETTEC group study.
Oral Oncol. 2018 ; 86 : 165-170.
- Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan J et al.
Primary radiotherapy for squamous cell carcinoma of the pyriform sinus.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 ; 273 : 1857-1862.
- Microvascular Committee of the American Academy of O-H, Neck S.
Salvage laryngectomy and laryngopharyngectomy: Multicenter review of outcomes associated with a reconstructive approach.
Head Neck. 2019 ; 41 : 16-29.
- Morinière S, Gorphe P, Espitalier F, Blanchard D, Fakhry N, et al.
Assessment of swallowing function after circumferential pharyngolaryngectomy. A multicenter study by the GETTEC group.
Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2019 Feb ; 136 (1) : 3-5.
- Nakamura K, Shioyama Y, Kawashima M, Saito Y et al.
Multi-institutional analysis of early squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with radical radiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 ; 65 : 1045-50.
- Park YM, Kim WS, De Virgilio A, Lee SY et al.
Transoral robotic surgery for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 3-year oncologic and functional analysis.
Oral Oncol. 2012 ; 48 : 560-566.
- Park YM, Jung CM, Cha D, Kim SH.
The long-term oncological and functional outcomes of transoral robotic surgery in patients with hypopharyngeal cancer.

- Patel RS, Goldstein DP, Brown D, Irish J et al.
Circumferential pharyngeal reconstruction: history, critical analysis of techniques, and current therapeutic recommendations.
Head Neck. 2010 ; 32 : 109-120.
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L.
Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer.
Lancet. 2000 ; 355 : 949-955.
- Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C et al.
Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation.
J Natl Cancer Inst. 2009 ; 101 : 498-506.
- Prades JM, Lallemand B, Garrel R, Rey E et al.
Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by radiotherapy to concomitant chemoradiotherapy for laryngeal preservation in T3M0 pyriform sinus carcinoma.
Acta Otolaryngol. 2010 ; 130 : 150-5.
- Rabbani A, Amdur RJ, Mancuso AA, Werning JW et al.
Definitive radiotherapy for T1-T2 squamous cell carcinoma of pyriform sinus.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 ; 72 : 351-5.
- Tausch-Tremel R, Köpf-Maier P, Baumgart F, et al.
31P nuclear magnetic resonance spectroscopy, histology and cytokinetics of a xenografted hypopharynx carcinoma following treatment with cisplatin: comparison in three sublines with increasing resistance.
Br J Cancer. 1991 ; 64 (3) : 485-493
- Tennant PA, Cash E, Bumpous JM, Potts KL.
Persistent tracheostomy after primary chemoradiation for advanced laryngeal or hypopharyngeal cancer.
Head Neck. 2014 ; 36 : 1628-33.
- Van Den Bovenkamp K, Dorgelo B, Noordhuis MG, et al.
Viable tumor in salvage neck dissections in head and neck cancer: Relation with initial treatment, change of lymph node size and human papillomavirus.
Oral Oncol. 2018 ; 77 : 131-136
- Van Den Hoogen FJ, Balm AJ, Hilgers FJ, Bing Tan I et al.
The value of computed tomography scan versus an explorative surgical approach for removal of squamous cell carcinoma of the posterior pharyngeal wall.
Am J Surg. 1996 ; 172 : 701-703.
- Vandenbrouck C, Eschwege F, De la Rochefordiere A, et al.
Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus : retrospective study of 351 cases treated at the Institut Gustave-Roussy.
Head Neck Surg. 1987 ; 10 (1) : 4-13.
- Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, Clump DA et al.
A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 ; 91 : 480-488.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E et al.
Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer.
N Engl J Med. 2008 ; 359 : 1116-1127.
- Wang K, Amdur RJ, Mendenhall WM, Green R, et al.
Impact of post-chemoradiotherapy superselective/selective neck dissection on patient reported quality of life.
Oral Oncol. 2016 Jul ; 58 : 21-26.
- Weiss BG, Ihler F, Wolff HA, Schneider S et al.
Transoral laser microsurgery for treatment for hypopharyngeal cancer in 211 patients.
Head Neck. 2017 ; 39 : 1631-1638.

5. Cas particulier de la paroi postérieure du pharynx

5.1. Définition anatomique

- La paroi postérieure pharyngée (PPP) concerne deux sous-parties anatomiques, l'oropharynx et l'hypopharynx :
 - L'oropharynx dans sa limite supérieure dans le plan transversal passant par le palais osseux, et dans sa limite inférieure dans le plan transversal passant par le bord supérieur de l'os hyoïde.
 - L'hypopharynx dans sa limite inférieure : le plan transversal passant par le bord inférieur du cartilage cricoïde.
- Il n'existe pas de limite latérale stricte entre la paroi postérieure et la paroi latérale du pharynx (Jones, 1991) (NP4).
- La musculature est représentée par les muscles constricteurs moyens et inférieurs, le fascia pharyngo-basilaire et les muscles prévertébraux. Son drainage lymphatique spécifique se fait vers les ganglions rétropharyngés (RP).

5.2. Fréquence

- Il s'agit d'une entité rare de cancers pharyngés évaluée à 3,3 % des cancers des voies aérodigestives supérieures pour Vincini (Meccariello, 2019) (NP4).

5.3. Types histologiques

- Le carcinome épidermoïde sans relation avec l'HPV est presque exclusivement retrouvé (Joo, 2013) (NP4).
- Quelques cas d'histologies différentes sont rapportés dans la littérature : Carcinome muco-épidermoïde (Kayhan, 2014) (NP4), et synoviosarcome monophasique (Agarwal, 2017) (NP4) ou biphasique (Agada, 2005) (NP4).

5.4. Facteurs pronostiques

- Globalement, les cancers de la PPP sont de mauvais pronostic avec une altération de l'état général très souvent retrouvée à la prise en charge initiale (jusqu'à 45 % des cas) et des tumeurs de stade avancé (jusqu'à 60 % des cas) (Jones, 1991) (NP4). Un tiers des patients ne pourrait pas recevoir de traitement spécifique à la prise en charge initiale (« unfit »). La survie médiane pour les patients atteints de tumeurs de stade I serait de 3,9 ans, mais pour les patients atteints de tumeurs de stade II-IV, elle serait faible, de l'ordre de 33 semaines (Jones, 1991) (NP4).
- Dans une étude sur la radiothérapie seule (Cooper, 2000) (NP4), la survie globale à 3 ans et le contrôle local pour l'ensemble du groupe sont rapportés respectivement à 50 % et 73 %. Les patients présentant une maladie de stade précoce (T1 et T2) ont un taux de survie globale à 3 ans significativement meilleur de 77 % contre 11 % pour les patients présentant une maladie de stade avancé (T3 et T4) ($p = 0,0010$). De même, les patients atteints d'une maladie à un stade précoce présentent un taux de contrôle local à 3 ans significativement supérieure par rapport aux patients atteints d'une maladie à un stade plus avancé (92 % et 44 % respectivement, $p = 0,0080$).
- Des chiffres moins favorables sont rapportés par Yoshida (Yoshida, 2004) (NP4). Les taux de contrôle local à 5 ans et la survie spécifique sont respectivement de 56 % en radiothérapie exclusive et 48 % chez les patients avec chirurgie de rattrapage pour 51 patients. Le taux de contrôle local à 5 ans était de 52 % pour la radiothérapie exclusive. Les tumeurs limitées à la paroi postérieure avaient de meilleurs résultats (76 % pour le contrôle local et la survie spécifique) par rapport aux tumeurs de la région rétro-cricoïdienne (10 %) (Yoshida, 2004) (NP4).

5.5. Modalités d'extensions et bilan

5.5.1. Extension probabiliste aux aires ganglionnaires cervicales dans les tumeurs de la PPP oropharyngées

- Les formes cN0 se drainent préférentiellement dans les niveaux II-III-IV et rétro-pharyngée de manière bilatérale (Lapeyre, 2013) (NP4). En cas d'atteinte ganglionnaire clinique, le niveau Ib ipsilatéral peut être également atteint (Lapeyre, 2013) (NP4).
- Le risque d'atteinte ganglionnaire rétro-pharyngée est majoré dans les tumeurs de l'oropharynx atteignant la paroi pharyngée postérieure (OR = 33.014) sur une série de 54 patients (Chung, 2015) (NP4). Sa fréquence est estimée à 10 % dans tous les cancers de l'oropharynx (Iyizoba-Ebozue, 2019) (NP4). L'Odd ratio (OR) d'une atteinte des ganglions rétropharyngés est de 10,13 (IC : 2,29–19,08) ; (p=0,002)) en cas de cancer atteignant la paroi postérieure du pharynx (Iyizoba-Ebozue, 2019) (NP4).
Les mêmes résultats sont retrouvés sur 224 patients avec tumeurs de l'oropharynx et de l'hypopharynx (Chan, 2010) (NP4) ; (Baxter, 2015) (NP4). Ces auteurs soulignent l'intérêt de la TEP au 18F-FDG dans le bilan. D'après eux, il existe également un risque d'atteinte des ganglions rétro-pharyngés lorsque le site tumoral primaire se situe dans l'hypopharynx.

5.5.2. Extension de la tumeur primaire en profondeur aux muscles pré-vertébraux

- L'extension aux muscles prévertébraux est évaluée par la palpation sous endoscopie pour tester le degré de fixité par rapport au plan profond. Le scanner n'est pas fiable (Van Den Hoogen, 1996) (NP4) et peut être complété par une IRM en évaluant notamment l'espace graisseux prévertébral (Hsu, 2005) (NP4). La préservation de la graisse rétropharyngée entre la tumeur et la musculature prévertébrale prédit de manière fiable l'absence d'invasion néoplasique avec une valeur prédictive négative de 97,5 % (Hsu, 2005) (NP4).
Lorsqu'elle est présente, l'extension en profondeur aux muscles prévertébraux représente habituellement une contre-indication chirurgicale (T4b). Il n'y a pas de donnée épidémiologique sur la fréquence du stade pT4 dans les cancers de la paroi pharyngée postérieure.



- Dans l'évaluation en profondeur d'un cancer de la PPP, il est recommandé de réaliser une IRM (Grade C).

5.6. Classification TNM 8^{ème} édition

Cf. Chapitre "Carcinome de l'oropharynx" et chapitre "Carcinome de l'hypopharynx"

5.7. Modalités de traitement

5.7.1. Chirurgie

- La chirurgie d'exérèse consiste en une tumorectomie avec des marges muqueuses entre 5 et 10 mm et, en profondeur, en l'exérèse du fascia prévertébral (avis d'experts). En dehors de la chirurgie endoscopique au Laser où la reconstruction n'est pas systématiquement recommandée, la plupart des auteurs rapportent la nécessité de reconstruire le fascia prévertébral lorsque celui-ci a été réséqué ou lésé au cours de la résection pour éviter des complications à type de spondylodiscite. Il existe plusieurs techniques de reconstruction par lambeaux pédiculés et libres.
- Les complications infectieuses sont le plus souvent rapportées avec des cas d'ostéomyélites après laser itératif (Timmermans, 2013) (NP4) et des spondylodiscites (Carpentier, 2019) (NP4). Dans une série de 7 cas après chirurgie robot assistée, la mortalité de cette complication est de 43 %, même pour des petites tumeurs (3 T1 ; 4 T2) opérées sans reconstruction pour 6 cas et par un lambeau libre de cuisse. Quatre cas étaient post-radiques, les 3 autres avaient eu une radiothérapie adjuvante. Les auteurs conseillent de respecter le fascia prévertébral (Carpentier, 2019) (NP4).

5.7.2. Chirurgie laser et robotique

- Afin de réduire l'invasivité liée aux voies d'abord transcervicales, les chirurgies endoscopiques laser sont pratiquées couramment. Néanmoins, il y a peu de séries de cas rapportées dans la littérature avec une seule série de 25 patients par l'équipe de Steiner (Canis, 2015) (NP4).
- Le groupe ORL Robot Français a réalisé une étude sur 23 patients montrant une meilleure survie des pT1 que des pT2 et une nécessité de reconstruction pour limiter le risque de spondylodiscite (Lallemant, 2017) (NP4). En effet, des spondylodiscites ont été rapportées dans 7 cas (Carpentier, 2019) (NP4).
- La chirurgie externe a été initialement décrite (Guerrier, 1987), principalement par cervicotomie et avec reconstruction par lambeau local pour des tumeurs de petite taille et ce, jusqu'à nos jours (Li, 2019) (NP4). Certaines localisations oropharyngées sont abordées par pharyngotomie médiane sous-hyoïdienne (Guerrier, 1987) ou sus-hyoïdienne dans une étude de 7 cas (Jol, 2003) (NP4). Les localisations hypopharyngées au niveau du cartilage cricoïde sont abordées par pharyngotomie latérale basse (Li, 2019) (NP4). La chirurgie des tumeurs >T2 pose le problème des résultats fonctionnels. Il est impératif de se poser la question de la possibilité de réalimentation avant de proposer une chirurgie large et une reconstruction. On en revient souvent à une discussion de préservation laryngée.

5.7.3. Chirurgie des ganglions

- La prise en charge des ganglions de la paroi pharyngée postérieure est complexe. Il existe des risques de métastases infracliniques sur des ganglions rétropharyngés. Dans les cas de tumeurs T1N0 de la PPP, une surveillance ou la réalisation de la technique du ganglion sentinelle peut être proposée. Dans les autres cas, un curage ganglionnaire fonctionnel peut être proposé (territoires 2,3,4, et 1b). Le traitement des aires ganglionnaires est bilatéral pour les patients N+ T>1 (avis d'experts).



- En dehors de la résection endoscopique au Laser de la paroi postérieure du pharynx, il est recommandé de réséquer le fascia prévertébral et éventuellement d'utiliser un procédé de reconstruction pour limiter le risque d'apparition d'une spondylodiscite post-thérapeutique (avis d'experts).

5.8. Radiothérapie

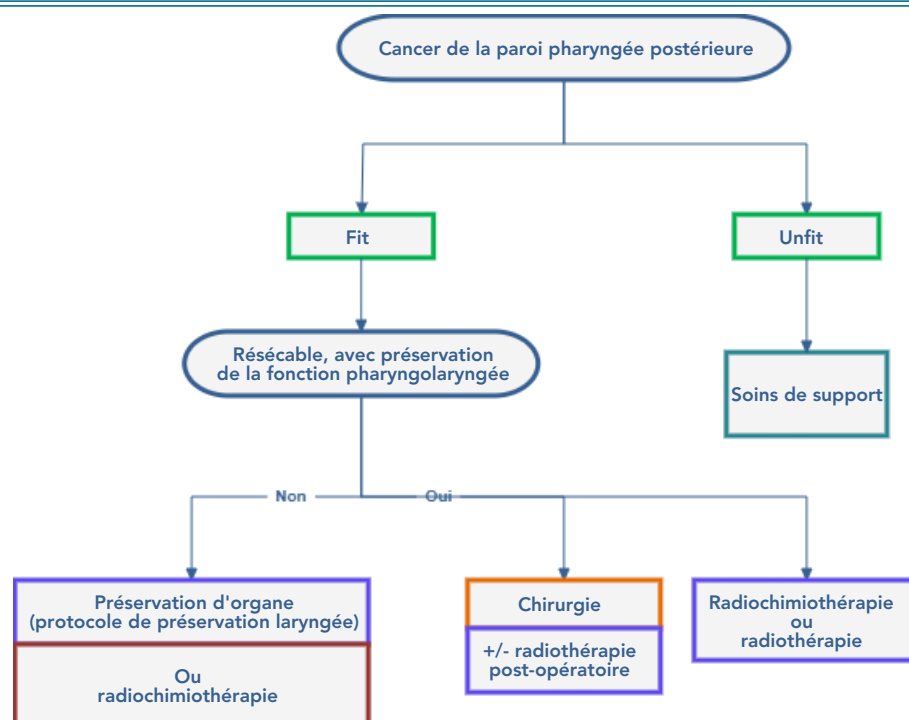
- Les tumeurs de la paroi postérieure du pharynx sont une indication de radiothérapie pour laquelle la technique est importante car proche de la moelle. Il y a un risque de myélite et de spondylodiscite.

5.9. Pronostic et stratégies de traitement

- Globalement, les cancers de la paroi postérieure du pharynx sont de mauvais pronostic avec une altération de l'état général très souvent retrouvée à la prise en charge initiale (jusqu'à 45 % des cas) et des tumeurs de stade avancé (jusqu'à 60 % des cas) (Jones, 1991) (NP4).
- Dans une étude sur 180 patients (De Felice, 2016) (NP4), 89 patients (49,4 %) ont été traités par une chirurgie ± radiothérapie, tandis que 91 (50,6 %) ont reçu une radiothérapie et/ou une chimioradiothérapie (RT/CRT). La survie globale (SG) à 5 ans était de 33,4 %. Il y avait un bénéfice significatif de SG à 5 ans dans le traitement chirurgical par rapport à la RT/CRT (43 % contre 24,1 % ; p = 0,002). L'analyse multivariée a montré que les fumeurs actifs, les stades T3 à T4, les formes bien différenciées et le traitement non chirurgical étaient associés à une SG plus faible. L'analyse en sous-groupe a montré un bénéfice significatif en termes de survie du traitement chirurgical par rapport à la RT/CRT chez les patients atteints de T1 à T2 mais pas de T3 à T4 (De Felice, 2016) (NP4).
- La chirurgie première suivie de radiothérapie reste la stratégie la plus souvent et la plus récemment rapportée (Spiro, 1990) (NP4), (Alvarez, 1997) (NP4), (Julieron, 2001) (NP4), (De Felice, 2016) (NP4).
- Elle apparaît comme le standard de traitement en permettant d'améliorer la survie globale sur les stades I et II et d'améliorer le contrôle local même pour des stades III. En revanche, pour les stades avancés, le gain en survie globale et spécifique n'est pas démontré (Julieron, 2001) (NP4).



- Chez un patient opérable, avec préservation de la fonction pharyngolaryngée, il est recommandé une option chirurgicale suivie de radiothérapie ou de radiochimiothérapie en fonction des critères histopronostiques habituels (grade C).
- Chez un patient opérable, mais sans préservation de la fonction pharyngolaryngée possible, il est recommandé un protocole de préservation similaire au protocole de préservation laryngée (grade C).
- Chez un patient atteint d'un cancer de la paroi pharyngée postérieure inopérable, il est recommandé une radiothérapie ou une radiochimiothérapie en fonction des possibilités thérapeutiques (grade C).
- Chez un patient atteint d'un cancer de la paroi pharyngée postérieure avec un état général altéré ou métastatique, il est recommandé de discuter d'un traitement médical à visée oncologique ou un traitement de support selon réévaluation précoce (grade C).



5.10. Bibliographie

- Agada FO, Murphy J, Sharma R, Karsai L, et al.
Biphasic synovial sarcoma of the posterior pharyngeal wall: a case report.
Ear Nose Throat J. 2005 ; 84 : 302, 304, 306.
- Agarwal M, Singh A, Abrari A, Singh N.
Monophasic synovial sarcoma of posterior pharyngeal wall: a rare case report with unique reconstruction using lateral trapezius flap.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017 ; 274 : 2059–2064.
- Alvarez JC, Suárez C, Sota E, Rodrigo JP et al.
Tumours of the posterior pharyngeal wall: the use of the platysma flap.
Clin Otolaryngol Allied Sci. 1997 ; 22 : 246–250.
- Baxter M, Chan JYK, Mydlarz WK, Labruzzo SV et al.
Retropharyngeal lymph node involvement in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma.
The Laryngoscope [Internet]. 2015 ; 125 : 2503–2508.
- Canis M, Wolff HA, Ihler F, Matthias C et al.
Oncologic results of transoral laser microsurgery for squamous cell carcinoma of the posterior pharyngeal wall.
Head Neck. 2015 ; 37 : 156–161.
- Carpentier C, Bobillier C, Blanchard D, et al.
Spondylodiscitis after transoral robotic surgery: Retrospective 7-case series from the GETTEC group.
Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2019 ; 136 (3) : 179–183.
- Chan S-C, Lin C-Y, Ng S-H, Chang JT et al.
18F-FDG PET for retropharyngeal lymph node metastasis in oropharyngeal and hypopharyngeal cancers: impact on diagnosis and prediction analysis.
Nucl Med Commun. 2010 ; 31 : 260–5.

- Chung E-J, Kim G-W, Cho B-K, Cho S-J.
Retropharyngeal lymph node metastasis in 54 patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma who underwent surgery-based treatment.
Ann Surg Oncol. 2015 ; 22 : 3049-54.
- Cooper RA, Slevin NJ, Carrington BM, Sykes AJ et al.
Radiotherapy for carcinoma of the posterior pharyngeal wall.
Int J Oncol. 2000 ; 16 : 611-5.
- De Felice F, Blanchard P, Levy A, Nguyen F et al.
Treatment of squamous cell carcinoma of the posterior pharyngeal wall: Radiotherapy versus surgery.
Head Neck. 2016 ; 38 Suppl 1 : E1722-1729.
- Gorphe, Philippe et al.
Indications and Clinical Outcomes of Transoral Robotic Surgery and Free Flap Reconstruction.
Cancers vol. 13,11 2831. 6 Jun. 2021.
- Guerrier Y.
Traité de technique chirurgicale ORL et cervico-faciale.
Masson et Cie. Vol. Tome III. Paris; 1987.
- Hsu WC, Loevner LA, Karpai R, Ahmed T et al.
Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting absence of fixation of head and neck cancer to the prevertebral space.
Head Neck. 2005 Feb ; 27(2) : 95-100.
- Iyizoba-Ebozue Z, Murray LJ, Arunsingh M, Vaidyanathan S, Scarsbrook AF, Prestwich RJD.
Incidence and patterns of retropharyngeal lymph node involvement in oropharyngeal carcinoma.
Radiother Oncol. 2020 ; 142 : 92-99.
- Jol J-KAD, Quak JJ, de Bree R, Leemans CR.
Larynx preservation surgery for advanced posterior pharyngeal wall carcinoma with free flap reconstruction: a critical appraisal.
Oral Oncol. 2003 ; 39 (6) : 552-8.
- Jones AS, Stell PM.
Squamous carcinoma of the posterior pharyngeal wall.
Clin Otolaryngol Allied Sci. 1991 ; 16 (5) : 462-5.
- Joo Y-H, Lee Y-S, Cho K-J, Park J-O et al.
Characteristics and prognostic implications of high-risk HPV-associated hypopharyngeal cancers.
PLoS ONE. 2013 ; 8 (11) : e78718.
- Julieron M, Kolb F, Schwaab G, Marandas P, et al.
Surgical management of posterior pharyngeal wall carcinomas: functional and oncologic results.
Head Neck. 2001 ; 23 (2) : 80-6.
- Kayhan FT, Kaya KH, Sayin I.
Robot-assisted removal of a posterior pharyngeal wall mucoepidermoid carcinoma.
Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 ; 66 (Suppl 1) : 385-8.
- Lallemant B, Moriniere S, Ceruse P, Lebalch M et al.
Transoral robotic surgery for squamous cell carcinomas of the posterior pharyngeal wall.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017 ; 274 : 4211-6.
- Lapeyre M., Loos G., Biau J.
Délinéation des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx.
Volume 4115, Issue 5, 10/2013, Pages 337-648, ISSN 1278-3218.
- Li L, Zou L, Fang J.
A case report of application of posterior pharyngeal flap in resection and reconstruction of posterior pharyngeal wall carcinomas located at the level of the cricoid cartilage.
Medicine (Baltimore). 2019 ; 98 : e14412.
- Meccariello G, Montevocchi F, D'Agostino G, Lannella G et al.
Trans-oral robotic surgery for the management of oropharyngeal carcinomas: a 9-year institutional experience.
Acta Otorhinolaryngol Ital. 2019 ; 39 (2) : 75-83.
- Park YM, Kim WS, Byeon HK, De Virgilio A, et al.
Feasibility of transoral robotic hypopharyngectomy for early-stage hypopharyngeal carcinoma.
Oral Oncol. 2010 ; 46 (8) : 597-602.
- Pommier P, Bolot G, Martel I, Montbarbon X et al.
Salvage brachytherapy of posterior pharyngeal wall squamous cell carcinoma in a previously irradiated area.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 ; 38 (1) : 53-8.
- Shen L, Fan GK, Zhu Y, Xu F, Zhan W.

Superficial temporal artery flap : a new option for posterior hypopharyngeal wall reconstruction.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011 ; 268 (7) : 1017-21.

- Soares JMA, Santos MHS, Sousa AA, Moraes GM.
Reconstruction of the posterior pharyngeal wall with a deltopectoralis flap in one-step surgical intervention with larynx preservation.
Plast Reconstr Surg. 2010 ; 126 (3) : 143e-4e.
- Spiro RH, Kelly J, Vega AL, Harrison LB.
Squamous carcinoma of the posterior pharyngeal wall.
Am J Surg. 1990 ; 160 (4) : 420-3.
- Timmermans AJ, Brandsma D, Smeele LE, Rosingh AW et al.
Cervical osteomyelitis after carbon dioxide laser excision of recurrent carcinoma of the posterior pharyngeal wall.
Ann Otol Rhinol Laryngol. 2013 ; 122 (4) : 273-6.
- Van Den Hoogen FJ, Balm AJ, Hilgers FJ, Bing Tan I et al.
The value of computed tomography scan versus an explorative surgical approach for removal of squamous cell carcinoma of the posterior pharyngeal wall.
Am J Surg. 1996 ; 172 : 701-3.
- Yoshida K, Inoue T, Inoue T, Tanaka E.
Treatment results of radiotherapy with or without surgery for posterior pharyngeal wall cancer of oropharynx and hypopharynx: prognostic value of tumor extension.
Radiat Med. 2004 ; 22 : 30-6.

Les icônes utilisées dans cette référence



Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de paragraphe

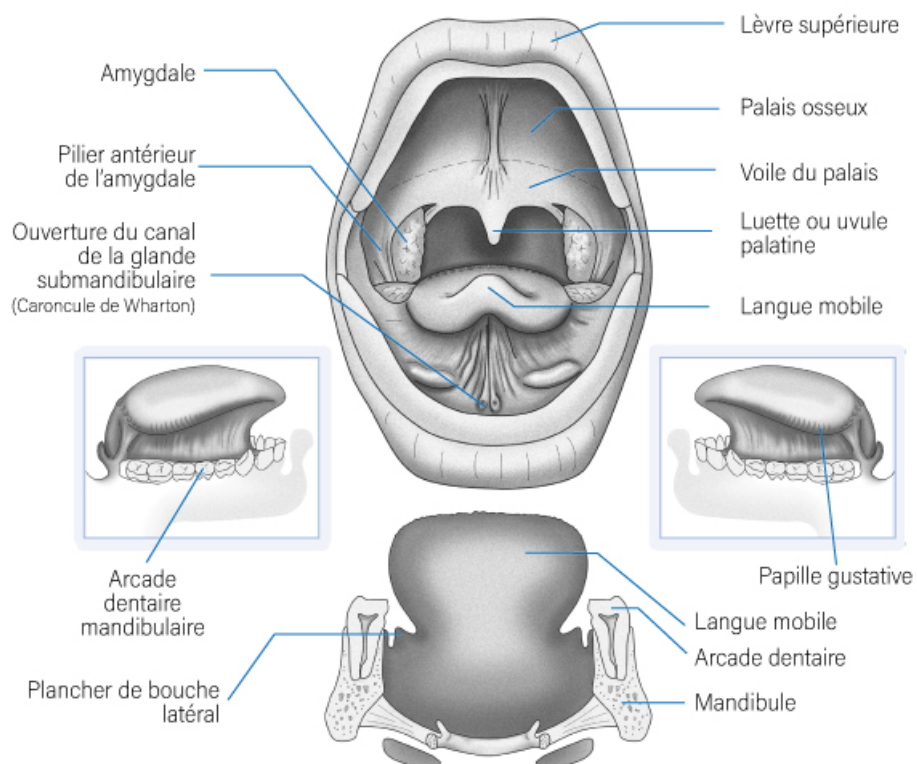
Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail national, pluridisciplinaire de professionnels de santé, avec l'appui méthodologique du Réseau Régional de Cancérologie du Grand Est (NEON), en tenant compte des autorisations de mise sur le marché des traitements disponibles et des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 16 juin 2023.

1. Epidémiologie

- Les cancers de la cavité orale sont fréquents, mais leur incidence est difficile à isoler, car la plupart des statistiques regroupent en une seule catégorie les cancers des lèvres, de la cavité orale et du pharynx.
- Le taux d'incidence des cancers de la lèvre, de la bouche et du pharynx diminue chez l'homme mais augmente chez la femme depuis 1990. L'évolution du taux de mortalité standardisé (TSM) chez l'homme est assez semblable à celle du TSM d'incidence avec un léger ralentissement de la diminution entre 2010 et 2018 (-2,8 % par an). Chez la femme, le TSM a diminué moins fortement puis est même resté stable entre 2010 et 2018 (+0,2 % par an). L'évolution de l'incidence et de la mortalité est à relier à celle de l'exposition aux principaux facteurs de risque de ces cancers : le tabac et l'alcool. Les facteurs de risque des cancers de l'oropharynx et de la cavité orale sont tout à fait différents, l'émergence de cancers de l'oropharynx induits par HPV étant un phénomène avéré (Cf. chapitre "Carcinome de l'oropharynx"), alors que l'alcool et le tabac restent les principaux facteurs de risque identifiés dans les cancers de la cavité orale. Les traumatismes dentaires, même chez le non-fumeur, peuvent être à l'origine de cancers de la langue (Perry, 2015) (NP4).
- Ainsi en 2018, on estime, en France, le nombre de nouveaux cas de cancers des lèvres, de la bouche et du pharynx à 3637 cas chez la femme et 10055 cas chez l'homme. Le nombre de décès par cancers de la lèvre, de la bouche et du pharynx est estimé en 2018 à respectivement 924 femmes et 2898 hommes.
- Le pronostic des cancers de la cavité orale est sévère, même s'il s'est amélioré dans le temps (Schwam, 2016).
- La survie nette à 5 ans des personnes atteintes de cancer de la lèvre était et demeure élevée (88 %), car leur symptomatologie clinique permet un diagnostic souvent précoce donc une moindre extension ganglionnaire et un meilleur pronostic.

Les cancers-en-France édition 2019 [Cancers_en_France-Essentiel_Faits_et_chiffres-2018 \(3\).pdf](#)

2. Anatomie



3. Classification AJCC 8^{ème} édition

- Le pronostic de ces cancers est dominé par le stade TNM ; la classification aujourd'hui utilisée est la 8^{ème} classification de l'AJCC.
- Par rapport à l'édition précédente, elle introduit la notion de profondeur d'infiltration et de rupture capsulaire. L'influence de la profondeur d'infiltration dans les cancers de la cavité orale a été mise en évidence dans de nombreuses études (Kang, 2011 ; Liao, 2012 ; Almangush ; 2015, Low, 2016 ; Garzino-Demo ; 2016) (NP4). L'influence de la rupture capsulaire a été démontrée pour toutes les localisations et plus spécifiquement dans la cavité orale (Shaw, 2010) (NP4).

Tumeur (mêmes classifications clinique et histologique) :

Tx	Tumeur primitive non évaluable
Tis	Carcinome in situ
T1	T ≤ 2cm et de profondeur d'infiltration (PDI*) ≤ 5mm
T2	T ≤ 2cm et 5mm < PDI* ≤ 10mm ou 2cm < T ≤ 4cm et PDI ≤ 10mm
T3	T > 4 cm ou PDI* > 10mm
T4a	Lèvre: tumeur envahissant la corticale osseuse**, le nerf alvéolaire inférieur, le plancher de la bouche ou la peau (menton ou nez) Cavité orale : tumeur traversant la corticale osseuse (l'érosion corticale superficielle ne suffit pas), le sinus maxillaire ou la peau du visage
T4b	Tumeur envahissant l'espace masticateur, les apophyses ptérygoïdes, la base du crâne ou englobant l'artère carotide interne

* La PDI doit être distinguée de l'épaisseur tumorale. PDI est la profondeur d'infiltration et non l'épaisseur de la tumeur. les tailles sont indiquées dans la plus grande dimension.

** Une érosion corticale superficielle de l'os alvéolaire n'est pas suffisante pour classer une tumeur en T4a

Ganglions (mêmes classifications clinique et histologique) :

N0	Pas d'adénopathie cervicale
N1	1 seule adénopathie < 3 cm ipsilatérale sans extension extraganglionnaire
N2a	1 seule adénopathie > 3 cm et < 6 cm ipsilatérale sans extension extraganglionnaire
N2b	Plusieurs adénopathies < 6 cm ipsilatérales sans extension extraganglionnaire
N2c	Adénopathie(s) controlatérales ou bilatérales < 6 cm, sans extension extraganglionnaire
N3a	Adénopathie ≥ 6 cm sans extension extraganglionnaire
N3b	Métastase ganglionnaire unique ou multiple, ipsi/contro/bilatérales, avec extension extraganglionnaire clinique (i.e. : envahissement cutané, fixation profonde, déficit neurologique)

4. Traitement chirurgical

4.1. Chirurgie du T

4.1.1. Place de la chirurgie pour les stades cT1 à cT4

- Les stades cT1 à cT4a sont résécables. Ces tumeurs sont traitées le plus souvent chirurgicalement en première intention. Un traitement non chirurgical sera évoqué dans deux situations distinctes :
 - En cas d'extension métastatique à distance
 - Et en cas d'adénopathie(s) cervicale(s) non résécable(s).
- Les arguments reconnus en faveur d'un traitement chirurgical en première intention sont :
 - Des résultats carcinologiques supérieurs. La seule étude randomisée permettant de tester la supériorité d'un traitement chirurgical en première intention par rapport à un traitement non chirurgical par radiothérapie ou chimioradiothérapie a été arrêtée prématurément en raison d'une survie inférieure dans le groupe non chirurgical (Robertson, 1998) (NP1). Dans deux études cas-témoins, les résultats carcinologiques montraient une augmentation significative de la survie globale et de la survie spécifique dans le groupe chirurgie première (Gore, 2015) (NP4) ; (Chinn, 2014) (NP3).
 - Des résultats fonctionnels très satisfaisants et en constante amélioration depuis le développement :
 - Des techniques de reconstruction d'une part (lambeaux pédiculés et libres),
 - De réhabilitation dentaire d'autre part (prothèses implanto-portées par exemple).

4.1.2. Place de la chirurgie pour le stade cT4b

- Selon la classification TNM 8^{ème} édition, les tumeurs de la cavité orale classées cT4b sont peuvent envahir :
 - L'espace masticateur,
 - L'aile interne des apophyses ptérygoïdes,
 - La base du crane
 - Ou l'artère carotide interne.
- De façon plus générale, une tumeur est classée cT4b lorsqu'une exérèse complète avec des marges saines n'est pas envisageable. On parle alors de tumeur non résécable. (Cf. définition de la résécabilité, chapitre Généralités).
- Dans ce cas, un traitement non chirurgical sera proposé en première intention (Cf. chapitre "Généralités" ; paragraphes « radiothérapie » et « traitements médicaux des cancers »).

4.1.3. Optimisation des marges d'exérèses chirurgicales

- L'existence d'une marge d'exérèse envahie aggrave le pronostic ([Szewczyk, 2018](#)) (NP4).
- Dans une étude rétrospective portant sur 280 patients, qui présentaient des tumeurs de la cavité buccale, les recoupes séparées sur le lit tumoral rendaient l'interprétation de l'analyse histologique moins fiable. Cela engendrait une diminution de la survie par rapport au groupe pour lequel les marges étaient analysées directement sur la pièce opératoire ([Maxwell, 2015](#)) (NP4).

4.1.3.1. Valeur de l'examen extemporané

- L'examen histologique extemporané des marges d'exérèse est un examen dont la spécificité est proche de 100 %, mais dont la sensibilité est parfois inférieure à 50 % ([Mair, 2017](#)) (NP4).
- D'autre part, si les patients ayant eu une résection d'emblée en marges saines ont un meilleur pronostic local que les patients ayant dû bénéficier de recoupes et a fortiori que les patients en marges envahies, il n'a pas été retrouvé de différence de contrôle local entre ces deux dernières situations ([Bulbul, 2019](#)) (NP4). En d'autres termes, la réalisation de recoupes pour obtenir in fine des marges saines n'était pas équivalente en termes de contrôle local à une exérèse d'emblée en marges saines, et ces recoupes ne permettaient pas d'améliorer significativement le pronostic.
- Enfin, le rapport coût/bénéfice d'un examen histologique systématique extemporané des marges d'exérèse ne semble pas favorable ([Datta, 2019](#)) (NP4). Un très grand nombre de ces examens est négatif et consomme des ressources humaines et financières. Un examen visuel minutieux macroscopique de la pièce d'exérèse serait suffisant dans l'immense majorité des cas. Si un examen histologique extemporané devait être demandé, la réalisation de recoupes sur le lit d'exérèse et leur analyse extemporanée seraient moins bien corrélées au statut final des marges d'exérèse que l'analyse des marges sur la pièce opératoire elle-même ([Buchakjian, 2016](#)) (NP4).

4.1.3.2. Lugol

- La coloration au Lugol permettrait de visualiser significativement les marges envahies mais aussi la dysplasie et les zones de carcinome in situ, mais cette technique ne peut pas être utilisée pour les tumeurs situées en zone de muqueuse kératinisée comme le palais dur, la gencive et la face dorsale de la langue ([Mc Mahon, 2010](#)) (NP4).

4.1.3.3. Techniques de fluorescence

Plusieurs études ont montré une hyperfluorescence des zones tumorales en peropératoire ([Martin, 2022](#) ; [Cortese, 2019](#)). Ces techniques sont en cours d'évaluation et pourraient, dans les années à venir, améliorer la qualité des actes chirurgicaux (avis d'experts).

4.1.3.4. Biologie moléculaire

- Des récives locales isolées surviennent malgré des marges chirurgicales considérées en histologie comme indemnes de maladie carcinomateuse ou de dysplasie.
- De nombreux travaux ont montré la présence d'altérations génétiques multiples au sein des cellules situées à proximité de la tumeur en zone tissulaire considérée en histologie comme indemne d'anomalie ([Eljabo, 2018](#) ; [Strzelczyk, 2018](#) ; [Strzelczyk \(2\), 2018](#) ; [Liu, 2018](#) ; [Pierssens, 2017](#)) (NP2).
- La présence de telles altérations génétiques dans les marges serait corrélée à une diminution de la survie sans récive ([Eljabo, 2018](#) ; [Pierssens, 2017](#)) (NP2). Les marges d'exérèse délimitées sous NBI contiendraient significativement moins d'altérations génétiques que les marges délimitées en lumière blanche ([Farah, 2016](#)) (NP2).



- Les tumeurs (T1 à T4a) doivent être opérées (grade B).
- Les marges d'exérèse chirurgicale sont principalement délimitées par un examen macroscopique minutieux en lumière blanche (grade A).
- Une exérèse tumorale d'emblée en marges saines offre le maximum de chances de contrôle local. En cas de doute, la réalisation de recoupes supplémentaires pour aboutir, in fine, à une exérèse considérée comme complète est recommandée, mais ne permet pas d'atteindre le même pronostic carcinologique (grade C).
- Un examen histologique extemporané des marges n'est pas systématiquement recommandé. En cas de doute à l'examen macroscopique, un examen histologique extemporané sera réalisé (grade C).

4.2. Chirurgie du N

4.2.1. Cou N0

- Pour les tumeurs évoluées (cT3 et cT4) avec une région cervicale cN0, le traitement chirurgical systématique des aires ganglionnaires n'a jamais fait débat en raison :
 - D'une part d'un taux plus élevé des métastases occultes
 - Et d'autre part de la nécessité de faire un abord combiné cervical et transoral pour l'exérèse et/ou la reconstruction.
- Pour les tumeurs T1 et T2, accessibles à une exérèse par voie transorale, sans nécessité d'un abord cervical combiné pour l'exérèse ou la reconstruction, et avec une région cervicale cN0 à l'issue du bilan clinique et radiologique, l'indication et le cas échéant, la modalité du traitement systématique des aires ganglionnaires, se posent depuis plusieurs décennies, au regard d'un taux de métastases occultes considéré comme faible, mais en réalité proche de 20 % (Orabona, 2016 ; Mishra, 2010 ; Moya-Plana, 2018) (NP2).

4.2.2. Faut-il faire un curage ganglionnaire sélectif systématique ou peut-on se permettre de réaliser une surveillance rapprochée ?

- En 2011, une méta-analyse reprenait 4 études prospectives randomisées permettant de comparer les résultats carcinologiques entre deux attitudes différentes dans la prise en charge des aires ganglionnaires pour les tumeurs de stade débutant classées cT1/T2N0 :
 - Un curage ganglionnaire systématique
 - Ou une surveillance avec un curage en cas d'échec ganglionnaire (Fasunla, 2011) (NP1).
- Ces 4 études rassemblaient un total de 283 patients. Les résultats montraient que le curage diminuait significativement le taux de décès lié au cancer (RR = 0,57 ; 95 % CI 0,36-0,89 ; p = 0,014).
- En 2015, une étude prospective randomisée parue dans le New England Journal of Medicine démontrait sans ambiguïté l'intérêt du curage systématique (D'Cruz, 2015) (NP1). A 3 ans, la survie globale (80 % versus 67,5 % ; p = 0,01) et la survie sans progression (69,5 % versus 45,9 % ; p < 0,001) étaient augmentées dans le groupe curage comparativement au groupe surveillance.
- Depuis, plusieurs méta-analyses ont confirmé ce résultat (Abu-Ghanem, 2016 ; Ding 2019 ; Ibrahim 2020) (NP4), mais les tumeurs de stade 1 pourraient bénéficier d'une simple surveillance sans perte significative de chance contrairement aux tumeurs de stade 2 (Cao, 2019 ; Massey, 2019) (NP4).
- Dans des conditions de surveillance rapprochée renforcée, comportant une consultation toutes les 6 semaines et des échographies cervicales régulières systématiques et une cytoponction de tout ganglion suspect de plus de 4 mm, il n'y aurait pas de différence significative entre une surveillance et un curage systématique en ce qui concerne la survie spécifique à 5 ans (86,5% groupe curage versus 94,2 % groupe surveillance, p = 0,079) (Flach, 2013) (NP4). Par contre, les patients du groupe surveillance ayant eu une récurrence ganglionnaire ont eu un curage plus étendu, et pratiquement tous une radiothérapie adjuvante (96,0%), avec donc au final une morbidité globale supérieure.

4.2.3. Peut-on limiter le curage sélectif aux seuls groupes I-III ?

- Le taux de métastases occultes dans les groupes IV et V est très faible, inférieur à 5 % pour les tumeurs de la cavité buccale (Bajwa, 2011) (NP4). Dans une méta-analyse publiée en 2019, le taux de métastases isolées dans le groupe IV (« skip metastasis ») était évalué à 0,50 % (95 % ; IC = 0,09 %-1,11 %) sans influence du site tumoral ni du stade cT (Warshavsky, 2019) (NP4).
- L'épargne des groupes IV et V n'aurait pas d'impact négatif sur le pronostic. Dans une étude prospective comparative randomisée comparant un curage I-III et un curage I-V, il n'a pas été retrouvé de différence entre les deux groupes concernant le taux de contrôle ganglionnaire à 3 ans (92,6 % versus 87,5 % ; p = 0,108) et le taux de survie spécifique (79,0 % versus 76,9 % ; p = 0,659). Les patients ayant eu un curage I-III ont présenté moins de complications locales cervicales que les patients ayant eu un curage I-V (13,0 % versus 21,9 % ; p = 0,040), en particulier moins de douleurs ou de déficit de l'abduction de l'épaule (Guo, 2014) (NP1).
- Si limiter l'extension du curage aux seuls groupes I-III a un intérêt pour limiter sa morbidité, ce curage devrait au minimum comprendre 18 ganglions pour ne pas entraîner une perte de chance pour le patient (Ebrahimi, 2014) (NP4).

4.2.4. Épargne groupe IIB

- Le curage du groupe IIB augmente la morbidité du curage, avec une diminution significative de l'innervation spinale (Pandey, 2018 ; Parikh, 2012) (NP1). Or pour les tumeurs de la cavité buccale, le taux de métastases occultes isolées dans le groupe IIB est très faible (Chheda, 2017 ; Kou, 2017) (NP4). L'épargne du groupe IIB ne diminuerait pas le taux de contrôle ganglionnaire, mais le niveau de preuve reste insuffisant pour proposer cette déflation thérapeutique en routine (Pandey, 2018) (NP3).

4.2.5. Épargne de la glande sous-mandibulaire

- Le curage ganglionnaire cervical inclut systématiquement le groupe IB pour les tumeurs de la cavité orale. Les ganglions du groupe IB sont situés en périphérie de la glande salivaire sous-mandibulaire et non pas au sein du tissu salivaire. Dans la littérature, le taux d'infiltration de la glande sous-mandibulaire était compris entre 1,9 % et 4 % (Panda, 2015 ; Basaran, 2013 ; Zeng, 2019 ; Malgonde, 2015) (NP4).
- Certains auteurs ont donc cherché à évaluer la faisabilité d'un curage ganglionnaire sélectif du groupe IB préservant la glande salivaire dans le but de limiter la morbidité de ce curage (dépression inesthétique, diminution du flux salivaire). Les résultats en termes de récurrence ganglionnaire isolée sont contradictoires et n'ont été évalués que sur de très petites séries rétrospectives (Chen, 2011 ; Lanzer, 2014) (NP4). La plus grande prudence s'impose, en particulier pour les tumeurs du plancher buccal en raison d'un risque évident d'infiltration par contiguïté.

4.2.6. Curage uni- ou bilatéral ?

- Dans la littérature, on retrouve un certain nombre de paramètres qui augmentent le risque d'avoir une atteinte ganglionnaire controlatérale comme une tumeur atteignant la ligne médiane, les tumeurs de grande taille et le degré élevé d'infiltration tumorale (Fan, 2011) (NP4). Ainsi, il est communément admis que pour les tumeurs de stade cT1T2N0 proches de la ligne médiane et pour toutes les tumeurs de stade cT3-T4N0, un curage ganglionnaire bilatéral est recommandé.
- Par contre, avec moins de 5 % de drainage exclusivement controlatéral pour les tumeurs de stade débutant (cT1T2N0) bien latéralisées, un curage ganglionnaire controlatéral systématique ne semble pas nécessaire (Moya-Plana, 2018) (NP2).
- Dans une série prospective de 199 patients opérés d'un carcinome épidermoïde de la cavité orale bien latéralisé classé cT1-T2N0 avec une technique du ganglion sentinelle, il a été constaté une fixation controlatérale pour 41 patients (20,6 %) et une atteinte histologique pour 17 patients (8,5 %) (Molstrom, 2019) (NP1). Cependant, le caractère bien latéralisé de ces tumeurs n'est pas évident à la lecture du manuscrit, ce qui pourrait expliquer ce taux élevé d'atteinte controlatérale.

4.2.7. Technique du ganglion sentinelle

- Les ganglions sentinelles sont les premiers ganglions recevant le drainage lymphatique issu du site tumoral primitif, et sont donc les plus susceptibles d'être envahis par des cellules métastatiques. Partant de ce postulat, il est communément admis que le résultat de l'analyse histologique de ces seuls ganglions est représentatif de la présence ou non de métastases dans l'ensemble des autres ganglions cervicaux. En d'autres termes, si les ganglions sentinelles sont indemnes de métastases, la probabilité qu'il existe des métastases ganglionnaires dans le reste des ganglions du cou serait négligeable.
- Cette technique est réalisée en routine dans le traitement du cancer du sein (El Hage, 2016 ; Geng, 2016) et des cancers de la peau (Cordeiro, 2016 ; Santos, 2017). Introduite dans les années 90 dans le traitement des voies aérodigestives supérieures, sa validité reste discutée en termes de sécurité carcinologique.

4.2.7.1. Etudes de validation du concept de ganglion sentinelle : bien identifier les premiers relais ganglionnaires et les skip métastases

- En 2017, une méta-analyse, colligeant les résultats de 66 études prospectives, incluait 3516 patients traités pour un carcinome épidermoïde classé cT1N0 et cT2N0 (Liu, 2017) (NP2). Les performances de la technique du ganglion sentinelle calculées à partir des données colligées retrouvaient 87 % de sensibilité (95 % ; IC : 85,0 % - 89,0 %) et 94 % de valeur prédictive négative (95 % ; IC : 97,0 % - 99,0 %). L'utilisation de techniques de biologie moléculaire (immunohistochimie) augmentait significativement la sensibilité de l'examen (88,0 % versus 77,0 %), contrairement à la réalisation de coupes microsériées.
- En 2018, la plus grande série française monocentrique prospective rapportait pour des tumeurs de la cavité orale classées cT1T2N0 opérés entre 2000 et 2013 (Moya-Plana, 2018) (NP2). Le bilan initial comprenait systématiquement une imagerie conventionnelle en coupes (scanner ou IRM) et à partir de 2011 une TEP-TDM au 18F-FDG. Un examen histologique extemporané était réalisé lors de la chirurgie sur les ganglions sentinelles.

Les ganglions sentinelles ont été retrouvés avec succès lors de la chirurgie dans 93,9 % des cas. Le nombre médian de ganglions retrouvés par patient était de 2,0 lors de la lymphoscintigraphie (entre 1 et 8) et 2,5 lors de la chirurgie (entre 1 et 9). Une très grande majorité de ces ganglions étaient homolatéraux à la tumeur (87,2 %) lorsque la tumeur était bien latéralisée (195 cas/229 cas), mais n'étaient retrouvés que du côté controlatéral chez 4,1 % des patients.

Les patients pN+ (en extemporané ou en définitif) ont tous bénéficié d'un curage ganglionnaire. Il a été retrouvé des métastases ganglionnaires occultes chez 21,4 % des patients. Le taux de récurrence ganglionnaire isolée pour les patients pN- était de 8,1 %, avec 91 % de ces patients éligibles à un curage de rattrapage, et ces patients avaient au final un meilleur pronostic que les patients pN+. Il n'a pas été constaté de différence significative de survie sans récurrence entre les patients pN+ et pN-, mais au contraire moins de complications cervicales dans le groupe pN-.

- Plusieurs recommandations de bonne pratique clinique ont été éditées récemment pour la réalisation de cette technique (Giammarile, 2019 ; Schilling, 2019) (NP4).
- Plus récemment, 2 essais multicentriques randomisés ont prouvé la non infériorité de la technique du ganglion sentinelle sur le curage électif chez les patients T1-T2N0 (Garrel, 2020 ; Hasegawa, 2021). L'étude de Garrel portait sur 279 patients. La survie sans récurrence ganglionnaire était de 89,6 % (IC : 95 % ; 0,83 % - 0,94 %) à 2 ans dans le bras opéré par curage versus 90,7 % (IC 95 % ; 0,84 % - 0,95 %) dans le bras opéré par technique du ganglion sentinelle, confirmant l'équivalence avec $p < 0,01$. Les résultats fonctionnels étaient significativement moins bons dans le bras opéré par curage à 6 mois de la chirurgie.

L'étude d'Hasegawa portait sur 271 patients. La survie globale à 3 ans dans le groupe opéré par ganglion sentinelle était de 87,9 % (limite basse de l'IC95 % unilatéral : 82,4), non inférieure à celle du groupe opéré par curage : 86,6 % (limite basse de l'IC 95 % unilatéral : 80,9) $p < 0,001$. Les résultats fonctionnels étaient significativement moins bons dans le bras opéré par curage jusqu'à un an de la chirurgie.

4.2.7.2. Avantages / inconvénients du principe de biopsie du ou des ganglion(s) sentinelle(s)

- Les avantages rapportés de la biopsie du ou des ganglions sentinelles pour les cN0 comparativement à un curage sélectif systématique sont :
 - Une diminution de la morbidité chirurgicale (cicatrice réduite, diminution de l'incidence du déficit moteur du muscle trapèze dans le territoire du nerf spinal, préservation de la glande sous-mandibulaire avec diminution de l'impact cosmétique par dépression sous-mandibulaire, diminution de l'incidence du déficit facial dans le territoire du rameau mentonnier),
 - Une diminution de la durée d'hospitalisation,
 - Une augmentation de la sensibilité de détection des adénopathies occultes et micrométastases par une analyse histologique approfondie par des coupes microsériées et utilisation systématique des techniques d'immunohistochimie,
- Les inconvénients rapportés relatifs à cette technique sont :
 - Un risque de curage différé avec nécessité d'une nouvelle hospitalisation pour une nouvelle intervention chirurgicale sous anesthésie générale en cas de ganglion sentinelle positif non détecté par l'examen histologique extemporané ou si cet examen extemporané n'est pas réalisé,
 - Un risque de non-détection des ganglions de drainage par une injection non optimale, ou pour les ganglions situés à proximité de la tumeur, problème qui concerne principalement les tumeurs du plancher buccal,
 - L'accessibilité et la disponibilité du service de médecine nucléaire,
 - Le respect d'un timing strict (injection préopératoire), avec une dose injectée qui varie selon que l'injection est réalisée la veille ou le jour même de la chirurgie,
 - L'injection du radiotraceur qui peut être douloureuse pour le patient.



- Il est recommandé de réaliser une exploration ganglionnaire chirurgicale systématique pour les tumeurs classées cT1/T2N0 (grade A).
- Un curage ganglionnaire sélectif des groupes I à IV est recommandé en standard (grade A).
- Un curage ganglionnaire sélectif limité aux groupes I à III est possible, sans augmentation significative du taux d'échec ganglionnaire isolé (grade A).
- L'épargne du groupe IIB n'est pas recommandée en routine (grade B).
- La préservation de la glande submandibulaire lors de la réalisation du curage du groupe IB n'est pas recommandée (grade C).
- Une exploration ganglionnaire cervicale selon la technique du ganglion sentinelle est une option pour les tumeurs de la cavité buccale classées cT1T2N0, à condition d'en maîtriser la technique, d'en connaître les limites, et après une courbe d'apprentissage (grade B).

4.2.8. Cous N+

- Pour les patients présentant une ou des métastases ganglionnaires cervicales (cliniques, radiologiques ou métaboliques) lors du bilan initial, un curage ganglionnaire curatif est habituellement réalisé.
- Le type de curage, et le caractère uni- ou bilatéral de celui-ci, varient en fonction d'un certain nombre de critères.

4.2.8.1. Curage sélectif ou radical ?

- La réalisation systématique d'un curage radical modifié (emportant les groupes I à V, mais préservant tout ou partie des trois éléments suivants : muscle sternocléidomastoïdien, veine jugulaire interne, nerf spinal) n'est plus de mise.
- En dehors des volumineuses adénopathies cN3 ou des extensions ganglionnaires multiples (groupes V par exemple), la réalisation d'un curage sélectif n'emportant pas systématiquement tous les groupes ganglionnaires I à V permet de limiter les séquelles fonctionnelles sans impact négatif sur le taux de contrôle ganglionnaire, y compris en cas d'adénopathie avec extension extracapsulaire (Liang, 2015 ; Feng, 2014) (NP4).
- En effet, en cas de pN+, un traitement adjuvant par radiothérapie ou chimioradiothérapie sera le plus souvent réalisé, permettant de traiter à dose prophylactique les groupes ganglionnaires non opérés. Par contre, cette équivalence n'est valable que dans la mesure où le curage sélectif est considéré comme satisfaisant, avec un nombre significatif de ganglions analysés (Lee, 2018) (NP4).

4.2.8.2. Curage uni ou bilatéral ?

- De façon générale, le taux d'échec ganglionnaire isolé, pour les tumeurs de la cavité buccale bien latéralisées, opérées avec un curage ganglionnaire unilatéral, est inférieur à 5 % (Habib, 2016 ; Feng, 2014) (NP4).
- La présence d'une extension extracapsulaire est significativement associée à une augmentation du risque d'échec ganglionnaire controlatéral (HR = 12,9 ; 95 % IC 1,3-36,4 ; p = 0,028) (Feng, 2014) (NP4).
- Le curage ganglionnaire controlatéral pourrait cependant être évité chez les patients avec une tumeur bien latéralisée, très peu infiltrante, classée cT1-T2, et sans atteinte ganglionnaire ou avec une atteinte ganglionnaire ipsilatérale sans extension extracapsulaire (Feng, 2014) (NP4).
- L'épargne du curage ganglionnaire controlatéral paraît donc indiquée pour les tumeurs bien latéralisées classées cT1T2N1-2b selon la nouvelle classification cTNM 8^{ème} édition 2017 qui prend en compte l'épaisseur d'infiltration.



- Lorsque c'est possible, un curage ganglionnaire sélectif des groupes I à IV est recommandé afin de diminuer les séquelles sans diminuer le taux de contrôle ganglionnaire (grade A).
- Le curage ganglionnaire controlatéral n'est pas recommandé chez les patients avec une tumeur bien latéralisée, peu infiltrante (cT1-T2), avec une atteinte ganglionnaire uniquement ipsilatérale sans extension extraganglionnaire (grade A).

Tout traitement chirurgical doit faire l'objet d'une discussion en RCP, avec les résultats histologiques, pour statuer sur un éventuel traitement post-opératoire ou sur une surveillance simple Cf. Chapitre "Généralités".

5. Place de la radiothérapie

La remise en état bucco-dentaire est particulièrement nécessaire dans cette localisation.

5.1. Radiothérapie externe

- La technique de radiothérapie externe en trois dimensions avec modulation d'intensité des cancers de la cavité buccale n'a pas de spécificité par rapport aux autres localisations, en dehors de l'adaptation des volumes d'irradiation.
- La mandibule reste l'organe le plus fragile pour cette localisation avec un risque de radionécrose qui doit être réduit au maximum (Chen, 2016 ; Lee, 2009 ; Tsai, 2013) (NP4).
- La radiothérapie externe n'est pas recommandée en première intention chez les patients opérables ou ayant une tumeur T1-T2N0 accessible à une curiethérapie (Lapeyre, 2016) (NP4).
- Pour les stades T3-T4 : lorsque l'exérèse est très étendue et nécessite par exemple une amputation complète de la langue mobile ou une amputation totale (voire subtotale) de mandibule ou en cas de terrain de fragilité, la radiothérapie à visée curative peut être proposée en alternative à la chirurgie. Pour les stades cT3 et cT4a, bien que la chirurgie soit le plus souvent indiquée en première intention, il est envisageable d'avoir recours d'emblée à la radiothérapie lorsque l'exérèse est très étendue et nécessite par exemple une amputation complète de langue mobile ou totale (voire subtotale) de mandibule.

5.2. Curiethérapie

- La curiethérapie est une méthode d'irradiation conformationnelle très localisée traitant uniquement la tumeur ou le lit opératoire en cas de marge proche.
- Les principales indications de curiethérapie des cancers de la cavité buccale sont les tumeurs localisées de :
 - La lèvre,
 - La langue mobile,
 - Le plancher buccal
 - Et de la face interne de joue.
- Les contre-indications en dehors de celles d'ordre général, sont :
 - L'atteinte de la gencive ou du trigone rétromolaire,
 - Une tumeur se situant à une distance inférieure à 5 mm de la gencive,
 - L'infiltration de la commissure intermaxillaire
 - Et l'extension au parapharynx.
- La curiethérapie peut être réalisée seule en première intention ou en traitement adjuvant après une radiothérapie externe ou une chirurgie (Lapeyre, 2008 ; Peiffert, 2018 ; Mazon, 2009) (NP2).
- La technique de référence est la curiethérapie avec débit de dose pulsé (PDR).
- La technique utilisée consiste en l'implantation de cathéters en plastique ou d'aiguilles pour les lèvres, secondairement connectés à un projecteur de source d'iridium 192. Ce geste est réalisé le plus souvent sous anesthésie générale, excepté pour les cancers de la lèvre inférieure. Pendant le traitement, le port d'une protection plombée de mandibule est obligatoire pour limiter le risque de radionécrose et l'alimentation est assurée par une sonde naso-gastrique.
- En situation non opérée (curiethérapie exclusive des T1-2N0 de la cavité buccale), la dose prescrite est de l'ordre de 65-70 Gy en PDR (en curiethérapie HDR, 45-55 Gy à raison de 4,5-5,5 Gy par fraction et 2 fractions par jour). Après radiothérapie (ayant délivré une dose de 40-50 Gy), elle est de 35-40 Gy en PDR (en curiethérapie HDR, elle est de 18-21 Gy à raison de 3 Gy par fraction et 2 fractions par jour)). Le traitement des aires ganglionnaires doit être associé (Lapeyre, 2016 ; Peiffert, 2018) (NP2).
- En post-opératoire, selon le statut de la marge et en cas de curiethérapie exclusive (T1-2N0 de la cavité buccale ; marge <5 mm ou R1), la dose prescrite est de l'ordre de 50 - 60 Gy en PDR (en curiethérapie HDR, elle est de 32 - 40 Gy à raison de 4 Gy par fraction et 2 fractions par jour). En cas d'association à une radiothérapie (ayant délivré une dose de 45 - 50 Gy), la dose est de l'ordre de 10 - 20 Gy en PDR (en HDR, de 16 - 24 Gy à raison de 4 Gy par fraction et 2 fractions par jour) (Lapeyre, 2016, Peiffert, 2018) (NP2). L'intérêt est de diminuer le volume d'irradiation et la dose d'irradiation sur les organes à risque.

6. Situation de rattrapage

- La récurrence locale ou locorégionale est l'évènement péjoratif le plus fréquent dans les cancers de la cavité orale. Elle peut survenir jusque dans 30 % des cas (Koo, 2006) (NP4). La grande majorité des récurrences survient dans les trois premières années de suivi post-thérapeutique (Schwartz, 2000) (NP4).
Le pronostic est d'autant plus sévère que cette récurrence survient à courte distance de la fin du traitement initial : dans une série rétrospective de 773 cas, une récurrence locale ou locorégionale était observée chez 202 patients.
- La survie globale à 5 ans observée était de 20,5 % lorsque la récurrence survenait entre 6 et 18 mois après la fin du traitement initial, versus 42,3 % lorsque la récurrence était plus tardive (Mucke, 2009) (NP4). Une fixation ganglionnaire avec un SUV élevé au TEP pourrait également être défavorable (Liao, 2009) (NP4). Le pronostic est également plus sévère lorsque la récurrence survient chez un patient pour qui le traitement de la tumeur initiale a comporté une radiothérapie post-opératoire (Tam, 2017) (NP4).
- La chirurgie de rattrapage est le seul traitement potentiellement curatif dans les cancers récidivants de la cavité orale. Elle doit être proposée au décours d'un bilan radiologique complet pour juger de la faisabilité d'une résection en marges saines (Horn, 2016) (NP4). Elle peut être proposée dans les tumeurs classées T4b traitées par chimioradiothérapie ayant permis d'obtenir une réponse complète ou partielle (Fang, 2016) (NP4). La plupart des patients ne parviennent pas à récupérer une alimentation normale et une proportion non négligeable sera dépendante d'une gastrostomie (Kostrzewa, 2010) (NP4). La reconstruction microchirurgicale permet d'apporter un tissu sain vascularisé qui permettra une cicatrisation du site d'exérèse en limitant le risque de rupture vasculaire post-opératoire tout en préservant une qualité de vie acceptable au patient, et ce, même si la résection nécessaire est complexe et implique une reconstruction composite.



- La chirurgie de rattrapage est le traitement de référence si des marges chirurgicales saines peuvent être obtenues (avis d'experts).

7. Reconstruction chirurgicale du site tumoral primitif

- Au niveau de la cavité orale, les résections tumorales s'accompagnent de reconstructions pour couvrir ou combler la perte de substance. Ce geste est normalement réalisé lors de la chirurgie d'exérèse tumorale. À distance ou au moment de la chirurgie se pose également la question de la restauration prothétique par prothèse obturatrice dans les maxillectomies ou par prothèses adjoindes lors des édentements, implanto-portées ou non.
- Lors du traitement des tumeurs de la cavité orale, il faut garder à l'esprit que l'objectif premier est de traiter le cancer. Le choix de la résection ne doit pas être influencé par la reconstruction, mais bien l'inverse. L'évaluation exhaustive de l'état général du patient et de son espérance de vie physiologique, liée au stade tumoral, doit également influencer le choix de la reconstruction.
- Lors du traitement chirurgical des tumeurs de la cavité orale, la reconstruction est faite dans le même temps que l'exérèse tumorale. La reconstruction en un temps, sans attendre les résultats anatomopathologiques définitifs, s'accompagne du même risque de récurrence ([Hanken, 2015](#)) (NP3). Néanmoins, la présence de marges envahies (R1) impacte de façon significative la survie du patient ([Mücke, 2009](#)) (NP2) d'où l'importance de réaliser des exérèses larges. Pour limiter les marges envahies, l'examen extemporané est souvent pratiqué, mais est peu fiable, car des recoupes au hasard peuvent passer à côté d'une berge envahie d'autant que le volume tumoral réséqué est grand. De plus, l'analyse anatomopathologique extemporanée n'est pas aussi précise que l'analyse définitive.
- La possibilité de reconstruction immédiate permet des résections extensives et de réaliser des marges plus larges. Les taux de survie en sont donc meilleurs, et cela de façon statistiquement significative ([Mücke 2010](#)) (NP2).



- La reconstruction des pertes de substances étendues de la cavité buccale par lambeau libre est recommandée. Le choix d'une reconstruction par lambeau pédiculé doit être considéré comme un choix dégradé lié aux comorbidités du patient (Grade A).

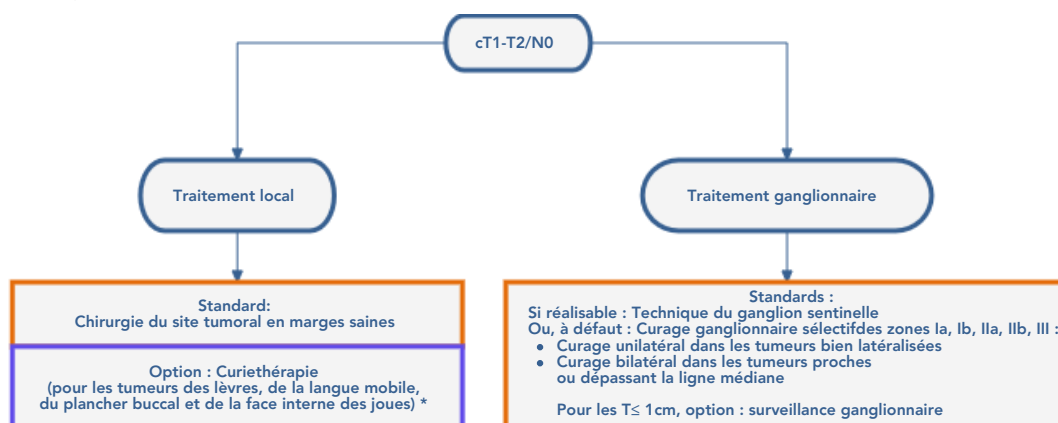
8. Cas particuliers de la prise en charge des pathologies potentiellement malignes de la cavité buccale

- Les lésions leucoplasiques, érythroplasiques et le lichen plan oral sont des lésions à risque de transformation maligne. Le risque de transformation maligne des leucoplasies est d'environ 2 % soit un risque augmenté de 400 fois en comparaison à la population générale. Ce taux semble plus élevé pour les lésions inhomogènes (Dionne, 2015 ; Van Der Waal, 2009) (NP1).
- L'érythroplasie est définie comme « une tache rouge qui ne peut être définie cliniquement comme toute autre pathologie identifiable » (Pindborg, 1997) (NP1) . Son aspect clinique peut être plan ou invaginé avec une surface lisse ou granitée. Les lésions mixtes blanches et rouges sont qualifiées d'érythroleucoplasiques. Dans le cas de ces lésions, le tabac et l'alcool constituent d'importants facteurs étiologiques (Van Der Waal, 2009) (NP1).
- Le lichen plan oral (LPO) est associé, dans 20 % des cas, à un lichen plan cutané et plus de 50 % des patients atteints de lichen plan cutané présentent un lichen plan oral (Silverman, 1985 ; Carbone, 2009) (NP2). Cliniquement, le LPO se présente sous la forme de lésions symétriques et bilatérales d'un réseau gris-blanc en relief qui peuvent être associées à des lésions en plaques, trophiques, érosives ou bulleuses. La transformation maligne des lésions de LPO est admise (Al-Hashimi, 2007) (NP1).
- La prise en charge de ces lésions n'est pas consensuelle et se décline de la surveillance à l'exérèse (Kanatats, 2011) (NP4) ; (Kumar, 2013) (NP1). Un élément fait toutefois consensus : l'arrêt du tabac permet de diminuer les risques d'apparition ou de récurrence des pathologies potentiellement malignes de la cavité buccale (Hamadah, 2009) (NP2) ; (Jaber, 2010) (NP4).
- L'attitude thérapeutique actuelle semble toutefois s'orienter vers une prise en charge active de ces lésions (Mehanna, 2009) (NP1) ; (Balasundaram, 2014) (NP1) ; (Zhang, 2016) (NP2) ; (Arnaoutakis, 2013) (NP4), mais la surveillance post-thérapeutique au long cours reste essentielle (Arduino, 2013) (NP1). Certains auteurs recommandent ainsi une excision large après la réalisation de biopsies. Leurs justifications sont, d'une part, le risque de transformation cancéreuse impliquant ensuite des prises en charge plus mutilantes, et d'autre part, la possibilité de réaliser une étude anatomopathologique complète de la lésion pouvant présenter des degrés de dysplasie variables sur l'ensemble de sa surface (Van Der Waal, 2009 ; Kumar, 2013) (NP1).
- Dans ce cadre, l'utilisation de solution d'iodure de potassium ou lugol en application locale peut être utile. En effet, contrairement à une muqueuse saine, les cellules de tissus dysplasiques ou présentant une localisation de carcinome in situ ou invasif, contiennent une faible teneur en glycogène (Aizawa, 2017) (NP2). La solution colore donc les tissus sains en marron ou noir, alors que les tissus pathologiques apparaissent plutôt jaunes. On distingue ainsi plus facilement les marges lésionnelles lors des gestes d'exérèse. Ainsi, l'utilisation de lugol est recommandée par de nombreuses équipes pour la prise en charge de lésions dysplasiques ou cancéreuses de la cavité buccale dans le cadre des exérèses ou de la surveillance post-excision (Kanatats, 2011) (NP4) ; (Fatima, 2016) (NP4) ; (Mc Caul, 2013) (NP2) ; (Watanabe, 2012) (NP4) ; (Kurita, 2012) (NP4).
- Toutefois, les lésions dysplasiques sont parfois très étendues et peuvent même affecter la totalité de la muqueuse de la cavité buccale. D'autre part, des lésions malignes peuvent également se développer sur des muqueuses en apparence normales ou récidiver malgré des exérèses satisfaisantes d'un point de vue clinique ou anatomopathologique (Yang, 2010) (NP2). De ce fait, les exérèses larges semblent parfois difficiles à mettre en œuvre ou risquent d'entraîner une morbidité importante pour les patients. C'est pourquoi des alternatives à l'exérèse chirurgicale sont proposées par certains, mais ne sont pas à recommander chez les patients qui ont des lésions potentiellement malignes.
- La plus populaire semble être l'utilisation du laser CO2. D'après ses promoteurs, celle-ci permet de réaliser des exérèses précises ainsi que l'analyse histopathologique complète de la lésion, tout en offrant une morbidité post-opératoire faible. On réalise avec cette technique des exérèses sur environ 5 mm de profondeur avec une faible rétraction tissulaire lors de la cicatrisation. Cela permet, au besoin, de renouveler le geste sur un même site, ce qui est particulièrement intéressant puisque l'une des caractéristiques des pathologies potentiellement malignes de la cavité buccale est leur taux de récurrence, qui varie entre 0 et 30 % selon les études, après traitement (Van Der Waal, 2009) (NP1) ; (Thomson, 2002) (NP2) ; (Thompson, 2017) (NP2) ; (Goodson, 2011) (NP4).

9. Arbres décisionnels

9.1. Traitements de première ligne

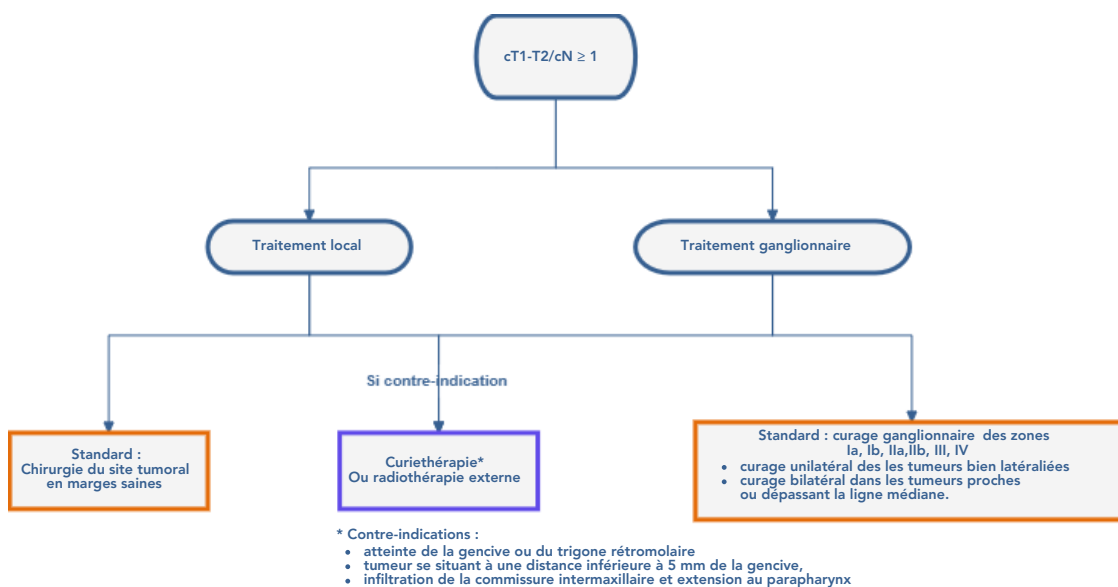
9.1.1. cT1-T2/N0



* Contre-indications :

- atteinte de la gencive ou du trigone rétromolaire
- tumeur se situant à une distance inférieure à 5 mm de la gencive,
- infiltration de la commissure intermaxillaire et extension au parapharynx

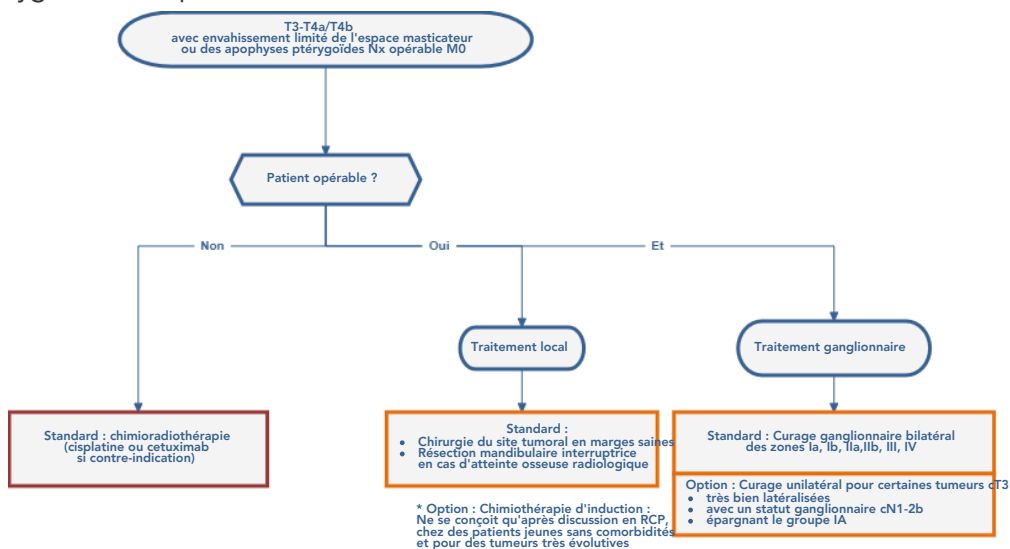
9.1.2. cT1-T2/cN ≥ 1



* Contre-indications :

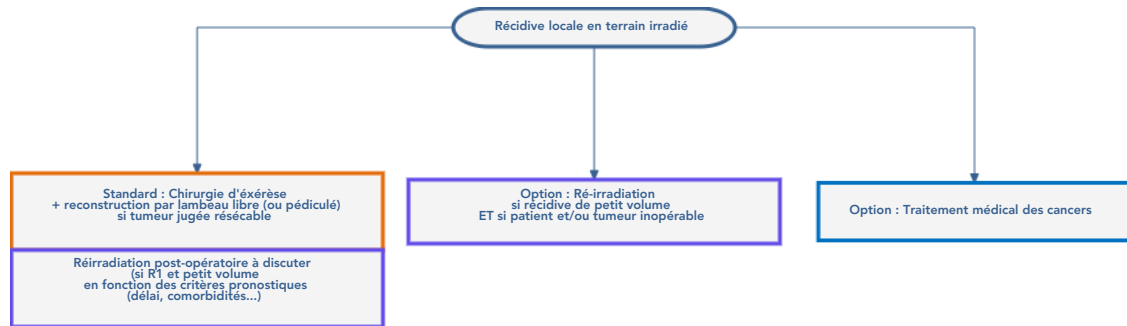
- atteinte de la gencive ou du trigone rétromolaire
- tumeur se situant à une distance inférieure à 5 mm de la gencive,
- infiltration de la commissure intermaxillaire et extension au parapharynx

9.1.3. T3-T4a, T4b avec envahissement limité de l'espace masticateur ou des apophyses ptérygoïdes Nx opérable M0



* Option : Chimiothérapie d'induction :
Ne se conçoit qu'après discussion en RCP,
chez des patients jeunes sans comorbidités
et pour des tumeurs très évolutives

9.2. Récidive locale en terrain irradié



10. Bibliographie

- Abu-Ghanem S, Yehuda M, Carmel N-N et al.
Elective Neck Dissection vs Observation in Early-Stage Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue With No Clinically Apparent Lymph Node Metastasis in the Neck: A Systematic Review and Meta-analysis.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2016 ; 142 (9) : 857–865.
- Aizawa H, Yamada S-I, Xiao T et al.
Difference in glycogen metabolism (glycogen synthesis and glycolysis) between normal and dysplastic/malignant oral epithelium.
Arch Oral Biol 2017 ; 83 : 340–7.
- Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, et al.
Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 ; 103 Suppl : S25.e1-S25.e12.
- Al-Hayder S, Elberg JJ, Charabi B.
Clinical outcome and health-related quality-of-life following microsurgical reconstruction in patients with oral and oropharyngeal cancer.
Acta Otolaryngol. 2017 ; 137 (5) : 541-545.
- Almadori G, Rigante M, Bussu F, et al.
Impact of microvascular free flap reconstruction in oral cavity cancer: our experience in 130 cases.
Acta Otorhinolaryngol Ital. 2015 ; 35 (6) : 386-393.
- Almangush A, Bello IO, Coletta RD et al.
For early-stage oral tongue cancer, depth of invasion and worst pattern of invasion are the strongest pathological predictors for locoregional recurrence and mortality.
Virchows Arch. 2015 ; 467 (1) : 39 – 46.
- Arduino PG, Carbone M, Della Ferrera F, et al.
Pimecrolimus vs. tacrolimus for the topical treatment of unresponsive oral erosive lichen planus : a 8 week randomized double-blind controlled study.
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 ; 28 (4) : 475-482
- Arnaoutakis D, Bishop J, Westra W, Califano JA.
Recurrence patterns and management of oral cavity premalignant lesions.
Oral Oncol. 2013 ; 49 (8) : 814-817.
- Ayad T., Kolb F, De Monés E et al.
Reconstruction of floor of mouth defects by the facial artery musculo-mucosal flap following cancer ablation.
Head Neck. 2008 ; 30 : 437–445.
- Baj A, Fusco N, Bolzoni A, et al.
A novel integrated platform for the identification of surgical margins in oral squamous cell carcinoma: results from a prospective single-institution series.
BMC Cancer. 2019 ; 19 (1) : 467.
- Bajwa MS, McMillan R, Khattak O et al.
Neck recurrence after level I-IV or I-III selective neck dissection in the management of the clinically N0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma.
Head & Neck. 2011 ; 33 : 403-6.
- Balasundaram I, Payne KF, Al-Hadad I, Alibhai M, Thomas S, Bhandari R.
Is there any benefit in surgery for potentially malignant disorders of the oral cavity ?
J Oral Pathol Med. 2014 ; 43 (4) : 239-244.
- Barrios R, Tsakos G, García-Medina B, Martínez-Lara I, Bravo M.
Oral health-related quality of life and malnutrition in patients treated for oral cancer.
Support Care Cancer. 2014 ; 22 (11) : 2927-2933.
- Basaran B, Ulasan M, Orhan KS, et al.
Is it necessary to remove submandibular glands in squamous cell carcinomas of the oral cavity?

- Bhola N., Jadhav A., Borle R. et al.
Is there still a role for bilobed/bipaddled pectoralis major myocutaneous flap for single-stage immediate reconstruction of post ablative oncologic full-thickness defects of the cheek?
Oral Maxillofac. Surg 2015 ; 19 : 125–131.
- Blatt S, Krüger M, Ziebart T et al.
Biomarkers in diagnosis and therapy of oral squamous cell carcinoma: A review of the literature.
Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2017 ; 45 : 722-730.
- Buchakjian MR, Tasche KK, Robinson RA et al.
Association of Main Specimen and Tumor Bed Margin Status With Local Recurrence and Survival in Oral Cancer Surgery.
JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2016 ; 142 : 1191.
- Bulbul MG, Zenga J, Puram SV et al.
Understanding approaches to measurement and impact of depth of invasion of oral cavity cancers: A survey of American Head and Neck Society Membership.
Oral Oncol. 2019 ; 99 : 104461.
- Cao Y, Wang T, Yu C et al.
Elective Neck Dissection Versus Wait-and-Watch Policy for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma in Early Stage: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Survival Data.
J Oral Maxillofac Surg. 2019 ; 77 : 2154–67.
- Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, et al.
Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients.
Oral Dis. 2009 ; 15(3) : 235-243.
- Chatzistefanou I, Lubek J, Markou K, Ord RA.
The role of perineural invasion in treatment decisions for oral cancer patients: A review of the literature.
Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2017 ; 45 : 821-825
- Chen TC, Chen-Tu Wu CT, Wang CP et al.
Associations among pretreatment tumor necrosis and the expression of HIF-1α and PD-L1 in advanced oral squamous cell carcinoma and the prognostic impact thereof.
Oral Oncology. 2015 ; 51 : 1004–1010.
- Chen T-C, Lou P-J, Ko J-Y et al.
Feasibility of Preservation of the Submandibular Gland During Neck Dissection in Patients With Early-Stage Oral Cancer.
Annals of Surgical Oncology. 2011 ; 18 : 497–504.
- Chen J-A, Wang C-C, Wong Y-K et al.
Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer--associated factors and treatment outcomes.
Head Neck. 2016 ; 38 : 762-8.
- Chheda YP, Pillai SK, Parikh DG, Dipayan N, Shah SV, Alaknanda G.
A Prospective Study of Level IIB Nodal Metastasis (Supraretrospinal) in Clinically N0 Oral Squamous Cell Carcinoma in Indian Population.
Indian J Surg Oncol. 2017 ; 8 (2) : 105-108.
- Chinn SB, Spector ME, Bellile EL et al.
Induction chemotherapy followed by chemoradiation for organ preservation compared to surgery with selective chemoradiation in patients with advanced oral cavity carcinoma.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 ; 140 (2) : 134–42.
- Cordeiro E, Gervais M-K, Shah PS et al.
Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis.
Ann Surg Oncol. 2016 ; 23 : 4178–88.
- Cortese S, Kerrien E, Yakavets I, Meilender R, Mastronicola R, Renard S, Leroux A, Bezdetsnaya L, Dolivet G.
ICG-induced NIR fluorescence mapping in patients with head & neck tumors after the previous radiotherapy.
Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020 ; 31 : 101838.
- Crocetta FM, Botti C, Pernice C et al.
Sentinel node biopsy versus elective neck dissection in early-stage oral cancer: a systematic review.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 ; 268 : 429–435.
- Cutilli T, Leocata P, Dolo V, Altobelli E.
Evaluation of p53 protein as a prognostic factor for oral cancer surgery.
British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2013 ; 51 : 922–927.
- Datta S, Mishra A, Chaturvedi P et al.
Frozen section is not cost beneficial for the assessment of margins in oral cancer.

- D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N et al.
Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer.
New England Journal of Medicine. 2015 ; 373 : 521–9.
- Deganello A, Gitti G, Parrinello G et al.
Infrahyoid flap reconstruction of oral cavity and oropharyngeal defects in elderly patients with severe general comorbidities.
Head Neck. 2012 ; 34 : 1299–1305.
- Dekerle L, Cortese S, Salleron J, Rauch P et al.
Long-term survival after head and neck cancer surgery with immediate free flap reconstruction.
Ann Chir Plast Esthet. 2021 : S0294-1260 (21) 00007-8
- Ding Z, Xiao T, Huang J et al.
Elective Neck Dissection Versus Observation in Squamous Cell Carcinoma of Oral Cavity With Clinically N0 Neck: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies.
J Oral Maxillofac Surg. 2019 ; 77 : 184–94.
- Dionne KR, Warnakulasuriya S, Zain RB, Cheong SC.
Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory.
Int J Cancer. 2015 ; 136 : 503–15.
- Doll C, Nack C, Raguse J.D et al.
Survival analysis of dental implants and implant-retained prostheses in oral cancer patients up to 20 years.
Clin. Oral Investig. 2015 ; 19 : 1347–1352.
- Duranceau, M., Ayad, T.
The facial artery musculomucosal flap: modification of the harvesting technique for a single-stage procedure.
The Laryngoscope. 2011 ; 121 : 2586–2589.
- Ebrahimi A, Clark JR, Amit M et al.
Minimum Nodal Yield in Oral Squamous Cell Carcinoma: Defining the Standard of Care in a Multicenter International Pooled Validation Study.
Annals of Surgical Oncology. 2014 ; 21 : 3049–55.
- El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O et al.
Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients.
Am J Surg. 2016 ; 212 : 969–81.
- Eljabo N, Nikolic N, Carkic J, et al.
Genetic and epigenetic alterations in the tumour, tumour margins, and normal buccal mucosa of patients with oral cancer.
Int J Oral Maxillofac Surg. 2018 ; 47 (8) : 976-982.
- Fan S, Tang Q-L, Lin Y-J et al.
A review of clinical and histological parameters associated with contralateral neck metastases in oral squamous cell carcinoma.
Int J Oral Sci. 2011 ; 3 : 180–91.
- Fang FM, Chuang HC, Chou SY et al.
The Therapeutic Benefit of Radical Resection for T4b Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma with Partial or Complete Response After Radical Chemo-Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT)
Ann Surg Oncol. 2016 ; 23 : 5866–73.
- Farah CS, Dalley AJ, Nguyen P et al.
Improved surgical margin definition by narrow band imaging for resection of oral squamous cell carcinoma: A prospective gene expression profiling study: Narrow band imaging of surgical margins.
Head & Neck. 2016 ; 38 : 832–9.
- Farhan-Alanie OM, McMahon J, McMillan DC.
Systemic inflammatory response and survival in Patients undergoing curative resection of oral squamous cell carcinoma.
British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2015 ; 53 : 126–131.
- Fasunla AJ, Greene BH, Timmesfeld N et al.
A meta-analysis of the randomized controlled trials on elective neck dissection versus therapeutic neck dissection in oral cavity cancers with clinically node-negative neck.
Oral Oncology. 2011 ; 47 : 320–4.
- Fatima S, Basu R, Hallur NH.
Lugol's iodine identifies dysplastic tissue in precancerous lesions: A clinical trial.
Ann Maxillofac Surg. 2016 ; 6 : 172–4.

- Feng Z, Gao Y, Niu LX, Peng X et al.
Selective versus comprehensive neck dissection in the treatment of patients with a pathologically node-positive neck with or without microscopic extracapsular spread in oral squamous cell carcinoma.
International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2014 ; 43 : 1182–8.
- Feng Z, Niu LX, Yuan Y et al.
Risk factors and treatment of contralateral neck recurrence for unilateral oral squamous cell carcinoma: A retrospective study of 1482 cases.
Oral Oncology. 2014 ; 50 : 1081–8.
- Ferrari S., Ferri A., Bianchi B et al.
Oncologic safety of facial artery myomucosal flaps in oral cavity reconstruction.
Head Neck. 2016 ; 38 : E1200-1202.
- Flach GB, Tenhagen M, de Bree R et al.
Outcome of patients with early stage oral cancer managed by an observation strategy towards the N0 neck using ultrasound guided fine needle aspiration cytology: No survival difference as compared to elective neck dissection.
Oral Oncology. 2013 ; 49 : 157–64.
- Foy JP, Bertolus C, Michallet MC, et al.
The immune microenvironment of HPV-negative oral squamous cell carcinoma from never-smokers and never-drinkers patients suggests higher clinical benefit of IDO1 and PD1/PD-L1 blockade.
Ann Oncol. 2017 ; 28 (8) : 1934-1941.
- Garrel R, Poissonnet G, Moyà Plana A, et al.
Equivalence Randomized Trial to Compare Treatment on the Basis of Sentinel Node Biopsy Versus Neck Node Dissection in Operable T1-T2N0 Oral and Oropharyngeal Cancer.
J Clin Oncol. 2020 ; 38 (34) : 4010-4018
- Garrel R, Poissonnet G, Moya Plana A, et al.
Sentinel node biopsy stands the test of time and the proof of time.
Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2021 ; 138 (1) : 5-6.
- Garzino-Demo P, Zavattero E, Franco P, et al.
Parameters and outcomes in 525 patients operated on for oral squamous cell carcinoma.
J Craniomaxillofac Surg. 2016 ; 44 (9) : 1414-1421.
- Geng C, Chen X, Pan X, Li J.
The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy : A Systematic Review and Meta-Analysis.
PLoS One. 2016 ; 11 (9) : e0162605.
- Giammarile F, Schilling C, Gnanasegaran G et al.
The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 ; 46 : 623–37.
- Girod D.A, Sykes, K, Jorgensen, J et al.
Acellular dermis compared to skin grafts in oral cavity reconstruction.
The Laryngoscope. 2009 ; 119 : 2141–49.
- Gontarz M, Wyszynska-Pawelec G, Zapala J et al.
Proliferative index activity in oral squamous cell carcinoma: indication For postoperative radiotherapy?
Int J Oral Maxillofac Surg. 2014 ; 43 : 1189–1194.
- Goodson ML, Thomson PJ.
Management of oral carcinoma: benefits of early precancerous intervention.
Br J Oral Maxillofac Surg. 2011 ; 49 : 88–91.
- Gore SM, Crombie AK, Batstone MD, Clark JR.
Concurrent chemoradiotherapy compared with surgery and adjuvant radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma: Surgery Plus Radiotherapy vs Concurrent Chemoradiotherapy for Oral Cavity SCC.
Head & Neck. 2015 ; 37 : 518–23.
- Grimm M, Lazariotou M.
Clinical relevance of a new pre-treatment laboratory prognostic index in patients with oral squamous cell carcinoma.
Med Oncol. 2012 ; 29 : 1435–1447.
- Guidera AK, Kelly BN, Rigby P, MacKinnon CA, Tan ST.
Early oral intake after reconstruction with a free flap for cancer of the oral cavity.
Br J Oral Maxillofac Surg. 2013 ; 51 (3) : 224-227.
- Guo CB, Feng Z, Zhang JG, et al.
Supraomohyoid neck dissection and modified radical neck dissection for clinically node-negative oral squamous cell carcinoma : a prospective study of prognosis, complications and quality of life.
J Craniomaxillofac Surg. 2014 ; 42 (8) : 1885-1890.
- Habib M, Murgasen J, Gao K et al.

Contralateral neck failure in lateralized oral squamous cell carcinoma: Contralateral neck failure.
ANZ Journal of Surgery. 2016 ; 86 : 188–92.

- Hamadah O, Thomson PJ.
Factors affecting carbon dioxide laser treatment for oral precancer: a patient cohort study.
Lasers Surg Med. 2009 ; 41 : 17–25.
- Hanken H, Wilkens R, Riecke B, et al.
Is immediate bony microsurgical reconstruction after head and neck tumor ablation associated with a higher rate of local recurrence ?
J Craniomaxillofac Surg. 2015 ; 43 (3) : 373-375.
- Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, et al.
Neck Dissections Based on Sentinel Lymph Node Navigation Versus Elective Neck Dissections in Early Oral Cancers : A Randomized, Multicenter, and Noninferiority Trial.
J Clin Oncol. 2021 ; 39 (18) : 2025-2036.
- Hassan NM, Tada M, Hamada J, et al.
Presence of dominant negative mutation of TP53 is a risk of early recurrence in oral cancer.
Cancer Lett. 2008 ; 270 (1) : 108-119.
- Horn D, Bodem J, Freudlsperger C, et al.
Outcome of heavily pretreated recurrent oral squamous cell carcinoma after salvage resection : A monocentric retrospective analysis.
J Craniomaxillofac Surg. 2016 ; 44 (8) : 1061-1066.
- Hosni A, McMullen C, Huang SH et al.
Lymph node ratio relationship to regional failure and distant metastases in oral cavity cancer.
Radiotherapy and Oncology. 2017 ; 124 : 225–231.
- Hsing C-Y, Wong Y-K, Wang C P et al.
Comparison between free flap and pectoralis major pedicled flap for reconstruction in oral cavity cancer patients--a quality of life analysis.
Oral Oncol. 2011 ; 47 : 522–527.
- Ibrahim SA, Ahmed ANA, Elserly HA, Darahem IMH.
Elective neck dissection in T1/T2 oral squamous cell carcinoma with N0 neck: essential or not? A systematic review and meta-analysis.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 ; 277 : 1741–52.
- Inoue H, Kaga M, Ikeda H et al.
Magnification endoscopy in esophageal squamous cell carcinoma: a review of the intrapapillary capillary loop classification.
Ann Gastroenterol. 2015 ; 28 : 41–8.
- Jaber MA.
Oral epithelial dysplasia in non-users of tobacco and alcohol: an analysis of clinicopathologic characteristics and treatment outcome.
J Oral Sci. 2010 ; 52 : 13–21.
- Javed F, Al-Hezaimi K, Al-Rasheed A et al.
Implant survival rate after oral cancer therapy: a review.
Oral Oncol 2010 ; 46 : 854–859.
- Jowett N, Hadlock TA, Sela E, Toth M, Knecht R, Lörincz BB.
Facial mimetic, cosmetic, and functional standardized assessment of the facial artery musculomucosal (FAMM) flap.
Auris Nasus Larynx. 2017 ; 44 (2) : 220-226.
- Kanatas AN, Fisher SE, Lowe D et al.
The configuration of clinics and the use of biopsy and photography in oral premalignancy: a survey of consultants of the British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.
Br J Oral Maxillofac Surg. 2011 ; 49 : 99–105.
- Kang CJ, Liao CT, Hsueh C et al.
Outcome analysis of patients with well-differentiated oral cavity squamous cell carcinoma.
Oral Oncol. 2011 ; 47 : 1085-91.
- Khandavilli SD, Ceallaigh PO, Lloyd CJ, Whitaker R.
Serum C-reactive protein as a prognostic indicator in patients with oral squamous cell carcinoma.
Oral Oncology. 2009 ; 45 : 912–914.
- Kobayashi Y., Sumida T., Ishikawa A., Mori Y.
The Contribution of Dental Implants to Functional Artificial Restoration After Treatment of Oral Cancer.
Anticancer Res. 2016 ; 36 : 3053–3056.
- Koo BS, Lim YC, Lee JS, Choi, EC.
Recurrence and salvage treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity.
Oral Oncol. 2006 ; 42 : 789-94.
- Korfage A, Raghoobar GM, Slater JJ, et al.
Overdentures on primary mandibular implants in patients with oral cancer: a follow-up study over 14 years.
Br J Oral Maxillofac Surg. 2014 ; 52 (9) : 798-805.
- Kostrzewa JP, Lancaster WP, Iseli TA et al.
Outcomes of Salvage Surgery With Free Flap Reconstruction for recurrent Oral and Oropharyngeal Cancer.
Laryngoscope. 2010 ; 120 : 267–272.

- Kou Y, Zhao T, Huang S et al.
Cervical level IIb metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a systematic review and meta-analysis.
OncoTargets and Therapy. 2017 ; 10 : 4475–83.
- Kumar A, Cascarini L, McCaul JA et al.
How should we manage oral leukoplakia?
Br J Oral Maxillofac Surg. 2013 ; 51 : 377–83.
- Kurita H, Kamata T, Li X et al.
Effectiveness of vital staining with iodine solution in reducing local recurrence after resection of dysplastic or malignant oral mucosa.
Br J Oral Maxillofac Surg. 2012 ; 50 : 109–12.
- Lanzer M, Gander T, Lübbers H-T et al.
Preservation of ipsilateral submandibular gland is ill advised in cancer of the floor of the mouth or tongue: Risk of Recurrence If Submandibular Gland Is Spared.
The Laryngoscope. 2014 ; 124 : 2070–4.
- Lapeyre M, Bellière A, Hoffstetter S, Peiffert D.
Brachytherapy for head and neck cancers (nasopharynx excluded).
Cancer Radiother. 2008 ; 12 (6-7) : 515-521.
- Lapeyre M, Biau J, Racadot S, Moreira JF, Berger L, Peiffert D.
Radiotherapy for oral cavity cancers.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 Suppl : S116-S125.
- Lee IJ, Koom WS, Lee CG et al.
Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 ; 75 (4) : 1084-91.
- Lee JI, Kwon M, Roh JL et al.
Postoperative hypoalbuminemia as a risk factor for surgical site infection after oral cancer surgery.
Oral Diseases. 2015 ; 21 : 178–184.
- Lee S, Kim HJ, Cha I-H, Nam W.
Prognostic value of lymph node count from selective neck dissection in oral squamous cell carcinoma.
Int J Oral Maxillofac Surg. 2018 ; 47 : 953–8.
- Li W, Yang Y, Xu Z, et al.
Assessment of quality of life of patients with oral cavity cancer who have had defects reconstructed with free anterolateral thigh perforator flaps.
Br J Oral Maxillofac Surg. 2013 ; 51 (6) : 497-501.
- Li W, Zhang P, Li R, Liu Y, Kan Q.
Radial free forearm flap versus pectoralis major pedicled flap for reconstruction in patients with tongue cancer : Assessment of quality of life.
Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016 ; 21 (6) : e737-e742.
- Liang L, Zhang T, Kong Q et al.
A meta-analysis on selective versus comprehensive neck dissection in oral squamous cell carcinoma patients with clinically node-positive neck.
Oral Oncol. 2015 ; 51 : 1076–81.
- Liao CT, Chang JTC, Wang HM et al.
Preoperative [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography standardized uptake value of neck lymph nodes may aid in selecting patients with oral cavity squamous cell carcinoma for salvage therapy after relapse.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 ; 36 : 1783–1793.
- Liao CT, et al.
Identification of a high-risk group among patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pT1-2N0 disease.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 ; 82 (1) : 284-90
- Lin C-H., Kang C-J, Tsao C-K et al.
Priority of fibular reconstruction in patients with oral cavity cancer undergoing segmental mandibulectomy.
PLoS One. 2014 ; 9 : e94315.
- Linsen SS, Martini M, Stark H.
Long-term results of endosteal implants following radical oral cancer surgery with and without adjuvant radiation therapy.
Clin Implant Dent Relat Res. 2012 ; 14 : 250–258.
- Liu M, Wang SJ, Yang X, Peng H.
Diagnostic Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 66 Studies.
PLoS ONE. 2017 ; 12 : e0170322.
- Liu SA, Wang CC, Jiang RS et al.
Genetic analysis of surgical margins in oral cavity cancer: Microsatellite alteration in the surgical margin.
British Journal of Surgery. 2018 ; 105 : e142–9.
- Locatello LG, Mastronicola R, Cortese S, et al.
Estimating the risks and benefits before salvage surgery for recurrent head and neck squamous cell carcinoma.
Eur J Surg Oncol. 2021 ; 47 (7) : 1718-1726.
- Low TH, Gao K, Gupta R et al.
Factors predicting poor outcomes in T1N0 oral squamous cell carcinoma: indicators for treatment intensification.
ANZ J Surg. 2016 ; 86 : 366–371.

- Luryi AL, Chen MM, Mehra S et al.
Treatment Factors Associated With Survival in Early-Stage Oral Cavity Cancer Analysis of 6830 Cases From the National Cancer Data Base.
AMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 ; 141 : 593-598.
- Manupol T, Sireethorn T, Virat K et al.
Platelet to lymphocyte ratio and red cell distribution width as prognostic factors for survival and recurrence in patients with oral cancer.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017 ; 274 : 3985-3992.
- Mair M, Nair D, Nair S, Dutta S et al.
Intraoperative gross examination vs frozen section for achievement of adequate margin in oral cancer surgery.
Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2017 ; 123 : 544-9.
- Malgonde MS, Kumar M.
Practicability of Submandibular Gland in Squamous Cell Carcinomas of Oral Cavity.
Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2015 ; 67 : 138-40.
- Martin E, Hom M, Mani L, Rosenthal EL.
Current and Future Applications of Fluorescence-Guided Surgery in Head and Neck Cancer.
Surg Oncol Clin N Am. 2022 ; 31 (4) : 695-706.
- Massey C, Dharmarajan A, Bannuru RR, Rebeiz E.
Management of N0 neck in early oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis.
Laryngoscope. 2019 ; 129 : E284-98.
- Maxwell JH, Thompson LD, Brandwein-Gensler MS, et al.
Early Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma : Sampling of Margins From Tumor Bed and Worse Local Control.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 ; 141 (12) : 1104-1110.
- Mazeron J-J, Ardiet J-M, Haie-Méder C et al.
GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas.
Radiother Oncol. 2009 ; 91 (2) : 150-156.
- Mc Auley D, Barry T, McConnell K et al.
Early feeding after free flap reconstruction for oral cancer.
Br. J. Oral Maxillofac. Surg 2015 ; 53 : 618-620.
- Mc Caul JA, Cymerman JA, Hislop S al.
LHNCs - Lugol's iodine in head and neck cancer surgery: a multicentre, randomised controlled trial assessing the effectiveness of Lugol's iodine to assist excision of moderate dysplasia, severe dysplasia and carcinoma in situ at mucosal resection margins of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: study protocol for a randomised controlled trial.
Trials. 2013 ; 14 : 310.
- Mc Mahon J, Devine JC, McCaul JA et al.
Use of Lugol's iodine in the resection of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma.
British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2010 ; 48 : 84-7.
- MD Anderson Head and Neck Cancer Symptom Working Group.
Dose-volume correlates of mandibular osteoradionecrosis in Oropharynx cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy: Results from a case-matched comparison.
Radiother Oncol. 2017 ; 124 : 232-9.
- Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC.
Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis.
Head Neck. 2009 ; 31 : 1600-9.
- Mishra P, Sharma AK.
A 3-year study of supra-omohyoid neck dissection and modified radical neck dissection type I in oral cancer: with special reference to involvement of level IV node metastasis.
European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2010 ; 267 : 933-8.
- Mizbah K, Dings JP, Kaanders JH, et al.
Interforaminal implant placement in oral cancer patients: during ablative surgery or delayed ? A 5-year retrospective study.
Int J Oral Maxillofac Surg. 2013 ; 42 (5) : 651-655.
- Mølstrøm J, Grønne M, Green A et al.
Topographical distribution of sentinel nodes and metastases from T1-T2 oral squamous cell carcinomas.
European Journal of Cancer. 2019 ; 107 : 86-92.
- Moya-Plana A, Aupérin A, Guerlain J et al.
Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: Long-term follow-up and nodal failure analysis.
Oral Oncol. 2018 ; 82 : 187-94.
- Mucke T, Wagenpfeil S, Kestil MR et al.
Recurrence interval affects survival after local relapse of oral cancer.
Oral Oncol. 2009 ; 45 : 687-691
- Mücke T, Loeffelbein D.J., Hohlweg-Majert et al.
Reconstruction of the maxilla and midface--surgical management, outcome, and prognostic factors.
Oral Oncol. 2009 ; 45 : 1073-1078.

- Mücke T, Wolff KD, Wagenpfeil S, Mitchell DA, Hölzle F.
Immediate microsurgical reconstruction after tumor ablation predicts survival among patients with head and neck carcinoma.
Ann Surg Oncol. 2010 ; 17 (1) : 287-295.
- Nooh N.
Dental implant survival in irradiated oral cancer patients: a systematic review of the literature.
Int J Oral Maxillofac Implants. 2013 ; 28 (5) : 1233-1242.
- Orabona GD, Bonavolontà P, Maglito F et al.
Neck dissection versus "watchful-waiting" in early squamous cell carcinoma of the tongue our experience on 127 cases.
Surgical Oncology. 2016 ; 25 : 401-4.
- Ozturk K, Akyildiz NS, Uslu M et al.
The effect of preoperative neutrophil, platelet and lymphocyte counts on local recurrence and survival in early-stage tongue cancer.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 ; 273 : 4425-4429.
- Panda NK, Patro SK, Bakshi J et al.
Metastasis to submandibular glands in oral cavity cancers: Can we preserve the gland safely?
Auris Nasus Larynx. 2015 ; 42 : 322-5.
- Pandey M, Karthikeyan S, Joshi D et al.
Results of a randomized controlled trial of level IIb preserving neck dissection in clinically node-negative squamous carcinoma of the oral cavity.
World J Surg Oncol. 2018 ; 16 : 219.
- Parikh S, Tedman BM, Scott B, Lowe D, Rogers SN.
A double blind randomised trial of IIb or not IIb neck dissections on electromyography, clinical examination, and questionnaire-based outcomes : a feasibility study.
Br J Oral Maxillofac Surg. 2012 ; 50 (5) : 394-403.
- Peiffert D, Coche-Dequéant B, Lapeyre M, Renard S.
Brachytherapy for head and neck cancers.
Cancer Radiother. 2018 ; 22 (4) : 359-366.
- Perry BJ, Zammit AP, Lewandowski AW et al.
Sites of Origin of Oral Cavity Cancer in Non-smokers vs Smokers. Possible Evidence of Dental Trauma Carcinogenesis and Its Importance Compared With Human Papillomavirus.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 ; 141 (1) : 5-11.
- Pierssens DDCG, Borgemeester MC, van der Heijden SJH et al.
Chromosome instability in tumor resection margins of primary OSCC is a predictor of local recurrence.
Oral Oncology. 2017 ; 66 : 14-21.
- Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Waal I.
Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa.
International histological classification of tumours. World Health Organization ; 1997.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME.
Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy.
Head Neck. 2005 ; 27 : 659-68.
- Reinisch S, Kruse A, Bredell M et al.
Is Lymph-node Ratio a Superior Predictor than Lymph Node Status for Recurrence-free and Overall Survival in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma?
Ann Surg Oncol. 2014 ; 21 : 1912-1918
- Robertson AG, Soutar DS, Paul J, et al.
Early closure of a randomized trial: surgery and postoperative radiotherapy versus radiotherapy in the management of intra-oral tumours.
Clin Oncol (R Coll Radiol). 1998 ; 10 (3) : 155-160.
- Santos-Juanes J, Fernández-Vega I, Galache Osuna C, Coto-Segura P, Martínez-Camblor P.
Sentinel lymph node biopsy plus wide local excision vs. wide location excision alone for primary cutaneous melanoma : a systematic review and meta-analysis.
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 ; 31 (2) : 241-246.
- Schilling C, Stoeckli SJ, Vigili MG et al.
Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer.
Head Neck. 2019 ; 41 : 2655-64.
- Schwam ZG, Sosa JA; Roman S, Judson BL.
Complications and Mortality Following Surgery for Oral Cavity Cancer: Analysis of 408 Cases.
Laryngoscope. 2015 ; 125 : 1869-1873.
- Schwam ZG, Judson BL.
Improved prognosis for patients with oral cavity squamous cell carcinoma : Analysis of the National Cancer Database 1998-2006.
Oral Oncol. 2016 ; 52 : 45-51.
- Schwartz GJ, Mehta RH, Wenig BL et al.
Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity.
Head Neck. 2000 ; 22 : 34-41.
- Shaw RJ, et al.
Extracapsular spread in oral squamous cell carcinoma.
Head Neck. 2010 ; 32 (6) : 714-22.

- Shinozaki T, Hayashi R, Ebihara M, Miyazaki M, Tomioka T.
Mucosal defect repair with a polyglycolic acid sheet.
Jpn J Clin Oncol. 2013 ; 43 (1) : 33-36.
- Silverman S, Gorsky M, Lozada-Nur F.
A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1985 ; 60 (1) : 30-34
- Strzelczyk JK, Krakowczyk Ł, Owczarek AJ.
Aberrant DNA methylation of the p16, APC, MGMT, TIMP3 and CDH1 gene promoters in tumours and the surgical margins of patients with oral cavity cancer.
Journal of Cancer. 2018 ; 9 : 1896-904.
- Strzelczyk J, Krakowczyk Ł, Gołębek K, Owczarek A.
Expression profiles of selected genes in tumors and matched surgical margins in oral cavity cancer: Do we have to pay attention to the molecular analysis of the surgical margins?
Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2018 ; 27 : 833-40.
- Szewczyk M, Golusinski W, Pazdrowski J, et al.
Positive fresh frozen section margins as an adverse independent prognostic factor for local recurrence in oral cancer patients: Positive Fresh Frozen as an Adverse Factor.
The Laryngoscope. 2018 ; 128 : 1093-8.
- Tam S, Araslanova R, Low TH et al.
Estimating Survival After Salvage Surgery for Recurrent Oral Cavity Cancer.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 ; 143 : 685-690
- Tarsitano A, Tardio ML, Marchetti C.
Impact of perineural invasion as independent prognostic factor for local and regional failure in oral squamous cell carcinoma.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015 ; 119 : 221-228.
- Thomson PJ, Wylie J.
Interventional laser surgery: an effective surgical and diagnostic tool in oral precancer management.
Int J Oral Maxillofac Surg. 2002 ; 31 : 145-53.
- Thomson PJ, Goodson ML, Cocks K, Turner JE.
Interventional laser surgery for oral potentially malignant disorders: a longitudinal patient cohort study.
Int J Oral Maxillofac Surg. 2017 ; 46 : 337-42.
- Toshihiro Y, Nariai Y, Takamura Y et al.
Applicability of buccal fat pad grafting for oral reconstruction.
Int J Oral Maxillofac Surg. 2013 ; 42 : 604-610.
- Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM et al.
Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 ; 85 : 415-20.
- Tsang RKY, Chung JCK, To VSH et al.
Efficacy of salvage neck dissection for isolated nodal recurrences in early carcinoma of oral tongue with watchful waiting management of initial N0 neck.
Head Neck. 2011 ; 33 : 1482-1485.
- Urban D, Gluck I, Pfeffer MR et al.
Lymph node ratio predicts the benefit of post-operative radiotherapy in oral cavity cancer.
Radiotherapy and Oncology. 2013 ; 106 : 74-79.
- Van der Waal I.
Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management.
Oral Oncol. 2009 ; 45 : 317-23
- Van Lierop A.C, Fagan J.J.
Buccinator myomucosal flap: clinical results and review of anatomy, surgical technique and applications.
J Laryngol Otol. 2008 ; 122 : 181-187.
- Wang L, Wang L, Song X et al.
The necessity of IIb dissection in T1-T2N0M0 oral squamous cell carcinoma: protocol for a randomized controlled trial.
Trials. 2019 ; 20 : 600.
- Warshavsky A, Rosen R, Nard-Carmel N, Abu-Ghanem S et al.
Assessment of the Rate of Skip Metastasis to Neck Level IV in Patients With Clinically Node-Negative Neck Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2019 ; 145 : 542-8.
- Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H et al.
Clinical impact of iodine staining for diagnosis of carcinoma in situ in the floor of mouth, and decision of adequate surgical margin.
Auris Nasus Larynx. 2012 ; 39 : 193-7.
- Wetzels, J.W., Koole, R., Meijer, G.J et al.
Functional benefits of implants placed during ablative surgery: A 5-year prospective study on the prosthodontic rehabilitation of 56 edentulous oral cancer patients.
Head Neck. 2016 ; 38 : E2103-2111.

- Xiao, Y, Zhu, J, Cai, X et al.
Comparison between anterolateral thigh perforator free flaps and pectoralis major pedicled flap for reconstruction in oral cancer patients--a quality of life analysis.
Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013 ; 18 (6) : e856-861.
- Yang S-W, Wu C-J, Lee Y-S et al.
Postoperative recurrence as an associated factor of malignant transformation of oral dysplastic leukoplakia.
ORL J Oto-Rhino-Laryngol Relat Spec. 2010 ; 72 (5) : 280-90.
- Zeng W, Qiu CY, Liu JF, et al.
The preservation and application of the submandibular gland in oral squamous cell carcinoma (STROBE).
Medicine (Baltimore). 2019 ; 98 (52) : e18520.
- Zenga J, Nussenbaum B, Rich JT et al.
Reconstruction of composite oral cavity defects with temporalis flaps after prior treatment.
Am J Otolaryngol. 2015 ; 36 (1) : 97-102.
- Zhang L, Lubpairee T, Laronde DM, Rosin MP.
Should severe epithelial dysplasia be treated?
Oral Oncol. 2016 ; 60 : 125-9.

Généralités : Référentiel national de traitement des cancers des VADS

Les icônes utilisées dans cette référence

Le texte à côté de cette icône est une



Le texte à côté de cette icône est une conclusion



Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de chapitre



Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de paragraphe

Le traitement des patients atteints de cancers des voies aérodigestives supérieures doit être assuré par des centres experts, à haut volume de prise en charge de la pathologie et qui possèdent les ressources matérielles et humaines nécessaires.

L'établissement titulaire de l'autorisation dispose d'une organisation qui assure à chaque patient la mise en œuvre de traitements conformes aux recommandations ou référentiels de bonne pratique clinique définie par l'Institut national du cancer, la Haute Autorité de Santé, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, l'Agence de la biomédecine ou à défaut, conformes à des recommandations faisant l'objet d'un consensus des sociétés savantes. De nombreux standards ont été publiés ([Cohen, 2016](#) ; [Pfister, 2020](#) ; [Verdonck-de Leeuw, 2022](#)).

Le praticien devra s'assurer que le patient a compris et accepte les modalités et les conséquences des traitements.

Ce référentiel a fait l'objet d'une publication dans la revue Bulletin du Cancer en avril 2024 :

Barry B, Dolivet G, Clatot F, Huguet F, Abdeddaim C, Baujat B, et al.

Référentiel national de traitement des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures – Principes généraux de traitement.

Bulletin du Cancer. 1 avr 2024;111(4):393-415.

1. Introduction

- Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) sont, dans leur très grande majorité, des carcinomes épidermoïdes qui ont des localisations multiples avec une prise en charge qui n'est pas univoque.
- Le traitement de ces cancers repose sur la chirurgie et/ou la radiothérapie et/ou les traitements médicaux (chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie). Des études cliniques ont permis de mieux cerner l'efficacité des différentes approches thérapeutiques.
- La décision du traitement d'un cancer des VADS :
 - est complexe
 - repose sur des critères objectifs et scientifiques
 - doit être confirmée en RCP, par des spécialistes pratiquant régulièrement en cancérologie, notamment par des chirurgiens entraînés
 - prend en compte le caractère mutilant d'un éventuel traitement chirurgical.
- Le choix du traitement fait intervenir de nombreux facteurs :
 - le site et la taille de la tumeur
 - les caractéristiques du patient (âge, terrain, comorbidités)
 - et des caractéristiques histopathologiques (papillomavirus, différenciation, expression de PD-L1, CPS).
- Mais peut dépendre aussi :
 - Des traitements antérieurs reçus
 - Des séquelles liées aux traitements antérieurs
 - Et du délai de la rechute, le cas échéant.
- L'état nutritionnel est un important facteur pronostic. La perte de poids pré- et per-thérapeutique est corrélée à une diminution de la survie, même si cette perte pondérale est corrélée au stade de la maladie et au type de traitement et notamment, à la radiothérapie (Cho, 2013) (NP4). Une hypoalbuminémie augmente le risque d'infection post-opératoire (Lee, 2015) (NP4). La malnutrition affecte significativement la qualité de vie pendant la radiothérapie (Ravasco, 2005) (NP4) et à distance de la fin du traitement (Barrios, 2014) (NP4).
- Enfin, la fréquence de l'intoxication alcool-tabagique dans les carcinomes des voies aérodigestives supérieures et le risque significatif de localisation synchrone, notamment de l'œsophage, imposent une exploration systématique par endoscopie œsophagienne au cours du bilan pré-thérapeutique.
- L'état général du patient est très important car il influence souvent les décisions thérapeutiques (un statut OMS à 2 est plus péjoratif sur la survie qu'un statut OMS à 0 ou 1).
- Pour les patients de plus de 75 ans, dépister la fragilité est un impératif majeur pour que l'évaluation gériatrique personnalisée (EGP) et les propositions des gériatres guidées par l'EGP puissent être mises en œuvre parallèlement à la prise en soins oncologique.

2. Classification TNM

Hors tumeurs liées à HPV :

pNx	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
pN0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
pN1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral, <3 cm dans sa plus grande dimension avec extension extranodale ou >3 cm et <6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extranodale
pN2	
pN2a	Métastase dans plusieurs ganglions lymphatiques homolatéraux, aucun ne dépassant 6 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire
pN2b	Métastase dans plusieurs ganglions lymphatiques homolatéraux, aucun ne dépassant 6 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire
pN2c	Métastase dans les ganglions lymphatiques bilatéraux ou controlatéraux, aucun de plus de 6 cm dans la plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire
pN3a	Métastase dans un ganglion lymphatique de plus de 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension ganglionnaire
pN3b	Métastase dans un ganglion lymphatique de plus de 3 cm de plus grande dimension avec extension extraganglionnaire ou, multiple ganglions lymphatiques ipsilatéraux, ou tout ganglion controlatéral ou bilatéral avec extension extraganglionnaire

Stades :

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N0	M0
IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	Tout T	N3	M0
	T4b	Tout N	M0
IVC	Tout T	Tout N	M1

3. Facteurs pronostics

Un certain nombre de critères influencent le pronostic des cancers.

3.1. Critères nutritionnels

- L'état nutritionnel d'un patient et sa dynamique sont un facteur de risque important à prendre en compte dans la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer des voies aérodigestives supérieures. La dénutrition est une complication fréquente, qui nécessite une évaluation au début de la prise en charge.

3.2. Critères biologiques sanguins

- Le ratio entre le nombre de plaquettes sanguines et le nombre de lymphocytes (PLR) semblerait corrélé à la survie, un ratio supérieur à 130–150 étant de moins bon pronostic. Cependant, les études sont rétrospectives et portent sur de petits effectifs assez hétérogènes ([Ozturk, 2016](#) ; [Tangthongkum, 2017](#))(NP4).
- Une CRP élevée en préopératoire est également un facteur identifié comme influençant défavorablement la survie. Cependant, l'élévation de la CRP est corrélée à la taille tumorale, et pourrait donc n'être qu'un marqueur indirect ([Khandavilli, 2009](#))(NP4). Certains auteurs proposent des scores biologiques associant à la CRP, l'albuminémie ([Farhan-Alanie, 2015](#))(NP4), ou l'hémoglobininémie et le nombre de globules blancs ([Grimm, 2012](#))(NP4).

3.3. Critères histologiques et immunohistochimiques

- Il n'y a actuellement pas de biomarqueurs ayant une valeur pronostique pour les cancers des VADS. Plusieurs éléments ont une valeur dans l'analyse histologique des tumeurs des VADS. Si le Ki67 donne des résultats discordants, la présence d'engainements périnerveux est un facteur pronostic important. La présence ou non d'embolies vasculaires doit également être précisée. Le Ki67 est un facteur pronostique, un index de prolifération élevé étant de mauvais pronostic mais prédictif de radiosensibilité ([Freudlspreger, 2012](#) ; [Gontarz, 2014](#)) (NP4). La présence d'engainements périnerveux est un facteur pronostic important qui est corrélé à une diminution de la survie globale et à la survenue de récurrences régionales ([Chatzistefanou, 2017](#) ; [Garzino-Demo, 2016](#)) (NP4) mais aussi locales ([Tarsitano, 2015](#)) (NP4).
- La qualité de la chirurgie peut être évaluée par les limites d'exérèse et le nombre de ganglions prélevés. Pour prendre une décision sur la nécessité et les modalités d'un traitement postopératoire, il est important d'avoir une analyse histologique de qualité, précisant le nombre de ganglions et pour les ganglions envahis, leur localisation précise et l'existence d'une rupture capsulaire, et pour la tumeur : les limites d'exérèse et les caractéristiques histologiques précises (l'envahissement périnerveux, embolie lymphatique et vasculaire, rupture capsulaire, index de prolifération, budding) ([Almangush, 2015](#) ; [Teymoortash, 2016](#) ; [Maxwell, 2015](#)).
- Les limites de résection positives dans les tumeurs T1 entraînaient une diminution significative de la survie spécifique à cinq ans mais n'influençaient pas le contrôle locorégional ni à distance dans une étude rétrospective de 121 patients ([Low, 2016](#)) (NP4). Dans une étude portant sur une base de données de 6830 patients aux stades I et II, les limites de résection influençaient significativement et de façon indépendante la survie globale ([Luryi, 2015](#)) (NP4).

3.3.1. Les cancers HPV+

- L'infection par le papillomavirus humain (HPV) est responsable de nombreux carcinomes épidermoïdes oropharyngés. Les cancers associés au HPV ont modifié l'épidémiologie de ces cancers. Ces tumeurs définissent un sous-ensemble distinct de patients qui présentent fréquemment une extension ganglionnaire mais ont un meilleur pronostic par rapport aux cancers de l'oropharynx HPV négatifs, provoqués par le tabac.
- Un système de classification révisé a été établi en janvier 2018 pour les cancers oropharyngés liés au HPV dans le manuel de classification de la huitième édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) ([O'Sullivan, 2016](#)). Ce nouveau système recatégorise un grand nombre de patients précédemment classés en stade IVA en stade I, II ou III avec une meilleure précision pronostique. En cas d'intoxication tabagique associée (supérieure à 10 PA), c'est la classification non HPV qui s'applique.
- Actuellement, cependant, l'approche de ces patients en dehors du cadre d'un essai clinique est la même que pour les patients atteints d'un cancer oropharyngé non associé au HPV.

3.3.2. Autres marqueurs

- La littérature est très fournie sur un grand nombre de biomarqueurs, corrélés au pronostic des cancers des VADS, au premier rang desquels la surexpression et la mutation génétique de la protéine p53 (Cutilli, 2013 ; Hassan, 2008) (NP4). Cependant, aucun essai clinique n'a utilisé à ce jour ces facteurs pronostiques, qui restent donc largement du domaine de la recherche (Blatt, 2017) (NP4).
- Le statut PDL-1 dont le dosage est pertinent dans l'optique d'un traitement par immunothérapie (Chen, 2015) (NP4) paraît surexprimé chez les non-fumeurs non-buveurs (Foy, 2017) (NP4).
- Le niveau d'expression de PD-L1 en immunohistochimie est un des critères prédictifs potentiels de la réponse à l'immunothérapie. Le CPS est le pourcentage de cellules tumorales et de cellules immunitaires exprimant le PD-L1 par rapport au nombre total de cellules tumorales. Toutefois, le statut PDL-1 ne représente pas un facteur pronostic des cancers des VADS (Young, 2020) (NP2). En effet, dans l'étude de Hong *et al.* analysant 99 patients atteints d'un cancer des amygdales par immunohistochimie, le statut PDL-1 était un facteur pronostique positif significatif pour la survie globale (SG) par analyse univariée ($p = 0,019$), bien que cela n'ait pas été maintenu dans une analyse multivariée (Hong, 2021) (NP4). Pour Solomon *et al.*, une expression élevée de PDL-1 dans les cellules immunitaires intratumorales était significativement associée à une amélioration de la survie globale dans une cohorte de 190 patients atteints de cancers de l'oropharynx liés à l'HPV (HR = 0,37 ; IC à 95 % [0,15–0,93] ; $p = 0,023$) (Solomon, 2018) (NP4). A l'opposé, Kim *et al.* ont rapporté que l'expression de PD-L1 n'affectait pas la survie globale chez 133 patients présentant un cancer de l'oropharynx dans des analyses univariées et multivariées (Kim, 2016) (NP2).
- Le ratio ganglionnaire (lymph node ratio ou LNR), qui est le rapport du nombre de ganglions positifs sur le nombre de ganglions prélevés, était prédictif d'échec régional et à distance et de diminution de la survie globale avec une valeur médiane du LNR observée dans une série de 914 patients à 6 % (Hosni, 2017) (NP4). . Un bénéfice de la radiothérapie postopératoire n'était observé que pour des LNR > 12,5 % dans une série de 3091 cas (Urban, 2013) (NP4). Cependant, le LNR ne devrait pas être utilisé comme outil pronostique en cas d'atteinte ganglionnaire controlatérale ou en cas de volumineux conglomérat ganglionnaire (Reinisch, 2014) (NP4).



- Il est impératif de faire une évaluation et un suivi de l'état nutritionnel du patient (grade A).
- Il n'y a pas de marqueurs biologiques permettant l'évaluation de la gravité des cancers des VADS (grade A).
- La connaissance du statut HPV et des antécédents tabagiques est essentielle pour la décision thérapeutique des cancers de l'oropharynx (grade A).
- L'analyse histologique est un élément qui va être décisif pour décider de la nécessité et des modalités d'un traitement complémentaire après un geste chirurgical (grade A).

4. Soins de support dans la prise en charge des tumeurs des voies aérodigestives supérieures

(Murat-Ringot, 2021 ; Mastroianni, 2022 ; Bosacki, 2019 ; Roe, 2011 ; Simpson, 2007 ; Taylor-Goh, 2017 ; Van Nieuwenhuizen, 2018 ; Van Nieuwenhuizen, 2015 ; Matovina, 2017 ; Hutcheson, 2013 ; Kraaijenga, 2014 ; Kulbersh, 2006 ; Melissant, 2018 ; Melissant, 2021 (NP4) ; Messing, 2019 (NP3) ; Weed, 1997)

- Les tumeurs des VADS sont avant, pendant et après leur traitement, génératrices de troubles et de symptômes spécifiques et aspécifiques des traitements et de la maladie, puis de leurs séquelles. Ces troubles spécifiques sont liés à l'effet de masse des tumeurs et des adénopathies, à l'envahissement des structures vasculaires, nerveuses et digestives (y compris leurs musculatures). Les traitements entraînent des défauts tissulaires, des modifications de nature des tissus qui fibrosent et perdent leurs compétences musculaires, excrétrices, sensibles et parfois sensorielles. Les traitements peuvent aller jusqu'à des mutilations importantes tant sur le plan fonctionnel qu'esthétique (laryngectomie totale, trachéotomie et gastrostomie définitive, résection mandibulaire non reconstruite). Par-delà la mise en œuvre des soins de support, destinés à maintenir, à adapter, voire à améliorer la qualité de vie des patients traités, les études menées sur le long terme démontrent un impact sur le résultat des traitements en termes de survie, démontrant ainsi que les soins de support dans la prise en charge des tumeurs des VADS ont un impact mesurable sur le contrôle de la maladie.
- Les soins de support débutent dès la prise en charge initiale du patient.

4.1. Objectif des soins de support

- L'objectif des soins de support est de minimiser et de compenser ces effets de la manière la plus précoce possible comme l'ont bien conceptualisé les spécialistes de ce domaine qui œuvrent depuis plusieurs années au sein de l'Association Française des Soins Oncologiques de Support (AFSOS). Les évolutions thérapeutiques et la chronicisation du cancer ont mis en lumière la nécessité de développer un accompagnement global du patient et d'adapter les organisations existantes afin de proposer aux patients une prise en charge adaptée et de qualité.
- La fréquente gravité de la maladie, les comorbidités et les facteurs psychosociaux multiples habituellement retrouvés nécessitent une systématisation de la prise en charge. Toutes les récentes publications tendent à prouver que la prise en charge de ces pathologies est optimisée par la mise en place d'équipes multidisciplinaires intégrées qui améliorent la survie et les résultats fonctionnels. Il est, de même, reconnu que cette optimisation doit aussi être associée à la mise en place d'un parcours de soin coordonné qui permet d'améliorer les résultats à long terme grâce à une action sur l'efficacité des soins, tout en réduisant les durées d'hospitalisation et en optimisant les aspects médicoéconomiques.
- L'organisation optimale de la prise en charge par une équipe multidisciplinaire nécessite une prise en charge globale au sein d'un ou de plusieurs établissements prodiguant l'ensemble des soins médicaux (chirurgie, radiothérapie, médecine oncologique) ainsi que les soins de support adaptés (soins infirmiers, orthophonie, diététique, services sociaux, kinésithérapie, addictologie, odontologie, support psychologique), l'évaluation initiale et tout du long de la prise en charge permet la mise en place très rapide de soins initiaux compensant la dénutrition (sonde nasogastrique et gastrostomie) et préservant l'intégrité de la dentition (gouttière de fluoration). De même, une évaluation sociale initiale permettra d'intervenir pour permettre au patient de suivre son traitement dans les meilleures conditions (logement, aide sociale. . .).
- Cette organisation est, dans le meilleur des cas, centralisée par un infirmier coordonnateur de parcours (IDEC). Le concept de médecine intégrative prend aussi actuellement peu à peu sa place en proposant, en complément, des thérapies non spécifiques qui doivent être envisagées ou proposées en dépassant l'image traditionnellement attachée aux patients souffrant de telles pathologies (activité physique adaptée, musicothérapie, oncoséxologie, oncogériatrie (avec score G8 systématique passé 75 ans), la liste n'étant pas limitative).
- Certaines actions doivent être anticipées dès le début de la prise en charge des patients, notamment la désignation de la personne de confiance, l'identification de la fragilité sociale et de l'isolement, qui doivent faire envisager des séjours et hébergements spécifiques (SSR, HAD, centre de rééducation spécialisés) ainsi que la rencontre avec les représentants d'associations de patients.
- Un partage d'information quant à la gravité de la maladie et les conséquences des traitements permet d'anticiper des soins très spécifiques (rééducation après laryngectomie) ou la prise en charge par une équipe de soins de support, et si nécessaire de soins palliatifs. Les publications les plus récentes plaident pour une prise en charge des patients avant même le début des traitements spécifiques et longtemps après (plan personnalisé après cancer).
- La mise en place d'une coordination de ces moyens lourds mis en œuvre est primordiale car elle vient se surajouter aux différentes organisations des services de soins spécifiques qui concourent à la mise en œuvre de toutes les thérapeutiques dont elle ne doit pas entraver l'efficacité. La mise en œuvre coordonnée, des différents moyens sus-cités, très précocement dans la prise en charge des tumeurs des VADS, a pour objectif d'éviter une dégradation supplémentaire de l'état de santé des patients en luttant contre les troubles fonctionnels initiaux et induits (déglutition, phonation), la dénutrition et la dégradation de l'état général ainsi que les difficultés psychosociales très fréquemment observées qui peuvent aussi dégrader la qualité de prise en charge. L'évaluation du score G8 est nécessaire au-delà de 75 ans et peut conduire à un avis oncogériatrique.

4.2. Dans les situations curatives

- Une évaluation systématique des besoins en soins de support est effectuée dans le cadre de l'entrée du patient dans le parcours de soin en corrélant les données médicales et celles recueillies par l'IDEC. En fonction des besoins identifiés, différents intervenants seront sollicités pour la mise en œuvre immédiate d'un plan d'action allant du bilan odontologique à l'intervention d'un psychologue et d'une évaluation sociale à la mise en place d'une éducation thérapeutique.
- Ces actions seront suivies tout au long du parcours de soin, généralement coordonnées par un IDEC et seront poursuivies voire réévaluées tant que durera le plan personnalisé après cancer.
- Les radiothérapies cervicofaciales impliquent obligatoirement une prise en charge odontologique spécialisée avec une mise en état de la cavité buccale et conservation ou non. Il faudra également réaliser une gouttière de fluoration pour les dents restantes.

4.3. Dans les situations palliatives d'emblée

- Les soins de support doivent être adaptés à la situation médicale et au pronostic : la fin de vie doit s'envisager globalement en plus de la prise en charge symptomatique, quelle que soit la proposition thérapeutique (traitement spécifique ou soins d'emblée purement palliatifs).

- La prise en charge d'un patient atteint d'une tumeur des VADS doit se faire dans le cadre d'un parcours offrant l'accès à l'ensemble des soins de support nécessaires dans ce type de pathologie (accord d'experts).
- Les soins de support doivent être envisagés dès la première consultation (accord d'experts).
- La coordination optimale des soins de support est assurée par un(e) IDEC (accord d'experts).

4.4. Situations anatomiques et cliniques

- Ce travail de rédaction de référentiel s'est décliné sous forme de neuf chapitres couvrant l'ensemble des prises en charge des carcinomes des voies aérodigestives supérieures, en fonction des situations anatomiques ou des situations cliniques.
- Ces chapitres sont :
 - carcinome du nasopharynx ;
 - carcinomes épidermoïdes des lèvres ;
 - cavité buccale ;
 - carcinome épidermoïde de l'oropharynx ;
 - carcinome épidermoïde de l'hypopharynx et de la paroi postérieure du pharynx ;
 - carcinome épidermoïde du larynx ;
 - adénopathies métastatiques de carcinome épidermoïde sans porte d'entrée ;
 - carcinomes non résécables ou patients inopérables ;
 - carcinomes métastatiques ;
 - glossaire.

5. Traitement chirurgical

5.1. Critères d'opérabilité

- L'opérabilité est définie par des critères propres au patient regroupant l'état nutritionnel, l'âge, l'état général et les comorbidités. Les comorbidités du patient ainsi que les résultats fonctionnels attendus en postopératoire définissent la notion d'opérabilité qui complète celle de résécabilité. L'évaluation de l'opérabilité repose sur le bilan anesthésique préopératoire, le bilan nutritionnel et une consultation d'oncogériatrie pour les patients de plus de 75 ans. Cette notion d'opérabilité est peu abordée dans la littérature. Elle est très subjective et dépend en grande partie du type de la structure hospitalière qui va prendre en charge le patient.
- En effet, des arguments solides sont nécessaires pour proposer d'emblée une intervention mutilante (exemple : glossectomie totale) ou une intervention qui fait prendre le risque de séquelles esthétiques ou fonctionnelles importantes (Kreft, 2009) (accord d'experts).
- La généralisation des lambeaux libres permet de limiter les séquelles esthétiques et fonctionnelles des larges exérèses, notamment des tumeurs avancées de la cavité buccale et de l'oropharynx. Il est cependant impératif, avant de proposer une exérèse d'une tumeur volumineuse ou imposant des sacrifices nerveux (le nerf vague et/ou les deux nerfs hypoglosses), de se poser la question des séquelles fonctionnelles (troubles de la déglutition, fausses routes).

5.2. Critères de résécabilité

5.2.1. Résécabilité

- Une tumeur est dite résécable si elle peut être traitée ou enlevée au moyen de la chirurgie. La résécabilité d'une tumeur pose problème s'il y a une atteinte de structures nobles mettant en jeu le pronostic vital du patient ou empêchant une exérèse carcinologiquement satisfaisante. La définition de la résécabilité est variable selon les équipes.
- Des tumeurs avec une extension locale importante et/ou une atteinte ganglionnaire sont considérées comme non résécables quand la chirurgie ne peut assurer un taux de guérison élevé et nécessiterait une résection inacceptable pour le chirurgien ou le patient (Merlano, 2019) (NP4). La non-résécabilité recouvre donc à la fois l'impossibilité de technique de résection R0 et également, le risque fonctionnel jugé inacceptable au regard du pronostic oncologique attendu.
- Bien que les critères de non résécabilité soient largement débattus, le stade IVb, tel que défini par le manuel de stadification du comité mixte américain sur le cancer (AJCC, 8^{ème} édition), est le critère le plus clair et le plus accepté pour la non-résécabilité (Nakahara, 2016 ; Fulcher, 2018) (NP4).

5.2.2. Non résécabilité

- Classiquement, une tumeur est jugée non résécable lorsqu'il y a un envahissement par la tumeur ou les ganglions (Miller, 2017) (NP2) :
 - du plan pré-vertébral
 - de la base du crâne
 - des muscles scalènes.
- **L'exérèse chirurgicale peut poser problème lorsqu'il y a :**
 - envahissement massif de la fosse infra-temporale (espace masticateur), avec un trismus serré (envahissement massif des muscles ptérygoïdiens médial et latéral, de l'apophyse ptérygoïde)
 - envahissement de la région temporale
 - envahissement vers le cavum et la base du crâne (Tahara, 2011 ; Morimoto, 2014 ; Mesia, 2016 ; Nakahara, 2016 ; Fulcher, 2018) (NP2)
 - envahissement du médiastin (Morimoto, 2014) (NP2) ou dans la trachée
 - atteinte cutanée étendue avec nodules de perméation
 - envahissement de la carotide interne ou commune (Adelstein, 2003 ; Maeda, 2013 ; Egloff, 2014 ; Morimoto, 2014) (NP2)
 - envahissement du fascia pré-vertébral (Maeda, 2013 ; Fulcher, 2018) (NP2)
 - envahissement du plexus brachial (Maeda, 2013 ; Morimoto, 2014) (NP4).
- Pour tous ces patients, un bilan exhaustif avec une imagerie incluant une IRM et une TEP-TDM est nécessaire. Une décision multidisciplinaire doit être prise en tenant compte des bénéfices et des risques attendus.
- Certaines équipes rapportent des succès après sacrifice de la carotide interne ou primitive sur des petites séries de patients sélectionnés (Manzoor, 2013) (NP4). L'envahissement de la carotide interne ou primitive reste un facteur de très mauvais pronostic carcinologique et la chirurgie de ces patients est très à risque et doit donc être décidée au cas par cas en tenant compte :
 - des risques des sacrifices nerveux associés
 - du pronostic
 - et des séquelles attendues.
- La survenue de métastases à distance est fréquente (jusqu'à 40 %) dans cette population (Hoch, 2016) (NP4) et impacte le gain en terme de survie. Il semble néanmoins que la chirurgie en situation de rattrapage sur des cas sélectionnés apporte un gain de survie (40% versus 14% sur une série rétrospective) (Kim, 2022)
- Il n'existe pas de niveau de preuve scientifique suffisant pour autoriser une chirurgie d'exérèse limitée au reliquat tumoral après une chimiothérapie. Cette attitude est proposée par certaines équipes et repose sur des études rétrospectives (Liao, 2013 ; Sittitai, 2018) (NP4). La chirurgie, si elle est indiquée, doit reprendre les marges de la tumeur initiale (accord d'experts) et être effectuée dans un centre de recours. Elle permet, dans certains cas sélectionnés, d'obtenir un contrôle local voir une rémission complète de longue durée.

5.2.3. Critères communs à toutes les localisations

5.2.3.1. Qualité des marges

- Une tumeur est jugée non résécable si le chirurgien oncologue expérimenté, exerçant dans un établissement autorisé, estime ne pas pouvoir réaliser une exérèse sur le T et/ou le N en étant R0 (Tahara, 2011 ; Morimoto, 2014 ; Mesia, 2016 ; Schmaltz, 2016) (NP2).
- Le « débulking » (réduction tumorale) ne doit être envisagé que pour une désobstruction des voies respiratoires et ne doit jamais être un préalable à une radiochimiothérapie à visée curative (Miller, 2017) (NP2).

5.2.3.2. Mutilation et handicap fonctionnel

- La notion de mutilation est définie par le handicap attendu après une exérèse et sa reconstruction. Ce handicap est estimé par le chirurgien et la décision est prise avec le patient.
- La mutilation est souvent jugée inacceptable dans l'indication de glossectomie totale (Egloff, 2014) (NP2), et d'exérèse large du voile.
- Seule la laryngectomie totale pour cancer de l'endo-larynx est d'emblée acceptable au regard du pronostic favorable de la résection oncologique et des suites fonctionnelles bien connues (Schmaltz, 2016 ; Fulcher, 2018 ; Weiss, 2018 ; Teknos, 2019) (NP2).
- La question d'une prise en charge (chimiothérapie et/ou radiothérapie) est discutée lorsque la chirurgie grève lourdement la qualité de vie ultérieure, quand la probabilité pour que le patient soit décanulé et/ou puisse reprendre une alimentation par voie orale est faible au regard d'un pronostic oncologique souvent réservé dans les stades avancés (Teknos, 2019) (NP2).

5.2.4. Modification de la résécabilité par un traitement néo-adjuvant

- La résécabilité n'est pas modifiée par les résultats macroscopiques obtenus par un traitement néo-adjuvant de type chimiothérapie, radiothérapie ou les deux.
En cas de chirurgie secondaire, la chirurgie doit concerner le stade initial de la maladie et non son résidu, sauf exceptions (Cf. chirurgie du résidu post-thérapeutique).

5.2.5. Critères spécifiques par localisations (Classification TNM 8^{ème} édition)

- Selon la localisation, sont définis comme des facteurs de non résécabilité :
 - cancer de la lèvre et de la cavité orale : envahissement des muscles masticateurs, du processus ptérygoïde, de la base du crâne et de l'artère carotide interne, extension tumorale au-dessus du zygoma, extension au-dessous de l'os hyoïde
 - nasopharynx : extension intracrânienne, des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite, de la glande parotide et/ou infiltration vers la surface latérale du muscle ptérygoïdien latéral
 - oropharynx p16- et hypopharynx : envahissement du muscle ptérygoïdien latéral, de l'apophyse ptérygoïde, de la paroi latérale du nasopharynx, de la base du crâne, de l'artère carotide interne (stade T4b)
 - pharyngo-larynx : envahissement des muscles pré-vertébraux, engainement de la carotide interne ou envahissement du médiastin.



- Il est recommandé de définir la résécabilité sur les critères anatomiques de la classification de l'UICC 8^{ème} édition < au stade IVb et des critères de résultat fonctionnel attendu acceptable pour le patient et le chirurgien (avis d'experts).
- La discussion en RCP est indispensable (grade B).
- Il est recommandé de ne pas opérer un patient qui présente des critères de non-résécabilité, ce qui implique que la chirurgie de réduction tumorale (R2) dans une intention de guérison est inutile (avis d'experts).
- La chirurgie symptomatique de type *debulking* ne peut être proposée que pour améliorer transitoirement les symptômes de dyspnée et de dysphagie (grade B).
- Il n'est pas recommandé de réaliser une chimiothérapie ou une radiothérapie dans un but de réduction tumorale (*downstaging*) pour permettre ou améliorer la résécabilité d'une tumeur (grade B).

5.3. Indications chirurgicales

- La décision de proposer un acte chirurgical doit tenir compte de critères à la fois humains et techniques. L'élément majeur qui doit être pris en compte est la possibilité d'avoir une chirurgie curative et donc carcinologique R0 et ceci, quelle que soit la technique ou la voie d'abord utilisée. Le chirurgien doit ainsi se donner les moyens et donc choisir la technique chirurgicale la plus adaptée à la tumeur, sa localisation et son stade pour procéder à une exérèse macroscopique et microscopique en marges saines (R0) (Miller, 2017) (NP2). En effet, les marges saines sont un élément majeur du pronostic, plus que l'exérèse elle-même.
- L'analyse histologique doit préciser :
 - la taille de la tumeur,
 - les engainements périnerveux et les emboles vasculaires,
 - les marges d'exérèse dans toutes les directions,
 - l'épaisseur de la tumeur,
 - la différenciation et, si possible, l'aspect cohésif ou non.
- L'exérèse de la tumeur doit être faite en monobloc mais il est admis que les voies endoscopiques (robot, laser) nécessitent parfois de fragmenter la tumeur (Hamzany, 2014) (NP4).
- Les recoupes sur le lit opératoire ne sont pas à prioriser mais sont justifiées dans certains cas, selon l'appréciation macroscopique du chirurgien ou en cas d'analyse histologique extemporanée non satisfaisante. Cela s'explique par le caractère le plus souvent aléatoire des recoupes, notamment celles faites en profondeur. En dehors des tumeurs de petite taille, une recoupe complète en périphérie et en profondeur ne paraît pas réalisable.

5.4. Chirurgie des ganglions

- La qualité du curage ganglionnaire est un élément important du pronostic et intervient dans la décision d'un éventuel traitement complémentaire après la chirurgie. Il a été démontré que la survie était corrélée au nombre de ganglions prélevés dans le curage dans une grande étude de cohorte portant sur plus de 1500 patients portant sur la cavité buccale (Ebrahimi, 2014) (NP2). Pour être jugé satisfaisant, un curage ganglionnaire complet par côté doit donc comporter au moins 18 ganglions (Divi, 2016) (NP2).

5.5. Chirurgie des récidives et chirurgie de rattrapage

- La survenue d'une récidive locale ou régionale ou d'une nouvelle localisation tumorale en territoire irradié doit systématiquement faire discuter d'une reprise chirurgicale car c'est le seul traitement à visée curative (McSpadden, 2019) (NP1) ; (Mastronicola, 2023) (NP2) ; (Guo, 2015) (NP4) ; Zenga, 2018 (NP4) qui doit donc être proposé en première intention. Le patient doit donc bénéficier d'une évaluation de son opérabilité par un chirurgien rompu à la chirurgie de rattrapage (accord d'experts). Il faut mettre en balance le traitement médical et le traitement chirurgical. Les décisions sont prises au cas par cas en RCP, avec l'accord du patient.
- La chirurgie de rattrapage est une chirurgie de mauvais pronostic avec des taux de survie à 5 ans de 10 à 40 % en fonction des études dans une très large revue de la littérature (Zenga, 2018) (NP4). Il y a, dans cette chirurgie, une morbidité et une mortalité pouvant atteindre respectivement 39 % et 5 % des patients (McSpadden, 2019) (NP1).
- Un nombre non négligeable de patients aura une trachéotomie ou une gastrostomie définitive.
- La chirurgie doit se discuter avec une optique curative (en limites histologiques saines). Il faut en attendre des suites opératoires plus complexes et un pronostic moins favorable qu'en chirurgie en première intention. Le patient doit être parfaitement informé des risques et des séquelles attendues.
- En situation de rattrapage, la place du curage ganglionnaire reste discutée :
 - La plupart des données publiées concernent les laryngectomies totales de rattrapage, à partir de séries rétrospectives, avec un large spectre de taux de métastases occultes rapporté, de 0 à 30 % d'après une récente revue de la littérature publiée par Silverman (Silverman, 2019) (NP4).
 - La série la plus importante, rapporte un taux de métastases occultes de 17 % avec 203 patients ayant bénéficié d'un curage cervical (Birkeland, 2016) (NP4).
 - Les auteurs ont ainsi rapporté le stade tumoral T4 avant la chirurgie (34 % de métastases occultes versus 12 % pour les lésions T1-T2-T3, $p = 0,0003$) et la sous-localisation supra-glottique (28 % versus 10 % pour les localisations «non supra-glottiques», $p = 0,0006$) comme étant des facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire occulte en analyse multivariée.
 - Concernant l'oropharynx et l'hypopharynx, les données bibliographiques sont pauvres, avec des séries rétrospectives de faible effectif présentant des taux de métastases occultes variant de 3 % à 12 % pour les récidives tumorales classées N0 avant l'irradiation et avant la chirurgie, et jusqu'à 22 % pour les tumeurs initialement classées N+ (Solares, 2005 ; Temam, 2005 ; Dagan, 2010 ; León, 2014 ; Prendes, 2014 ; Sanabria, 2014) (NP4).
 - La plupart de ces séries rétrospectives ne rapportent pas de bénéfice de l'évidement cervical systématique dans les cN0, mais dans la plupart des cas, les effectifs étaient trop faibles ou trop inhomogènes pour conclure significativement (avec souvent des patients présentant des tumeurs plus avancées par rapport aux patients n'ayant pas eu de curage).
- Pour les patients oligométastatiques présentant une récidive loco-régionale (présence d'une métastase pulmonaire ou hépatique unique ou de moins de 3 nodules), il faut discuter du traitement loco-régional de la tumeur et d'un traitement (chirurgical localisé ou radiothérapie stéréotaxique ou radiofréquence) de ces métastases car, comme le montre une très large revue de la littérature, leur traitement est associé à une survie à 5 ans de 29 % des patients (Young, 2015) (NP2).



- En situation de rattrapage, il est impératif d'analyser la possibilité d'un traitement chirurgical curatif en prenant un avis spécialisé avant d'entreprendre une chimiothérapie palliative (grade A).
- Il est possible de proposer un traitement local (chirurgie, radiothérapie stéréotaxique, radiofréquence), une chirurgie d'exérèse ou une radiothérapie stéréotaxique aux patients oligométastatiques qui ne sont pas en récidive de leur tumeur des VADS (grade A).
- Certains patients oligométastatiques qui présentent une récidive très limitée de leur tumeur des VADS ne sont pas forcément une contre-indication à un traitement chirurgical de leur tumeur primitive (grade B) associé au traitement de la maladie oligométastatique.

5.6. Conclusion



- La chirurgie des tumeurs des VADS doit être carcinologique avec une orientation de la pièce opératoire, une analyse précise des marges d'exérèse et des caractéristiques de la tumeur et des curages ganglionnaires de bonne qualité emportant au minimum 18 ganglions par côté (grade A).
- L'évaluation de l'opérabilité et de la résécabilité doit tenir compte du patient et de la tumeur et être décidée de manière collégiale avec l'accord d'un patient bien informé des séquelles éventuelles. Une chirurgie de qualité offrant des possibilités d'exérèse en limites saines et des techniques de reconstruction optimales doit être proposée.



- La qualité du geste chirurgical est jugée par les limites d'exérèse et par le nombre de ganglions prélevés dans le(s) curage(s) (grade A).
- Il est impératif de n'envisager une chirurgie d'exérèse tumorale qu'en l'absence de métastases multiples avérées ou de tumeur évolutive synchrone de mauvais pronostic (grade A).

6. Radiothérapie et traitements médicaux

6.1. Chimiothérapie d'induction en dehors des carcinomes indifférenciés du cavum

- La chimiothérapie d'induction dans le cadre de la préservation laryngée sera abordée dans les chapitres larynx et hypopharynx.
- Une chimiothérapie d'induction peut être proposée en cas de tumeur rapidement évolutive.
- La chimiothérapie de référence est le TPF (docetaxel 75mg/m² J1, cisplatine 75mg/m² J1, 5-FU 750 mg/m² J1-J5) ([Vermorken, 2007](#) ; [Posner, 2007](#)) (NP1) qui peut être réalisée pour 3 cycles, avant radiothérapie ou radiothérapie potentialisée ([Geoffrois, 2018](#)) (NP1).
- Il n'existe pas de bénéfice en survie globale à une approche basée sur l'induction comparativement à une radiochimiothérapie d'emblée, en particulier en raison de la toxicité de ce traitement (décès lors de l'induction). On notera en revanche un bénéfice sur la survie sans métastases ([Geoffrois, 2018](#)) (NP1).



- Pour les carcinomes épidermoïdes, en dehors des carcinomes indifférenciés du cavum, la chimiothérapie d'induction n'a pas montré de bénéfice en survie globale : elle n'est pas recommandée (grade A).
- Hors préservation laryngée, elle ne doit être proposée qu'exceptionnellement, en cas de tumeur rapidement évolutive chez des patients en excellent état général (avis d'experts).

6.2. Traitement tumeur en place

6.2.1. Radiochimiothérapie concomitante tumeur en place

- Pour les tumeurs locorégionalement avancées non métastatiques (stade III-IV), une radiochimiothérapie concomitante peut être proposée. Le traitement de référence en concomitant à la radiothérapie est le cisplatine en monothérapie à 100 mg/m² J1-22-43 (Noronha, 2018) (NP2) (Pignon, 2009 ; Mehanna, 2019) (NP1) ; Adelstein, 2023 (NP2) ; Ghi, 2017 (NP2) Blanchard, 2011 (NP2) ; Bonner, 2016 (NP2) ; Cohen, 2014 (NP3) ; Cooper, 2012 (NP2) ; Tao, 2018) (NP2).
- La supériorité du traitement concomitant par rapport à une chimiothérapie d'induction est démontrée en termes de survie globale et de survie sans progression (Lacas, 2021) (NP1). Ces traitements combinés doivent être proposés à des patients de moins de 70 ans et en bon état général (PS 0 ou 1) (Lacas, 2021) (NP1). Au-delà de 70 ans chez des patients en bon état général, une discussion au cas par cas est recommandée (avis d'experts) (Hitt, 2014 ; Haddad, 2013) (NP2).
- Le schéma d'administration hebdomadaire du cisplatine est moins toxique en termes de dysphagie et de perte pondérale et une étude randomisée a montré sa non-infériorité à la dose de 40 mg/m² comparativement au cisplatine 100 mg/m² J1-22-43 (Kiyota, 2022) (NP2) (Helfenstein, 2019 (NP4) ; Gupta, 2022).
- En cas d'inéligibilité au cisplatine (insuffisance rénale, neuropathie périphérique, hypoacousie, contre-indication à l'hyperhydratation), celui-ci peut être remplacé par :
 - du cetuximab (Bonner, 2006) (NP2) ; (Bonner, 2016) (NP2) : le schéma d'administration est alors d'une injection de cetuximab à 400 mg/m² à J8 du début de la radiothérapie, puis administration hebdomadaire à 250 mg/m² durant la radiothérapie. Un état général altéré n'est pas une indication à un traitement par RT-cetuximab relativement à un traitement par RT-cisplatine. La chimioradiothérapie avec cisplatine et la radiothérapie-cetuximab ont été comparées dans deux essais de phase III chez des patients ayant un cancer de l'oropharynx lié à HPV. Dans les deux essais, le taux de survie globale était significativement meilleur avec le cisplatine avec une tolérance comparable (Gillison, 2018 ; Mehanna, 2018) (NP1).
 - en cas de tumeur HPV positive, hors essai clinique, le traitement est le même que pour une tumeur HPV négative. Les 3 essais ayant comparé de façon randomisée une RT-cisplatine à une RT-cetuximab pour des tumeurs HPV+ (Gillison, 2019, Mehanna, 2019) (NP1) ou majoritairement HPV+ (Gebre-Medhin, 2021) (NP2) ont observé une diminution du contrôle loco-régional et de la survie globale dans le bras RT-cetuximab.
 - du carboplatine hebdomadaire associé au 5-FU : une polychimiothérapie toutes les 3 semaines par carboplatine (70 mg/m² de J1 à J4) et 5-FU (600 mg/m² de J1 à J4) a montré un bénéfice en survie globale relativement à la radiothérapie seule (Denis, 2004) (NP2).

6.2.2. Radiothérapie externe tumeur en place

- En cas de tumeur en place, la dose prescrite classiquement est de 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy sur la maladie macroscopique et ses extensions. Des prescriptions d'équivalents radiobiologiques sont également possibles (66 à 72 Gy).
- La radiothérapie peut être réalisée :
 - soit en deux temps (radiothérapie séquentielle) : 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy sur le volume prophylactique puis complément de 20 Gy en 10 fractions sur le volume curatif
 - soit, de plus en plus souvent, avec complément de dose simultané (boost concomitant ou SIB) : l'ensemble des volumes est traité dans le même temps avec 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy sur le volume curatif et 56 Gy en 35 fractions de 1,64 Gy (ou un équivalent radiobiologique) sur le volume prophylactique. L'ajout d'un volume intermédiaire "prophylactique à risque élevé" est possible à la dose de 63 Gy en 35 fractions de 1,8 Gy (ou un équivalent radiobiologique) (MD Anderson, 2017) (NP3).
- Pour les stades avancés non opérés, le traitement standard est une radiothérapie avec une chimiothérapie concomitante pour les patients de moins de 71 ans. Le bénéfice de la chimiothérapie associée à la radiothérapie diminue avec l'âge (>70 ans) (Pignon, 2009) (NP2).
- Au-delà de 70 ans, même si elle est discutable, la radiochimiothérapie est une option possible. Il faut alors considérer l'état physiologique, et sa concordance avec son âge civil, grâce à des évaluations spécifiques telles que le test G8 ou le score Balducci. La radiochimiothérapie a montré une supériorité par rapport à la radiothérapie seule sur le contrôle locorégional, la survie sans récurrence et la survie globale (Calais, 1999 ; Wendt, 1998 ; Brizel, 1998 ; Pignon, 2009) (NP1).
- En cas de contre-indication à la chimiothérapie, les options suivantes peuvent être proposées :
 - radiothérapie associée au cetuximab (thérapie ciblée anti-EGFR) en priorité.
Cette association a montré un gain en survie globale et en taux de contrôle loco-régional par rapport à la radiothérapie seule, en particulier pour les cancers oropharyngés (Bonner, 2006 ; Bonner 2010) (NP2). Le cetuximab est administré en dose de charge, une semaine avant la radiothérapie, puis concomitamment et de façon hebdomadaire à la radiothérapie.
 - radiothérapie hyperfractionnée : elle a montré de bons résultats excepté chez les sujets âgés (Lacas, 2017 ; Bourhis, 2012) (NP1) mais doit être réservée à des patients très sélectionnés en raison des contraintes importantes qu'elle impose, pour le patient et la structure de soin.
 - radiothérapie hypofractionnée : elle peut être une alternative intéressante chez le sujet âgé et/ou altéré. L'objectif est alors de contrôler les symptômes de la tumeur en limitant les effets indésirables du traitement chez des patients à faible espérance de vie (priorité donnée à la qualité de vie). Un schéma possible est celui de l'essai ELAN RT à savoir :
 - 1er temps à la dose de 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy chacune suivi de 2 semaines de repos
 - puis 2ème temps à la dose de 25 Gy en 10 fractions de 2,5 Gy chacune (Ortholan, 2018) (NP2).
- La majorité des radiothérapies au niveau des VADS expose à des complications dentaires et implique une prise en charge odontologique préalable (cf. [soins de support](#)).

6.2.3. Curiethérapie

- La curiethérapie est une méthode d'irradiation conformationnelle très localisée traitant uniquement la tumeur ou le lit opératoire en cas de marge proche. Elle consiste en l'implantation de cathéters en plastiques ou d'aiguilles pour les lèvres secondairement connectés à un projecteur de source d'iridium 192. Ce geste est réalisé le plus souvent sous anesthésie générale, excepté pour les cancers de la lèvre inférieure. Pendant le traitement, le port d'une protection plombée de mandibule est obligatoire pour limiter le risque de radionécrose, l'alimentation étant assurée par une sonde nasogastrique (Peiffert, 2018) (NP2). La curiethérapie peut être réalisée seule, après une radiothérapie externe ou après une chirurgie (Lapeyre, 2008 ; Peiffert, 2018, Mazeron, 2009) (NP2).
- Les principales indications de curiethérapie des cancers de la cavité buccale sont les tumeurs localisées de :
 - la lèvre,
 - la langue mobile,
 - le plancher buccal,
 - et la face interne de la joue.
- Les contre-indications en dehors de celles d'ordre général sont :
 - l'atteinte de la gencive ou du trigone rétro-molaire,
 - une tumeur se situant à une distance inférieure à 5 mm de la gencive,
 - l'infiltration de la commissure inter-maxillaire et l'extension extra-pharyngée (Peiffert, 2018) (NP2).
- Les adénopathies suspectes ne sont pas forcément une contre-indication à la curiethérapie. Celle-ci s'adresse au traitement local de la tumeur et une prise en charge ganglionnaire adaptée ne doit pas être oubliée, que le patient soit cN0 ou cN≥1.
- La technique de référence est la curiethérapie avec débit de dose pulsé (PDR) (Peiffert, 2018) (NP2). Elle permet la maîtrise :
 - du débit de dose (0,5 à 0,7 Gy/h) qui est un facteur de contrôle local et de complication
 - de l'optimisation de la distribution de la dose qui améliore la couverture du volume cible et diminue la dose aux organes à risque comme la mandibule.
- La curiethérapie à haut débit de dose (HDR) est possible.
- La radiothérapie externe et la curiethérapie peuvent être utilisées dans certaines circonstances comme traitement unique d'une tumeur des VADS sous réserve que celle-ci soit considérée comme curable par radiothérapie exclusive.
- La radiothérapie externe est un outil majeur pour le traitement des patients présentant un cancer des VADS, qu'elle soit utilisée en post-opératoire ou de manière exclusive. Le traitement doit être effectué à raison de cinq séances par semaine (Lapeyre, 2022) (NP1). Les interruptions de radiothérapie doivent être exceptionnelles. En effet, il existe une perte de contrôle locorégional d'environ 10% par semaine d'interruption de traitement (Gonzalez Ferreira, 2015) (NP1).
- Toute radiothérapie au niveau des VADS expose à des complications dentaires et nécessite d'envisager le plus précocément possible les soins appropriés et la mise en place de la protection fluorée.



- Le standard du traitement des tumeurs non chirurgicales non métastatiques est une radiochimiothérapie avec du cisplatine 100 mg/m² à J1, J22 et J43 en l'absence de contre-indication médicale et chez des patients en bon état général de moins de 70 ans (grade A). L'administration hebdomadaire (40mg/m²) est une option (grade B).
- En cas de contre-indication au cisplatine, chez des patients inéligibles au cisplatine de moins de 70 ans et en bon état général, l'alternative est d'associer à la radiothérapie du carboplatine-5-FU ou du cetuximab (accord d'experts).
- La radiothérapie externe est un outil majeur pour le traitement des patients présentant un cancer des VADS, qu'elle soit utilisée en post-opératoire ou de manière exclusive. Le traitement classique doit être effectué à raison de cinq séances par semaine (Lapeyre, 2022) (grade A). Les interruptions de radiothérapie doivent être exceptionnelles. En effet, il existe une perte de contrôle locorégional d'environ 10% par semaine d'interruption de traitement (Gonzalez Ferreira, 2015) (Grade A).
- Le traitement par radiothérapie externe nécessite de définir un volume cible en fonction de :
 - l'extension de la maladie,
 - des données de l'imagerie,
 - des données du compte-rendu opératoire et anatomopathologique chez les patients opérés et du stade tumoral (accord d'experts).
- Les volumes cibles, la dose et le fractionnement avec ou sans chimiothérapie concomitante doivent être précisés avec une protection maximale des organes à risque (grade A).
- Les organes à risque principaux sont :
 - la moelle épinière,
 - les glandes parotides,
 - le tronc cérébral,
 - les voies optiques,
 - l'oreille interne,
 - le plexus brachial,
 - la mandibule,
 - les muscles de la déglutition
 - et le larynx.(grade A).
- La remise en état dentaire est indispensable, si possible, avant traitement avec la mise en place de fluoroprofylaxie dentaire chez les patients dentés (grade A). Il ne faut pas qu'elle retarde d'un délai raisonnable, l'initiation de la radiothérapie.
- La technique d'irradiation en trois dimensions doit être réalisée avec modulation d'intensité ou apparentée (RCMI (Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité) ou IMRT (*Intensity-Modulated Radiation Therapy*), VMAT (*Volumetric-Modulated Arc Therapy*), tomothérapie).

6.3. Traitements postopératoires

- Les patients ayant eu une chirurgie première pour un cancer des VADS doivent faire l'objet d'une confrontation entre le compte-rendu opératoire et le compte-rendu histologique lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Le but de cette confrontation est de déterminer la nécessité ou non d'un traitement complémentaire : radiothérapie (définition du volume, de la dose et du fractionnement), radiochimiothérapie, parfois reprise chirurgicale.

- Dans cette confrontation doivent être examinés :
 - Pour la tumeur :
 - sa taille,
 - la qualité des limites d'exérèse (R0, R1, R2),
 - la présence éventuelle d'embolies vasculaires ou lymphatiques et d'engainements périnerveux,
 - l'épaisseur de l'invasion tumorale,
 - les atteintes éventuelles cartilagineuses ou osseuses ou musculaires,
 - le statut HPV (pour les cancers de l'oropharynx).
 - Pour les ganglions :
 - le nombre de ganglions prélevés,
 - le nombre de ganglions métastatiques et leur site selon les niveaux de la classification de l'*American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (AAO-HNS) ou classification de Robbins (Robbins, 2002),
 - la présence de ruptures capsulaires.
- La classification pTNM sera établie à partir de ces éléments.
- Le bénéfice d'un traitement par radiothérapie post-opératoire en matière de contrôle local, survie spécifique ou survie globale est confirmé (Mendenhall, 2006 ; Langendijk, 2010 ; Denaro, 2011) (NP4) par des études comparatives rétrospectives portant parfois sur de très larges effectifs (Huang, 1992 ; Lavaf, 2008 ; Kao, 2008) (NP4) ou d'études cas-témoins (Lundahl, 1998) (NP3).

6.3.1. Curiethérapie

- La curiethérapie est peut-être réalisée en postopératoire. Cf. paragraphe [Curiethérapie](#).

6.3.2. Radiothérapie externe post-opératoire

- La technique de radiothérapie externe nécessite de définir un volume cible en fonction :
 - de l'extension initiale de la maladie et du site initial,
 - des données de l'imagerie,
 - des données du compte-rendu opératoire et anatomo-pathologique
 - et du stade tumoral.
- Les volumes cibles, la dose et le fractionnement, avec ou sans chimiothérapie, doivent être précisés avec une protection maximale des organes à risques (Lapeyre, 2020) (NP1).
- La mandibule est un organe fragile avec un risque de radionécrose qui doit être réduit au maximum (Tsai, 2013 ; Lee, 2009 ; Chen, 2016) (NP1).
- La remise en état dentaire est indispensable avec mise en place de fluoroprophylaxie dentaire chez les patients dentés.
- En cas de radiothérapie post-opératoire, les indications dépendent des critères histopronostiques et cliniques retrouvés (Rosenthal, 2017 ; Peters, 1993) (NP2) .
- Pour le risque local, les critères validés sont :
 - la taille tumorale T3-T4,
 - la marge positive ou proche <5 mm (Szewczyk, 2018 ; Ettl, 2016) (NP2),
 - l'infiltration périnerveuse,
 - les embols lymphatiques,
 - l'infiltration des tissus (os, muscle ou peau),
 - et la présence de plus d'un ganglion positif ou d'un seul en rupture capsulaire.
- Pour le risque ganglionnaire, les critères sont :
 - la rupture capsulaire,
 - le nombre de ganglions positifs,
 - la taille des ganglions positifs (>3 cm),
 - l'extension à plusieurs niveaux,
 - l'extension au tissu péri-ganglionnaire,
 - des embols lymphatiques,
 - l'infiltration périnerveuse,
 - la localisation
 - et les tumeurs T3-T4 (Rosenthal, 2017 ; Peters, 1993 ; Evans, 2018 ; Koyfman, 2019)(NP2).
- En cas de curage cervical ne répondant pas aux critères de qualité (nombre de ganglions et niveaux intéressés), le dossier doit être rediscuté en RCP et doit décider d'une reprise chirurgicale ou d'une radiothérapie post-opératoire.
- Ces critères permettent de définir trois niveaux de risque pour lesquels la dose sera différente :
 - la situation à très haut risque correspond à la présence de marges positives ou de ganglions en rupture capsulaire. La dose classique est d'au moins de 60 Gy en 30 fractions. Dans les études de radiochimiothérapie postopératoire, la dose de 66 Gy en 33 séances a été proposée de façon empirique sans qu'il y ait de preuve de sa supériorité par rapport à 60 Gy (Rosenthal, 2017 ; Evans, 2018) (NP2).
 - la situation à haut risque local correspond à toutes les situations avec facteurs de risque locaux. La situation à haut risque ganglionnaire correspond à la présence de ganglions envahis. Ces deux situations nécessitent classiquement une dose d'au moins 60 Gy en 30 fractions sur le site tumoral opératoire et sur les niveaux ganglionnaires atteints (Rosenthal, 2017 ; Evans, 2018) (NP2).
 - la situation à bas risque ganglionnaire correspond aux aires ganglionnaires adjacentes sans ganglion positif retrouvé ou les aires ganglionnaires à risque non opérées. Elle nécessite une dose de l'ordre de 50 à 54 Gy (Rosenthal, 2017 ; Evans, 2018) (NP2).

6.3.3. Radiochimiothérapie post-opératoire

6.3.3.1. Standard

- Le schéma de potentialisation de la radiothérapie post-opératoire par une chimiothérapie a été établi en 2004 par deux études de phase III randomisées de 334 et 459 patients (Bernier, 2004 ; Cooper, 2004). Ces deux études proposaient une potentialisation par cisplatine 100 mg/m² J1-22-43 avec un bénéfice retrouvé en survie globale (HR 0,80 [0,66-0,97]) (NP1) (Bachaud, 1991) (NP4).

6.3.3.2. Indications

Cisplatine

- Le cisplatine doit être proposé pour les patients à haut risque. Cependant, la définition du haut risque différait entre les deux essais pivots suivants :
 - L'essai du RTOG ([Cooper, 2004](#)) incluait des patients avec atteinte des marges chirurgicales (R1) ou adénopathie métastatique en rupture capsulaire ou au moins deux adénopathies métastatiques.
 - L'essai de l'EORTC ([Bernier, 2004](#)) incluait des patients avec atteinte des marges chirurgicales (R1) ou adénopathie métastatique en rupture capsulaire ou embolies vasculaires ou engainement périnerveux ou tumeur de stade pT3 ou pT4 ou tumeur de la cavité buccale ou de l'oropharynx avec atteinte ganglionnaire des niveaux IV ou V.
- L'analyse combinée des deux études ([Bernier, 2005](#)) suggérait qu'une marge R1 ou une rupture capsulaire constituaient des facteurs majeurs de bénéfice à l'adjonction de cisplatine à la radiothérapie (NP1). Le bénéfice à l'adjonction de cisplatine en cas de présence d'embolies vasculaires ou d'engainement périnerveux ou de tumeur de stade pT3 ou pT4 ou de tumeur de la cavité buccale ou de l'oropharynx avec atteinte ganglionnaire des niveaux IV ou V était détectable mais semblait moins important. Il n'y avait en revanche pas de mise en évidence d'un bénéfice à l'adjonction de cisplatine en cas d'atteinte de deux ganglions ou plus, sans autre facteur de risque associé (NP2).
- Plus récemment, une vaste étude rétrospective a colligé les données de survie de 10 870 patients traités par radiothérapie ou radiochimiothérapie (sans précision sur le type de chimiothérapie reçu) pour lesquels il n'existait pas de marge envahie ni de rupture capsulaire. Cette étude retrouve un bénéfice à l'adjonction de chimiothérapie (HR = 0,91 [0,847-0,98]). En particulier, les auteurs rapportent un bénéfice proportionnel au nombre de ganglions envahis ([Trifiletti, 2017](#)) (NP4). Au total, une marge R1 ou une rupture capsulaire sont des critères majeurs devant faire proposer une radiochimiothérapie plutôt qu'une radiothérapie seule. Les autres facteurs de risque peuvent également être pris en compte, au cas par cas, et en particulier si plusieurs facteurs de risque sont présents.

Peut-on modifier le schéma d'administration du cisplatine ?

- Compte tenu de la toxicité observée lors d'une administration toutes les 3 semaines, plusieurs études ont évalué la possibilité de réaliser un traitement selon un schéma différent, en particulier hebdomadaire.
- Une méta-analyse ([Szturcz, 2017](#)) a compilé les données de 41 études prospectives (n = 4209) retrouvant une efficacité comparable tant en concomitant qu'en adjuvant, mais un profil de tolérance différent (NP3). Le schéma hebdomadaire était associé à une toxicité moindre en termes de dysphagie et de perte pondérale.
- Un essai prospectif indien (n = 300) testant du cisplatine hebdomadaire à 30mg/m² n'a pas pu démontrer sa non-infériorité comparativement au cisplatine 100 mg/m² J1-22-43 ([Noronha, 2018](#)) (NP2).
- Une étude récente montre la non-infériorité du cisplatine hebdomadaire en post-opératoire avec une meilleure compliance ([Kiyota, 2022](#)) (NP2). La chimiothérapie concomitante par cisplatine hebdomadaire à 40mg/m² est une alternative validée.

6.3.3.3. Remplacement du cisplatine par un autre traitement médical ?

- Il n'y a pas eu de comparaison directe entre le cisplatine et une autre chimiothérapie dans cette situation. Néanmoins, deux études randomisées de 72 et 144 patients n'ont pas pu montrer de bénéfice en survie sans progression ou en survie globale à l'adjonction de carboplatine à une radiothérapie post-opératoire ([Argiris, 2008](#) ; [Racadot, 2008](#)) (NP2).
- Une autre étude randomisée de 253 patients n'a pas pu montrer de bénéfice en survie sans progression ou survie globale à l'adjonction de méthotrexate ou de VBMF (vincristine/bléomycine/méthotrexate/fluorouracile) à une radiothérapie post-opératoire ([Tobias, 2010](#)) (NP2).
- Par ailleurs, un essai de phase II a montré la faisabilité et le possible intérêt d'un traitement associant du paclitaxel en monothérapie en post-opératoire immédiat, puis une association paclitaxel-cisplatine durant les trois dernières semaines de radiothérapie ([Rosenthal, 2009](#)) (NP4). Ce schéma n'a cependant pas été comparé au schéma de référence par cisplatine toutes les trois semaines.
- De même, un essai de phase II randomisé a évalué l'efficacité, pour 238 patients, d'un traitement associant cetuximab + cisplatine hebdomadaire (30 mg/m²) ou cetuximab + docetaxel hebdomadaire (15mg/m²) à une radiothérapie post-opératoire. La comparaison avec une cohorte historique traitée par radiothérapie + cisplatine 100 mg/m² toutes les trois semaines semblait prometteuse ([Harari, 2014](#)) (NP3).
- Une étude de phase III ([Harrington, 2015](#)) (NP2) n'a pas montré de bénéfice à l'adjonction du lapatinib (inhibiteur de la tyrosine kinase) au cisplatine dans le cadre d'une radiochimiothérapie post-opératoire.

6.3.3.4. Cas particulier du sujet âgé

- Les études pivots n'ont inclus aucun ([Bernier, 2004](#)) ou très peu (6 %) ([Cooper, 2004](#)) de patients âgés de plus de 70 ans. De même, peu de patients présentant un statut OMS >1 (ou Karnofsky < 70 %) ont été inclus. L'analyse en sous-groupes pour ces quelques patients, ou plus simplement en fonction de l'âge et de l'état général, n'a pas été publiée.
- D'une façon plus générale, si l'on réfléchit à l'intérêt de réaliser une adjonction de chimiothérapie à la radiothérapie chez le sujet âgé en post-opératoire, les données sont discordantes et issues d'études rétrospectives à partir de registres du cancer ([Giacalone, 2018](#) ; [Chen, 2018](#) ; [Woody, 2017](#) ; [Yoshida, 2018](#)) (NP4). Ces situations sont donc à discuter au cas par cas.

6.3.4. Délai de mise en œuvre de la radiothérapie postopératoire

- Les guides de bonnes pratiques pour la prise en charge des carcinomes des VADS prévoient un délai inférieur à 6 semaines entre la chirurgie et la mise en œuvre de la radiothérapie. Ce délai est souvent considéré comme nécessaire dans les critères d'inclusion de nombreux essais cliniques.
- De nombreux travaux ont étudié l'impact du délai entre la chirurgie et le début de la radiothérapie. Ces études ne sont pas randomisées mais les plus importantes sont issues de travaux rétrospectifs à partir de registres du cancer avec de très grands effectifs. Un temps de traitement supérieur à 87 jours (12,4 semaines) a un impact négatif sur la survie globale et sur la survie sans maladie ([Tribius, 2016](#)) (NP4).
- Le temps total de prise en charge thérapeutique (de la chirurgie à la fin de la radiothérapie) ne doit pas dépasser 12 semaines, ce qui correspond à un délai de début de l'irradiation inférieur ou égal à 6 semaines, sans arrêt durant ce traitement ([Rosenthal, 2017](#) ; [Sanguineti, 2005](#)) (NP2).
- Un délai entre chirurgie et radiothérapie supérieur à 6 semaines a montré un impact négatif sur la survie globale à 5 ans (NP4). Mais un début de radiothérapie plus précoce n'a pas montré de bénéfice ([Graboyes, 2017](#)) (NP2).
- Une étude rétrospective, à partir du registre national des cancers de Taiwan, pour des patients porteurs de carcinome de la cavité buccale, avec un délai entre chirurgie et radiothérapie supérieur à 7 semaines, montrait un impact négatif sur la survie sans évolution locorégionale et un impact négatif significatif sur la survie globale, la survie spécifique et la survie sans évolution régionale pour un délai supérieur à 8 semaines ([Cheng, 2018](#)) (NP4).
- Une analyse à partir de la base nationale américaine a montré un impact négatif significatif sur la survie globale en cas de délai entre chirurgie et radiothérapie supérieur à 50 jours (7 semaines). L'impact sur la survie globale pour un délai compris entre 42 et 49 jours (entre 6 et 7 semaines) n'était pas significatif ([Harris, 2018](#)) (NP4).
- La radiothérapie avec modification de fractionnement est possible en postopératoire si les délais postopératoires se sont allongés pour des raisons diverses (suites difficiles, troubles de cicatrisation) afin de respecter le temps total de moins de 12 semaines ([Sanguineti, 2005](#) ; [Ang, 2001](#)) (NP2).

6.3.5. Chimiothérapie seule adjuvante

- Le traitement adjuvant n'a pas montré de bénéfice en survie sans récurrence ou en survie globale (Lacas, 2021) (NP1).



- Une analyse des critères histologiques de la pièce opératoire (qualité des limites, épaisseur tumorale, nombre de ganglions envahis, présence de ruptures capsulaires, d'engainements périnerveux ou de d'embols vasculaires et/ou lymphatiques) doit être effectuée pour adapter le traitement postopératoire.
- La définition des volumes cibles de la radiothérapie doit tenir compte de l'extension tumorale initiale, de l'imagerie préopératoire, du compte rendu opératoire et du compte rendu histologique. Elle doit tenir compte des organes à risque dont la mandibule.
- L'atteinte des limites d'exérèse ou une rupture capsulaire sont des critères majeurs devant faire proposer une radiochimiothérapie plutôt qu'une radiothérapie seule. Les autres facteurs de risques peuvent également être pris en compte, au cas par cas, et en particulier si plusieurs facteurs de risque sont présents.
- Seul le cisplatine associé à la radiothérapie en postopératoire est validé. Le schéma d'administration est de 100 mg/m² les j1, j22 et j43. Le schéma hebdomadaire d'administration permet une meilleure compliance (rapport efficacité/tolérance).
- En cas de contre-indication au cisplatine, le carboplatine peut être proposé.
- Chez les sujets de plus de 70 ans, les résultats de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie en situation postopératoire sont discordants et accroissent le risque de toxicité. Le bénéfice de cette chimiothérapie concomitante à la radiothérapie chez les sujets de plus de 70 ans ou chez les sujets avec comorbidités n'est pas prouvé.
- Le délai entre la chirurgie et le début de la radiothérapie est un facteur important de pronostic et ne doit idéalement pas dépasser 6 semaines.
- Il n'y a pas d'étude montrant l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante seule en postopératoire pour les cancers des VADS.



- Après chirurgie, il est recommandé une confrontation entre le compte-rendu opératoire et le compte-rendu histologique en RCP pour déterminer le traitement postopératoire (accord d'experts).
- Il est recommandé d'utiliser une technique d'irradiation en 3 dimensions avec modulation d'intensité (ou arc-thérapie ou tomothérapie) (accord d'experts).
- Il est recommandé d'utiliser une radiochimiothérapie concomitante en post-opératoire en cas d'atteinte des limites d'exérèse ou de ruptures capsulaires (grade A).
- Il est recommandé de discuter en RCP de l'indication d'une radiochimiothérapie concomitante en post-opératoire en cas d'association des facteurs de risque suivants : engainement périnerveux, embols lymphatiques et atteinte de plusieurs ganglions (grade C).
- Le traitement par radiochimiothérapie concomitante post-opératoire est basé sur l'administration de cisplatine 100 mg/m², J1-22-43 (grade A).
- Le schéma hebdomadaire d'administration du cisplatine permet une meilleure compliance (rapport efficacité/tolérance) (accord d'experts).
- Il n'existe pas de protocole alternatif à l'utilisation des sels de platine.

6.4. Traitement médical des récives locales inopérables ou métastatiques

6.4.1. Traitement de première ligne

- La première ligne de traitement dans cette situation était classiquement basée sur le protocole EXTREME :
 - cisplatine 100 mg/m² J1
 - 5-FU 1000 mg/m² J1-J4
 - cetuximab 400 mg/m² à C1J1 puis 250 mg/m² hebdomadaire à J8 et J15 et les J1 suivants
 - reprise à J21

En l'absence de progression après 6 cycles par le schéma EXTREME, un entretien par cetuximab 500 mg/m² J1-15 est proposé et maintenu jusqu'à progression (Guigay, 2021).

- L'étude KEYNOTE 048 a comparé au bras EXTREME de référence :
 - d'une part du pembrolizumab en monothérapie (200 mg/3 semaines)
 - et d'autre part du pembrolizumab associé à des sels de platine (cisplatine 100mg/m² J1 ou carboplatine AUC 5 J1) et du 5-FU (1000 mg/m² J1-4) (Burtneess, 2019) (NP1).

Ces différents bras ont été analysés en fonction du statut PD-L1 (Combined Positive Score, CPS), prédictif de l'efficacité du pembrolizumab. Aucune comparaison directe des bras pembrolizumab seul ou pembrolizumab + platine-5-FU n'a été réalisée.

- En cas de CPS ≥ 20 (43% de la population de l'étude), en survie globale, les bras pembrolizumab seul ou pembrolizumab + platine-5-FU sont supérieurs au bras référence EXTREME en termes de survie globale (HR de 0,61 et 0,60, respectivement) (NP1).
- En cas de CPS compris entre 1 et 19 (42 % de la population de l'étude), il existe une supériorité du bras pembrolizumab + platine-5-FU en survie globale relativement au bras EXTREME (HR 0,71). Il n'existe pas de différence significative entre le bras pembrolizumab seul et le bras EXTREME (NP1).
- En cas de CPS <1 (15 % de la population d'étude), il n'existe pas de bénéfice à l'adjonction du pembrolizumab, seul ou associé, relativement au bras EXTREME (NP1).
- Le bras pembrolizumab seul est associé à une meilleure tolérance globale comparativement aux bras avec chimiothérapie. Néanmoins, le bénéfice objectif du pembrolizumab, s'il peut être très important en termes de durée de réponse, est limité à un pourcentage restreint de la population. Ainsi, même en cas de CPS ≥ 20 , seuls 32 % des patients n'auront pas progressé à 6 mois sous pembrolizumab seul. Cette faible probabilité de contrôle tumoral doit être prise en compte et un traitement par pembrolizumab seul ne doit pas être entrepris en cas de maladie menaçante (risque de complications à court terme en cas de poursuite évolutive) (accord d'experts).
- Ainsi, le pembrolizumab est indiqué (AMM) en monothérapie ou en association à la chimiothérapie dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures métastatique ou récidivant non résécable, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 . Cf. chapitre "[Carcinomes épidermoïdes métastatiques](#)".
- Le protocole TPEx (4 cures de cisplatine 75 mg/m² J1, docetaxel 75 mg/m² J1, cetuximab 400 mg/m² à C1J1 puis 250 mg/m² hebdomadaire à J8 et J15 et les J1 suivants, reprise à J21 ; puis entretien par cetuximab) n'est pas supérieur au protocole EXTREME (Guigay, 2021) (NP1). Néanmoins, la moindre toxicité observée dans le protocole TPEx ainsi que la diminution du temps d'hospitalisation et de perfusion permettent de le proposer en alternative (accord d'experts).

6.4.2. Traitements de seconde ligne

- Il faut savoir apprécier l'état général du patient et savoir discuter de se limiter aux soins de support.
- La seconde ligne de traitement a été établie exclusivement chez des patients non exposés préalablement à l'immunothérapie. Dans ce cas, la référence est le nivolumab (3 mg/kg J1-15 ou 240 mg en dose fixe J1-15) (Ferris, 2016) (NP1). Le bénéfice de cette immunothérapie est observé en survie globale en comparaison au traitement de référence (méthotrexate, docetaxel ou cetuximab). Elle peut être prescrite indépendamment du statut PD-1/PD-L1 (Cohen, 2019 ; Kim, 2016) (NP4).
- Il n'existe aucune donnée concernant la seconde ligne de traitement des patients exposés à une immunothérapie préalable. Les traitements reposent sur l'emploi seul ou en association de sels de platine, taxanes ou 5-FU et cetuximab (accord d'experts). Il n'existe aucune donnée concernant un intérêt à une ré-exposition à une immunothérapie ou à une combinaison d'immunothérapies.
- Il n'existe pas de 3^{ème} ligne de référence. Par accords d'experts, plusieurs mono-chimiothérapies peuvent être proposées, en particulier les taxanes (paclitaxel 80 mg/m² J1-8-15 reprise J28 ou docétaxel 75 mg/m² J1-21, ou le méthotrexate hebdomadaire (40 mg/m²)).
- Cas particulier des tumeurs en récurrence locale inopérables ou métastatiques HPV induites (ou p16 positives) : le pronostic de ces patients est meilleur. Aucune différence dans la prise en charge n'est à proposer dans cette situation puisque le statut HPV n'est pas prédictif de la réponse à la chimiothérapie, au cetuximab ou à l'immunothérapie. Il n'y a pas de preuve suffisante pour orienter la thérapeutique en fonction du statut HPV de la tumeur.

- Chez un patient en bon état général, le traitement de première ligne de référence dépend du CPS et est basé :
 - sur le pembrolizumab seul ou associé au platine-5-FU en cas de CPS ≥ 1 ,
 - et sur le protocole EXTREME en cas de CPS < 1 (grade A).
- Une maladie menaçante est une contre-indication relative à l'utilisation du pembrolizumab en monothérapie (accord d'experts).
- Le protocole TPex peut être considéré comme une alternative au protocole EXTREME (grade B).
- La seconde ligne des patients non préalablement traités par immunothérapie anti-PD1 consiste en une immunothérapie par anti-PD1 (nivolumab), indépendamment du statut PD-L1 (grade B).
- La seconde ligne des patients préalablement traités par immunothérapie anti-PD1 consiste en une mono- ou poly- chimiothérapie (accord d'experts).

7. Atteinte métastatique

7.1. Au bilan initial

7.1.1. Incidence

- L'incidence des métastases dépend de nombreux facteurs, notamment du moment où elles sont recherchées au cours de la maladie et des moyens de diagnostic. Ainsi, les études anciennes manquent de sensibilité (De Bree, 2009) (NP4).
- Pour les stades avancés, la présence de métastases est recherchée au bilan initial, au mieux par scanner cervico-thoracique systématique et par TEP-TDM au 18F-FDG (Haerle, 2011) (NP4). Leur incidence au bilan initial, tous types de tumeurs confondues est comprise entre 5% (Kuperman, 2011) (NP4) et 17% (Haerle, 2011) (NP4) après un bilan diagnostique approfondi et chez les patients à risque élevé du fait d'une maladie avancée.

7.1.2. Facteurs de risque M1

- Les facteurs de risques sont :
 - la localisation à l'hypopharynx,
 - le stade T avancé (T3/T4),
 - le stade N avancé,
 - l'atteinte de ganglions de niveau IV/Vb,
 - et la faible différenciation de la tumeur primitive.
- Les facteurs de risque indépendants de métastases comprennent :
 - le site primaire,
 - le statut ganglionnaire,
 - la taille de la tumeur,
 - l'âge,
 - et la population noire.

(Kuperman, 2011) (NP4)

7.1.3. Sites des métastases

- Les poumons sont le site métastatique prédominant (80 %), suivi des os (15 %) et du foie (5 %) (Haerle, 2011) (NP4).
- Dans d'autres études, les sites de métastases distants étaient les poumons (n61), les os (n15), le foie (n9), la peau (n5), les surrénales (n1), l'estomac (n2) et le cerveau (n1) (De Bree, 2016) (NP4).
- Sur 30 patients métastatiques, 25 (83 %) lésions étaient situées dans les poumons et trois (10 %) dans les os, tandis que deux (7%) se trouvaient dans le foie. 19 de ces 30 lésions ont été diagnostiquées par TEP-TDM au 18F-FDG et 11 par TDM thoracique (Haerle, 2011) (NP4).
- Des études autopsiques portant sur 112 cas, ont rapporté des chiffres de 85 %, 32 % et 29 %, respectivement, pour le poumon, le foie et l'os (Nishijima, 1993)(NP4). Dans l'une des plus grandes séries publiées portant sur 832 patients décédés d'un cancer de la tête et du cou, le poumon était le site le plus commun de métastases à distance (80 %), suivi des ganglions médiastinaux (34 %), du foie (31 %) et des os (31 %) (Kotwall, 1987) (NP4). Les ganglions médiastinaux sont considérés M1, alors qu'il s'agit d'une diffusion non hématogène, par continuité du réseau lymphatique cervical.

7.2. Survie

- Le stade M1 est évidemment un facteur pronostique majeur.
- La survie globale (SG) à 5 ans des patients M0 et M1 est respectivement de 82 % et 12 % (Haerle, 2011) (NP4).
- Il n'y a pas de différence significative dans la SG en ce qui concerne le moment du diagnostic de métastase entre un groupe de patient M1 au bilan initial versus un groupe de patient M1 après traitement initial durant le suivi par TEP-TDM au 18F-FDG.
- La durée de survie médiane des patients atteints de métastases synchrones et métachrones était respectivement de 15,5 mois (1-72 mois) et 5 mois (1-28 mois) ($p = 0,002$). La différence de temps de survie correspond exactement au délai de diagnostic de métastases métachrones de 11 mois (Haerle, 2011) (NP4).

7.3. Traitements

- Pour les traitements, voir paragraphe [Traitements médicaux des cancers](#).

8. Bibliographie

- Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al.
An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer.
J Clin Oncol. 2003 ; 21 (1) : 92-98
- Almangush A, Bello IO, Coletta RD et al.
For early-stage oral tongue cancer, depth of invasion and worst pattern of invasion are the strongest pathological predictors for locoregional recurrence and mortality.
Virchows Arch. 2015 ; 467 (1) : 39 – 46.
- Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS et al.
Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 ; 51 : 571 8.
- Argiris A, Karamouzis MV, Johnson JT, Heron DE et al.
Long-term results of a phase III randomized trial of postoperative radiotherapy with or without carboplatin in patients with high-risk head and

neck cancer.

Laryngoscope. 2008 ; 118 : 444-9.

- Armstrong, K, Lanni T Jr., Anderson MM, Patricolo GE.
Integrative medicine and the oncology patient: options and benefits
Supportive Care Cancer. 2018 ; 26 : 2267-2273
- Bachaud JM, David JM, Boussin G, Daly N.
Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary report of a randomized trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 ; 2 : 243 6.
- Barrios R, Tsakos G, García-Medina B, Martínez-Lara I, Bravo M.
Oral health-related quality of life and malnutrition in patients treated for oral cancer.
Support Care Cancer. 2014 ; 22(11) : 2927-2933.
- Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, Matuszewska K et al.
Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer.
N Engl J Med. 2004 ; 350 : 1945-52.
- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, et al.
Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501).
Head Neck. 2005 ; 27 : 843 50.
- Birkeland AC, Rosko AJ, Issa MR, Shuman AG, Prince ME, Wolf GT, Bradford CR, McHugh JB, Brenner JC, Spector ME.
Occult Nodal Disease Prevalence and Distribution in Recurrent Laryngeal Cancer Requiring Salvage Laryngectomy.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 Mar ; 154 (3) : 473-9.
- Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al.
Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : a comprehensive analysis by tumour site.
Radiother Oncol. 2011 ; 100 (1) : 33-40.
- Blatt S, Krüger M, Ziebart T et al.
Biomarkers in diagnosis and therapy of oral squamous cell carcinoma: A review of the literature.
J Cranio-Maxillo-Facial Surg. 2017 ; 45 : 722-730.
- Bonner JA et al.
Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck.
N Engl J of Med. 2006, 354 : 567-578
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al.
Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer : 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival.
[published correction appears in Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):14]. Lancet Oncol. 2010 ; 11 (1) : 21-28
- Bonner J, Giralt J, Harari P, et al.
Cetuximab and Radiotherapy in Laryngeal Preservation for Cancers of the Larynx and Hypopharynx: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 ; 142 (9) : 842–849.
- Bosacki C, Vallard A, Gras M, et al.
Les médecines alternatives complémentaires en oncologie [Complementary and alternative medicines in cancer patients].
Bull Cancer. 2019 ; 106 (5) : 479-491
- Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V et al.
Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial.
Lancet Oncol. 2012 ; 13 : 145-153.
- Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al.
Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer.
N Engl J Med. 1998 ; 338 (25) : 1798-1804
- Burtess B, Harrington KJ, Greil R, et al.
Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study.
Lancet. 2019 ; 394 (10212) : 1915-1928.
- Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al.
Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma.
J Natl Cancer Inst. 1999 ; 91 (24) : 2081-2086
- Chatzistefanou I, Lubek J, Markou K, Ord RA.
The role of perineural invasion in treatment decisions for oral cancer patients: A review of the literature.

- Chen AY et al.
The impact of clinical pathways on the practice of head and neck oncologic surgery: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center Experience.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 ; 126 : 322-6.
- Chen TC, Chen-Tu Wu CT, Wang CP et al.
Associations among pretreatment tumor necrosis and the expression of HIF-1a and PD-L1 in advanced oral squamous cell carcinoma and the prognostic impact thereof.
Oral Oncology. 2015 ; 51 : 1004-1010.
- Chen J-A, Wang C-C, Wong Y-K, Wang C-P et al.
Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer--associated factors and treatment outcomes.
Head Neck. 2016 ; 38 : 762 8.
- Chen MM, Colevas AD, Megwalu U, Divi V.
Survival benefit of post-operative chemotherapy for intermediate-risk advanced stage head and neck cancer differs with patient age.
Oral Oncol. 2018 ; 84 : 71-5.
- Cheng YJ, Tsai MH, Chiang CJ, Tsai ST et al.
Adjuvant radiotherapy after curative surgery for oral cavity squamous cell carcinoma and treatment effect of timing and duration on outcome-A Taiwan Cancer Registry national database analysis.
Cancer Med. 2018 ; 7 : 3073-3083
- Cho YW, Roh JL, Jung JH, et al.
Prediction of posttreatment significant body weight loss and its correlation with disease-free survival in patients with oral squamous cell carcinomas.
Nutr Cancer. 2013 ; 65 (3) : 417-423
- Cohen EE, et al.
American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship care guideline.
CA Cancer J Clin. 2016 ; 66 : 203-39.
- Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, Burtneß B et al
The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC)
J Immunother Cancer. 2019 ; 7 : 184.
- Cohen et al.
Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer.
J Clin Oncol. 2014 ; 32 : 2735-2743.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J et al.
Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck.
N Engl J Med. 2004 ; 350 : 1937-1944.
- Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA et al.
Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 ; 84 : 1198-1205.
- Cutilli T, Leocata P, Dolo V, Altobelli E.
Evaluation of p53 protein as a prognostic factor for oral cancer surgery.
Br J Oral Maxillofac Surg. 2013 ; 51 (8) : 922-927
- Dagan R, Morris CG, Kirwan JM, Werning JW et al.
Elective neck dissection during salvage surgery for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiotherapy with elective nodal irradiation.
Laryngoscope. 2010 ; 120 : 945-52.
- Dautremont JF et al.
Understanding the impact of a clinical care pathway for major head and neck cancer resection on postdischarge healthcare utilization.
Head Neck. 2016 ; 38 (Suppl 1) : E1216-20.
- De Bree R, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR.
Advances in imaging in the work-up of head and neck cancer patients.
Oral Oncology. 2009 ; 45 : 930-5.
- De Bree R, Ljumanovic R, Hazewinkel MJ, Witte BI, Castelijns JA.
Radiologic extranodal spread and matted nodes: Important predictive factors for development of distant metastases in patients with high-risk

head and neck cancer.

Head Neck. 2016 ; 38 Suppl 1 : E1452-8.

- Denaro N, Russi EG, Adamo V, Colantonio I et al.
Postoperative therapy in head and neck cancer: state of the art, risk subset, prognosis and unsolved questions.
Oncology. 2011 ; 81 : 21-9
- Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M et al
Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiothérapie Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma
J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 69-76.
- Divi V, Harris J, Harari PM, et al.
Establishing quality indicators for neck dissection: Correlating the number of lymph nodes with oncologic outcomes (NRG Oncology RTOG 9501 and RTOG 0234).
Cancer. 2016 ; 122 (22) : 3464-3471
- Ebrahimi A, Clark JR, Amit M, Yen TC et al.
Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study.
Ann Surg Oncol. 2014 ; 21 : 3049-55.
- Egloff AM, Lee J-W, Langer CJ, Quon H et al.
Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and radiation in unresectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Eastern cooperative oncology group trial E3303.
Clin Cancer Res. 2014 ; 20 : 5041-51.
- Ettl T, El-Gindi A, Hautmann M, Gosau M et al.
Positive frozen section margins predict local recurrence in R0-resected squamous cell carcinoma of the head and neck.
Oral Oncol. 2016 ; 55 : 17-23.
- Evans M, Beasley M.
Target delineation for postoperative treatment of head and neck cancer.
Oral Oncol. 2018 ; 86 : 288-95.
- Farhan-Alanie OM, McMahon J, McMillan DC.
Systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection of oral squamous cell carcinoma.
Br J Oral Maxillofac Surg. 2015 ; 53 (2) : 126-131.
- Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J et al
Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck
N Engl J Med. 2016 ; 375 : 1856-1867
- Foy JP, Bertolus C, Michallet MC, et al.
The immune microenvironment of HPV-negative oral squamous cell carcinoma from never-smokers and never-drinkers patients suggests higher clinical benefit of IDO1 and PD1/PD-L1 blockade.
Ann Oncol. 2017 ; 28 (8) : 1934-1941.
- Freudsperger C, Freier K, Hoffmann J, Engel M
Ki-67 expression predicts radiosensitivity in oral squamous cell carcinoma.
Int J Oral Maxillofac Surg. 2012 ; 41 : 965-9.
- Friedland PL et al.
Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients.
Br J Cancer. 2011 ; 104 : 1246-8.
- Fulcher CD, Haigentz M Jr, Ow TJ; Education Committee of the American Head and Neck Society (AHNS).
AHNS Series : Do you know your guidelines ? Principles of treatment for locally advanced or unresectable head and neck squamous cell carcinoma.
Head Neck. 2018 ; 40 (4) : 676-686
- Garzino-Demo P, Zavattero E, Franco P, et al.
Parameters and outcomes in 525 patients operated on for oral squamous cell carcinoma.
J Craniomaxillofac Surg. 2016 ; 44 (9) : 1414-1421.
- Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, et al.
ARTSCAN III : A Randomized Phase III Study Comparing Chemoradiotherapy With Cisplatin Versus Cetuximab in Patients With Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer.
J Clin Oncol. 2021 ; 39 (1) : 38-47
- Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, et al.
Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas : Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial.
J Clin Oncol. 2018 ; 36 (31) : 3077-3083.
- Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al.

Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial.

Ann Oncol. 2017 ; 28 (9) : 2206-2212.

- Giacalone NJ, Qureshi MM, Mak KS, Kirke D, et al.
Adjuvant chemoradiation does not improve survival in elderly patients with high-risk resected head and neck cancer.
Laryngoscope. 2018 ; 128 (4) : 831-40.
- Gillison ML, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al.
CheckMate 141 : 1-Year Update and Subgroup Analysis of Nivolumab as First-Line Therapy in Patients with Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer.
Oncologist. 2018 ; 23 (9) : 1079-1082
- Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A et al.
Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial.
Lancet. 2019 ; 393:40–50.
- Gontarz M, Wyszynska-Pawelec G, Zapala J et al.
Proliferative index activity in oral squamous cell carcinoma: indication For postoperative radiotherapy?
Int J Oral Maxillofac Surg. 2014 ; 43 : 1189–1194
- González Ferreira JA, Jaén Olasolo J, Azinovic I, Jeremic B.
Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer : Review of the literature.
Rep Pract Oncol Radiother. 2015 ; 20 (5) : 328-39.
- Graboyes EM, Garrett-Mayer E, Ellis MA, et al.
Effect of time to initiation of postoperative radiation therapy on survival in surgically managed head and neck cancer.
Cancer. 2017 ; 123 (24) : 4841-4850.
- Grimm M, Lazariotou M.
Clinical relevance of a new pre-treatment laboratory prognostic index in patients with oral squamous cell carcinoma.
Med Oncol. 2012 ; 29 : 1435–1447
- Guigay J, Sâada-Bouazid E, Peyrade F, Michel C.
Approach to the Patient with Recurrent/Metastatic Disease.
Curr Treat Options Oncol. 2019 ; 20 (8) : 65.
- Guigay J, Aupérin A, Fayette J, et al.
Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme) : a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial.
Lancet Oncol. 2021 ; 22 (4) : 463-475.
- Guo T, Qualliotine JR, Ha PK, Califano JA et al.
Surgical salvage improves overall survival for patients with HPV-positive and HPV-negative recurrent locoregional and distant metastatic oropharyngeal cancer.
Cancer. 2015 ;121:1977-84.
- Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP.
Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin given once-a-week versus every-three weekly in head and neck squamous cell carcinoma : Non-inferior, equivalent, or superior?
Oral Oncol. 2022 ; 134 : 106130.
- Haddad R and al.
Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (Paradigm) : a randomized phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2013 ;14 : 257-264.
- Haerle SK, Schmid DT, Ahmad N, Hany TF, Stoeckli SJ.
The value of (18)F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma.
Oral Oncol. 2011 ; 47 (7) : 653-659.
- Hamzany Y, Brasnu D, Shpitzer T, Shvero J.
Assessment of margins in transoral laser and robotic surgery.
Rambam Maimonides Med J. 2014 ; 5 (2) : e0016. Published 2014 Apr 28.
- Harari PM, Harris J, Kies MS, Myers JN et al.
Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234.
J Clin Oncol. 2014 ; 32(23) : 2486-95.
- Harrington K, Temam S, Mehanna H, D'Cruz A et al.
Postoperative Adjuvant Lapatinib and Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Maintenance Lapatinib Monotherapy in High-Risk Patients With Resected Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study
J Clin Oncol. 2015 ; 33 : 4202-9

- Harris JP, Chen MM, Orosco RK, Sirjani D, Divi V, Hara W.
Association of Survival With Shorter Time to Radiation Therapy After Surgery for US Patients With Head and Neck Cancer.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2018 ; 144 (4) : 349-359.
- Hassan NMM, Tada M, Hamada JI et al.
Presence of dominant negative mutation of TP53 is a risk of early recurrence in oral cancer.
Cancer Letters. 2008 ; 270 : 108-119.
- Helfenstein S, Riesterer O, Meier UR, et al.
3-weekly or weekly cisplatin concurrently with radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck - a multicentre, retrospective analysis.
Radiat Oncol. 2019 ; 14(1) : 32. Published 2019 Feb 11.
- Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, et al.
A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer.
Ann Oncol. 2014 ; 25(1) : 216-225.
- Hoch S, Katabi N, Daniel H, Franke N, Wiegand S, Zimmerman AP, Mandapathil M, Ferlito A, Teymoortash A.
Prognostic value of level IV metastases from head and neck squamous cell carcinoma.
Head Neck. 2016 ; 38(1) : 140-6.
- Hong S, Zhang Y, Yu G, et al.
Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin as First-Line Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma : Final Overall Survival Analysis of GEM20110714 Phase III Study.
J Clin Oncol. 2021 ; 39 (29) : 3273-3282.
- Hosni A, McMullen C, Huang SH et al.
Lymph node ratio relationship to regional failure and distant metastases in oral cavity cancer.
Radiotherapy and Oncology. 2017 ; 124 : 225-231.
- Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ullrich R, Grimes M.
Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992 ; 23 : 737-742
- Hutcheson KA, et al.
Eat and exercise during radiotherapy or chemoradiotherapy for pharyngeal cancers: use it or lose it.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 ; 139 : 1127-34.
- Kang CJ, Liao CT, Hsueh C et al.
Outcome analysis of patients with well-differentiated oral cavity squamous cell carcinoma.
Oral Oncol. 2011 ; 47 : 1085-91.
- Kao J, Lavaf A, Teng MS, Huang D et al.
Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 ; 71 : 362-70.
- Khandavilli SD, Ceallaigh PO, Lloyd CJ, Whitaker R.
Serum C-reactive protein as a prognostic indicator in patients with oral squamous cell carcinoma.
Oral Oncology. 2009 ; 45 : 912-914
- Kim HS, Lee JY, Lim SH, et al.
Association Between PD-L1 and HPV Status and the Prognostic Value of PD-L1 in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma.
Cancer Res Treat. 2016 ; 48 (2) : 527-536.
- Kim Y, Philouze P, Malard O, et al.
Resection and reconstruction of the carotid artery for head and neck squamous cell carcinoma: a GETTEC study.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022 ; 279 (9) : 4515-4523.
- Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, et al.;
Head and Neck Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-HNCSG).
Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial.
J Clin Oncol. 2022 ; 40 (18) : 1980-1990.
- Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U.
Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck.
Am J Surg. 1987 ; 154 : 439-42.
- Koyfman SA, Ismaila N, Crook D, D'Cruz A et al.
Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline.
J Clin Oncol. 2019 ; 37 : 1753-1774.
- Kraaijenga SAC et al.

Current assessment and treatment strategies of dysphagia in head and neck cancer patients: a systematic review of the 2012/13 literature.
Curr Opin Support Palliat Care. 2014 ; 8 : 152–63.

- Kreeft A, Tan IB, van den Brekel MW, Hilgers FJ et al.
The surgical dilemma of 'functional inoperability' in oral and oropharyngeal cancer: current consensus on operability with regard to functional results.
Clin Otolaryngol. 2009 ; 34 : 140-6.
- Kulbersh BD et al.
Pretreatment, preoperative swallowing exercises may improve dysphagia quality of life.
Laryngoscope. 2006 ; 116(6) : 883–6.
- Kuperman DI, Auethavekiat V, Adkins DR, Nussenbaum B, Collins S, Boonchalermvichian C, Trinkaus K, Chen L, Morgensztern D.
Squamous cell cancer of the head and neck with distant metastasis at presentation.
Head Neck. 2011 ; 33 (5) : 714-8.
- Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q et al.
Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH) : an updated meta-analysis.
Lancet Oncol. 2017 ; 18 : 1221-37.
- Lacas B, Carmel A, Landais C, et al.
Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group.
Radiother Oncol. 2021 ; 156 : 281-293.
- Langendijk JA, Ferlito A, Takes RP, Rodrigo JP et al.
Postoperative strategies after primary surgery for squamous cell carcinoma of the head and neck.
Oral Oncol. 2010 ; 46 : 577-85
- Lapeyre M, Bellière A, Hoffstetter S, Peiffert D.
Curiothérapie des cancers de la tête et du cou (cavum exclu) [Brachytherapy for head and neck cancers (nasopharynx excluded)].
Cancer Radiother. 2008 ; 12 (6-7) : 515-521.
- Lapeyre M, Racadot S, Renard S, et al.
Radiotherapy for oral cavity cancers.
Cancer Radiother. 2022 ; 26 (1-2) : 189-198.
- Lavaf A, Genden EM, Cesaretti JA, Packer S et al.
Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma.
Cancer. 2008 ; 112 (3) : 535-43.
- Lee IJ, Koom WS, Lee CG, Kim YB et al.
Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 ; 75 : 1084-91.
- Lee JI, Kwon M, Roh JL et al.
Postoperative hypoalbuminemia as a risk factor for surgical site infection after oral cancer surgery.
Oral Diseases. 2015 ; 21:178–184.
- León X, Pedemonte G, García J, López M, Martel M, Quer M.
Elective treatment of the neck for second primary tumors of the head and neck.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 ; 271 (5) : 1187-90.
- Liao CT, Lee LY, Hsueh C, Lin CY et al.
Comparative outcomes in oral cavity cancer with resected pT4a and pT4b.
Oral Oncol. 2013 ; 49 : 230-6.
- Lin C-S, Jen Y-M, Cheng M-F, Lin Y-S et al.
Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: an aggressive cancer requiring multimodality treatment.
Head Neck. 2006 ; 28 : 150-7.
- Low TH, Gao K, Gupta R et al.
Factors predicting poor outcomes in T1N0 oral squamous cell carcinoma: indicators for treatment intensification.
J Surg. 2016 ; 86 : 366–371.
- Lundahl RE, Foote RL, Bonner JA, Suman VJ et al.
Combined neck dissection and postoperative radiation therapy in the management of the high-risk neck: a matched-pair analysis.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 ; 40 : 529-534.
- Luryi AL, Chen MM, Mehra S, Roman SA, Sosa JA, Judson BL.
Treatment Factors Associated With Survival in Early-Stage Oral Cavity Cancer : Analysis of 6830 Cases From the National Cancer Data Base.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 ; 141(7) : 593-598.
- Maeda M, Yamashita T, Matsunobu T, Araki K et al.

Outpatient oral chemotherapy with S-1 for unresectable or distant metastatic head and neck cancer.

Anticancer Res. 2013 ; 33 : 3285–9.

- Manzoor NF, Russell JO, Bricker A, Koyfman S et al.
Impact of surgical resection on survival in patients with advanced head and neck cancer involving the carotid artery.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 ; 139 : 1219-25.
- Mastroianni B, Lochmann M, Girodet M, Blay JY, Christophe V, Chvetzoff G.
L'oncologie intégrative : état des lieux et place d'une consultation dédiée dans un centre de lutte contre le cancer [Integrative oncology: Report and place for a dedicated consultation in a comprehensive cancer center].
Bull Cancer. 2022 ; 109 (12) : 1308-1314.
- Mastronicola R, Le Roux P, Casse A, et al.
Current Approaches to Salvage Surgery for Head and Neck Cancer : A Comprehensive Review.
Cancers (Basel). 2023 ; 15(9) : 2625.
- Matovina, C, Birkeland, AC, Zick, S, Shuman AG.
Integrative medicine in head and neck cancer
Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 ; 156 : 228-237.
- Maxwell JH, Thompson LD, Brandwein-Gensler MS, Weiss BG et al.
Early Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: Sampling of Margins From Tumor Bed and Worse Local Control.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 ; 141 : 1104-10.
- Mazon J-J, Ardiet J-M, Haie-Méder C, Kovács G et al.
GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas.
Radiother Oncol. 2009 ; 91 (2) : 150-156.
- McSpadden R, Zender C, Eskander A.
AHNS series: Do you know your guidelines? Guideline recommendations for recurrent and persistent head and neck cancer after primary treatment.
Head Neck. 2019 ; 41:7-15.
- MD Anderson Head and Neck Cancer Symptom Working Group.
Dose-volume correlates of mandibular osteoradionecrosis in Oropharynx cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy : Results from a case-matched comparison.
Radiother Oncol. 2017 ; 124 (2) : 232-239.
- Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A et al.
Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial.
Lancet. 2019 ; 393 : 51-60.
- Melissant HC, Jansen F, Eerenstein SE, et al.
Body image distress in head and neck cancer patients : what are we looking at ?
Support Care Cancer. 2021 ; 29 (4) : 2161-2169.
- Melissant HC, Jansen F, Schutte LER, Lissenbers-Witte BI et al.
The course of sexual interest and enjoyment in head and neck cancer patients treated with primary (chemo)radiotherapy.
Oral Oncol. 2018 ; 83 : 120-126.
- Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, Malyapa RS et al.
Postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck.
Clin Med Res 2006 ; 4 : 2 00-8
- Merlano MC, Denaro N, Galizia D, Garrone O.
How I treat squamous ENT cancer.
ESMO Open. 2019 ; 4(Suppl 2) : e000542. Published 2019 Jul 16.
- Mesía R, Vázquez S, Grau JJ, García-Sáenz JA et al.
A Phase 2 Open Label, Single-Arm Trial to Evaluate the Combination of Cetuximab Plus Taxotere, Cisplatin, and 5-Fluorouracil as an Induction Regimen in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 1 ; 94 : 289–96.
- Messing BP, Ward EC, Lazarus C, Ryniak K et al.
Establishing a Multidisciplinary Head and Neck Clinical Pathway: An Implementation Evaluation and Audit of Dysphagia-Related Services and Outcomes.
Dysphagia. 2019 ; 34 : 89-104.
- Miller MC, Goldenberg D; Education Committee of the American Head and Neck Society (AHNS).
AHNS Series: Do you know your guidelines? Principles of surgery for head and neck cancer: A review of the National Comprehensive Cancer Network guidelines.
Head Neck. 2017 ; 39 : 791-796.

- Morimoto K, Demizu Y, Hashimoto N, Mima M et al.
Particle radiotherapy using protons or carbon ions for unresectable locally advanced head and neck cancers with skull base invasion.
Jpn J Clin Oncol. 2014 ; 44 : 428–34.
- Murat-Ringot A, Preau M, Piriou V.
Médecines alternatives complémentaires en cancérologie et essais randomisés [Complementary and alternative medicine in cancer patients and randomized controlled trials].
Bull Cancer. 2021 ; 108 (1) : 102-116.
- Nakahara S, Takenaka Y, Ogawa K, Nishiike S et al.
Phase II study of docetaxel, cisplatin, and concurrent radiation followed by platinum-based adjuvant chemotherapy for technically unresectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma.
Int J Clin Oncol. 2016 ; 21 : 1030–7.
- National Comprehensive Cancer Network.
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Head and Neck Cancers. Fort Washington, PA : National Comprehensive Cancer Network ; 2016.
- Nishijima W, Takooda S, Tokita N, Takayama S, Sakura M.
Analyses of distant metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck and lesions above the clavicle at autopsy.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993 ; 119 (1) : 65-8.
- Noronha V, Joshi A, Patil VM, Agarwal J et al
Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial.
J Clin Oncol. 2018 ; 36 : 1064-1072.
- Ortholan C, Auperin A, Mertens C, Le Caer H, Guigay J.
Radiothérapie hypofractionnée des cancers ORL chez le sujet âgé [Hypofractionated radiotherapy for elderly with head and neck cancer].
Cancer Radiother. 2018 ; 22 (6-7) : 640-643
- O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al.
Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S) : a multicentre cohort study.
Lancet Oncol. 2016 ; 17(4) : 440-451.
- Ozturk K, Akyildiz NS, Uslu M et al.
The effect of preoperative neutrophil, platelet and lymphocyte counts on local recurrence and survival in early-stage tongue cancer.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 ; 273 : 4425–4429.
- Peiffert D, Coche-Dequéant B, Lapeyre M, Renard S.
Brachytherapy for head and neck cancers.
Cancer Radiother. 2018 ; 22 : 359-66
- Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, Byers RM et al.
Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993 ; 26 : 3 11.
- Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J : MACH-NC Collaborative Group.
Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients.
Radiother Oncol. 2009 ; 92 : 4 14.
- Posner M et al.
Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer.
New Engl J Med. 2007 ; 357 : 1705-1715.
- Prades J, et al.
Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes.
Health Policy. 2015 ; 119 : 464–74.
- Prendes BL, Aubin-Pouliot A, Egbert N, Ryan WR.
Elective lymphadenectomy during salvage for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiation.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 ; 151 : 462–7.
- Racadot S, Mercier M, Dussart S, Dessard-Diana B et al.
Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement.
Radiother Oncol. 2008 ; 87 : 164-72
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME.

Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy.
Head Neck. 2005 ; 27 : 659-68.

- Reinisch S, Kruse A, Bredell M et al.
Is Lymph-node Ratio a Superior Predictor than Lymph Node Status for Recurrence-free and Overall Survival in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma?
Ann Surg Oncol. 2014 ; 21 : 1912-1918
- Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J et al. American Head and Neck Society; American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery.
Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 ; 128 : 751-8.
- Roe JW, Ashforth KM.
Prophylactic swallowing exercises for patients receiving radiotherapy for head and neck cancer.
Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 ; 19 (3) : 144-149
- Rosenthal DI, Harris J, Forastiere AA, Weber RS et al.
Early postoperative paclitaxel followed by concurrent paclitaxel and cisplatin with radiation therapy for patients with resected high-risk head and neck squamous cell carcinoma: report of the phase II trial RTOG 0024.
J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 4727-32
- Rosenthal DI, Mohamed ASR, Garden AS, Morrison WH et al.
Final Report of a Prospective Randomized Trial to Evaluate the Dose-Response Relationship for Postoperative Radiation Therapy and Pathologic Risk Groups in Patients With Head and Neck Cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 ; 98 : 1002-11.
- Sanabria A, Silver CE, Olsen KD, Medina JE et al.
Is elective neck dissection indicated during salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma ?
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 ; 271 : 3111-9.
- Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M, Corvo' R et al.
Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter Phase III study.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 ; 61 : 762-71.
- Schmaltz H, Borel C, Ciftci S, Takeda-Raguin C et al.
Induction chemotherapy before surgery for unresectable head and neck cancer.
B-ENT. 2016 ; 12 : 29-32.
- Schwam ZG, Sosa JA; Roman S, Judson BL.
Complications and Mortality Following Surgery for Oral Cavity Cancer: Analysis of 408 Cases.
Laryngoscope. 2015 ; 125 : 1869-1873.
- Silverman DA, Puram SV, Rocco JW, Old MO et al.
Salvage laryngectomy following organ-preservation therapy - An evidence-based review.
Oral Oncol. 2019 ; 88 : 137-44.
- Simpson DD, Dansereau DF.
Assessing organizational functioning as a step toward innovation.
Sci Pract Perspect. 2007 ; 3 : 20-8
- Sittitrai P, Reunmarkkaew D, Chaiyasate S.
The role of induction chemotherapy followed by surgery in unresectable stage IVb laryngeal and hypopharyngeal cancers: a case series.
J Otolaryngol Head Neck Surg. 2018 ; 47 : 62.
- Solares CA, Fritz MA, Esclamado RM.
Oncologic effectiveness of selective neck dissection in the N0 irradiated neck.
Head Neck. 2005 ; 27 : 415-20.
- Solomon B, Young RJ, Bressel M, et al.
Prognostic Significance of PD-L1+ and CD8+ Immune Cells in HPV+ Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma.
Cancer Immunol Res. 2018 ; 6 (3) : 295-304.
- Szewczyk M, Golusinski W, Pazdrowski J, Masternak M et al.
Positive fresh frozen section margins as an adverse independent prognostic factor for local recurrence in oral cancer patients.
The Laryngoscope. 2018 ; 128 : 1093 8.
- Szturz P, Wouters K, Kiyota N, Tahara M et al.

- Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N et al.
Phase I trial of combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) in patients with locally advanced or recurrent/metastatic head and neck cancer.
Ann Oncol. 2011 ; 22 : 175–80.
- Tangthongkum M, Tiyanuchit S, Kirtsreesakul V Supanimitjaroenporn P et al.
Platelet to lymphocyte ratio and red cell distribution width as prognostic factors for survival and recurrence in patients with oral cancer.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017 ; 274 : 3985–3992
- Tao Y, Auperin A, Sire C, et al.
Improved Outcome by Adding Concurrent Chemotherapy to Cetuximab and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-01 Phase III Randomized Trial
J Clin Oncol. 2018 ; JCO2017762518.
- Tarsitano A, Tardio ML, Claudio Marchetti C.
Impact of perineural invasion as independent prognostic factor for local and regional failure in oral squamous cell carcinoma.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015 ; 119 (2) : 221-228
- Taylor-Goh S.
Royal college of speech & language therapists clinical guidelines.
London : Routledge ; 2017
- Teknos TN, Grecula J, Agrawal A, Old MO et al.
A phase 1 trial of Vorinostat in combination with concurrent chemoradiation therapy in the treatment of advanced staged head and neck squamous cell carcinoma.
Invest New Drugs. 2019 ; 37 : 702–10.
- Temam S, Koka V, Mamelle G, Julieron M, Carmantrant R et al.
Treatment of the N0 neck during salvage surgery after radiotherapy of head and neck squamous cell carcinoma.
Head Neck. 2005 ; 27 (8) : 653-8.
- Teymoortash A, Rassow S, Bohne F, Wilhelm T et al.
Clinical impact of radiographic carotid artery involvement in neck metastases from head and neck cancer.
Int J Oral Maxillofac Surg. 2016 ; 45 : 422-6.
- Tobias JS, Monson K, Gupta N, et al.
Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK Head and Neck (UKHAN1) trial.
Lancet Oncol. 2010 ; 11 (1) : 66-74
- Tribius S, Donner J, Pazdyka H, et al.
Survival and overall treatment time after postoperative radio(chemo)therapy in patients with head and neck cancer.
Head Neck. 2016 ; 38 (7) :1058-1065.
- Trifiletti DM, Smith A, Mitra N, Grover S et al.
Beyond Positive Margins and Extracapsular Extension: Evaluating the Utilization and Clinical Impact of Postoperative Chemoradiotherapy in Resected Locally Advanced Head and Neck Cancer.
J Clin Oncol. 2017 ; 35 : 1550-60.
- Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS et al.
Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 ; 85 : 415-20.
- Tsai WC et al.
Beneficial impact of multidisciplinary team management on the survival in different stages of oral cavity cancer patients: results of a nationwide cohort study in Taiwan.
Oral Oncol. 2015 ; 51 : 105–11.
- Urban D, Gluck I, Pfeffer MR et al.
Lymph node ratio predicts the benefit of post-operative radiotherapy in oral cavity cancer.
Radiotherapy and Oncology. 2013 ; 106 : 74–79.
- Van Nieuwenhuizen AJ, Buffart LM, Langendijk JA, Vergeer MR et al.
Health-related quality of life and overall survival: a prospective study in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy.
Qual Life Res. 2021 ; 30 : 1145-1153.
- Van Nieuwenhuizen AJ, Buffart LM, van Uden-Kraan CF, van der Velden LA et al.
Patient-reported physical activity and the association with health-related quality of life in head and neck cancer survivors.
Support Care Cancer. 2018 ; 26 : 1087-1095.

- Van Nieuwenhuizen AJ, Buffart LM, Brug J, Leemans CR et al.
The association between health related quality of life and survival in patients with head and neck cancer: a systematic review.
Oral Oncol. 2015 ; 51 : 1-11.
- Verdonck-de Leeuw I, Dawson C, Licitra L, et al.
European Head and Neck Society recommendations for head and neck cancer survivorship care.
Oral Oncol. 2022 ; 133 : 106047
- Vermorken JB et al.
Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer.
New Engl J Med. 2007 ; 357 : 1695-1704.
- Wang YH, et al.
Effects of multidisciplinary care on the survival of patients with oral cavity cancer in Taiwan.
Oral Oncol. 2012 ; 48 : 803-10.
- Weed, DT.
Clinical pathways for the care of patients with head and neck cancer.
Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 1997 ; 5 (2) : 67-72.
- Weiss J, Gilbert J, Deal AM, Weissler M et al.
Induction chemotherapy with carboplatin, nab-paclitaxel and cetuximab for at least N2b nodal status or surgically unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck.
Oral Oncol. 2018 ; 84 : 46-51.
- Wendt, T G et al.
Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study.
Journal of clinical oncology. 1998 ; 16 (4) : 1318-24.
- Woody NM, Ward MC, Koyfman SA, Reddy CA et al.
Adjuvant Chemoradiation After Surgical Resection in Elderly Patients With High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A National Cancer Database Analysis.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 ; 98 (4) : 784-92.
- Yoshida EJ, Luu M, David JM, Kim S et al.
Postoperative chemoradiotherapy in patients with head and neck cancer aged 70 or older with positive margins or extranodal extension and the influence of nodal classification.
Head Neck. 2018 ; 40 (6) : 1228-36.
- Young ER, Diakos E, Khalid-Raja 1, Mehanna H.
Resection of subsequent pulmonary metastases from treated head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis.
Clin Otolaryngol. 2015 ; 40 : 208-18.
- Young, Richard J et al.
Validation and characterisation of prognostically significant PD-L1+ immune cells in HPV+ oropharyngeal squamous cell carcinoma.
Oral oncology. 2020 ; 101 : 104516.
- Zenga J, Gross J, Fowler S, Chen J et al.
Salvage of recurrence after surgery and adjuvant therapy: A systematic review
Am J Otolaryngol. 2018 ; 39 : 223-227.

Préambule : Référentiel national de traitement des cancers des VADS

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail national, pluridisciplinaire de professionnels de santé, avec l'appui méthodologique du Dispositif Spécifique Régional du Cancer (DSRC) du Grand Est (NEON), en tenant compte des autorisations de mise sur le marché des traitements disponibles et des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 16 juin 2023.

La complexification croissante de la prise en charge des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures entraîne depuis plusieurs années une difficulté pour les équipes à identifier les pratiques conformes aux données de la science. Nous avons été amenés, grâce à un appel à projets, à entreprendre ce travail de synthèse de la prise en charge de ce type de tumeurs, travail aujourd'hui abouti, désormais publié et accessible à tous.

La prise en charge des patients doit se faire en fonction des référentiels de traitements et dans le cadre d'un parcours coordonné après discussion pluridisciplinaire en RCP (références GD « 2 »).

Ce travail est le fruit d'une collaboration exemplaire entre les différentes spécialités impliquées dans ce type de traitement et permet de proposer un document consensuel au niveau national.

1. Préambule

- Sous l'impulsion de l'INCa, un comité scientifique piloté par le Pr Béatrix Barry, le Dr Gilles Dolivet et le Dr Dominique De Raucourt, issu de la SFORL, a souhaité élaborer un référentiel sur le traitement des cancers des VADS avec l'appui du réseau de cancérologie Grand Est – NEON, répondant ainsi à un besoin des praticiens. C'est un projet ambitieux, utile mais aussi une lourde tâche dans une spécialité où chaque localisation a sa propre prise en charge et pose des problèmes différents. Malgré les études cliniques, il est souvent difficile de montrer la supériorité d'une stratégie thérapeutique plutôt qu'une autre du fait de la grande variabilité de patients, de réponses aux traitements, de risque de survenue de récidives ou de nouveaux cancers ou de formes métastatiques. De ce fait, de nombreuses attitudes thérapeutiques associant, de façon variée, chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie, ont été observées. Cela rend indispensable une mise au point pour proposer une prise en charge optimale aux patients.
- Le comité de pilotage a cherché à inclure tous les spécialistes de la prise en charge des cancers des VADS (ORL, CMF, oncologues, chirurgiens-dentistes et radiothérapeutes). Le travail a été séparé en chapitres selon les principales sous-localisations anatomiques ; des groupes pluridisciplinaires faisant participer les différents spécialistes du territoire national ont été activés. Les groupes ont procédé à une étude approfondie de la bibliographie de ces dix dernières années.
- Un chapitre de généralités est proposé pour rassembler les données communes à toutes les sous-localisations et rappeler « les règles de l'art » en termes de chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie.
- Dans chaque groupe de travail, il a été désigné un coordinateur, qui a organisé le travail de son groupe et rapporté l'avancement du travail au comité de pilotage (COPIL). Le travail terminé a été homogénéisé par le COPIL puis relu par l'ensemble des intervenants.
- Le comité scientifique a envisagé la finalisation de ces travaux en le soumettant à l'avis d'un groupe élargi de relecteurs issus des sociétés savantes partenaires (Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou [SFORLCCF], Société française de chirurgie oncologique [SFCO], Société française de radiothérapie oncologie [SFRO], Société française de chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale [SFCMFÇO]) et des réseaux régionaux de cancérologie. Les remarques et commentaires des relecteurs, rapportés via un questionnaire spécifique en ligne, ont ainsi été prises en compte pour l'élaboration des recommandations dans leur version validée. Ces dernières seront mises à la disposition des partenaires et des réseaux.
- La rédaction de ces recommandations a donc impliqué un large panel d'acteurs du soin, ce qui devrait faciliter leur appropriation dans leur pratique quotidienne.

2. Objectifs

Le but de ce travail est :

- de mettre à la disposition des praticiens prenant en charge les patients, un référentiel national de traitement de ces carcinomes, établi à partir d'une revue de la littérature internationale et basé sur les niveaux de preuve, prenant en compte l'efficacité, la sécurité et la toxicité de ces traitements. Ce référentiel doit permettre d'homogénéiser les pratiques au niveau national et de faciliter et d'optimiser les décisions prises en RCP
- de garantir aux malades des soins de qualité et sécurisés et une égalité des pratiques, quels que soient le territoire et le lieu de leurs traitements
- de mettre à la disposition des institutions et du système de santé un état de l'art basé sur une méthode d'analyse de la littérature validée scientifiquement et des pratiques de référence pour évaluer la qualité des soins.

Il est entendu que, lorsque cela est possible, il doit être proposé au patient d'être inclus dans une étude observationnelle, interventionnelle ou dans un essai clinique.

3. Avertissement au lecteur

Préambule : Référentiel national de traitement des cancers des VADS

- Les tumeurs du cavum (carcinomes épidermoïdes et tumeurs indifférenciées) ont été volontairement incluses dans ce référentiel. En effet, il s'agit de tumeurs qui ne relèvent pas des tumeurs rares et dont le traitement est similaire qu'il s'agisse de carcinomes épidermoïdes ou de tumeurs indifférenciées.
- Le parcours de soin, le bilan diagnostique et la surveillance post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS ont fait l'objet de recommandations et de référentiels de la SFORL (sforl.org). Ces trois sujets ne sont pas traités dans les présentes recommandations, mais feront l'objet d'une mise à jour ultérieure.

Organisation du parcours initial de soins en cancérologie des VADS

Bilan préthérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS (texte long)

Suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS de l'adulte (actualisation reco 2005)

- Ces recommandations ne s'entendent que dans la mesure où un bilan complet a été effectué comportant au minimum un scanner cervico-thoracique et une endoscopie avec une biopsie affirmant le diagnostic de cancer. Un bilan complet, à tous les stades de la maladie, s'avère nécessaire, notamment lors de la survenue d'une nouvelle localisation, d'une récurrence tumorale ou ganglionnaire, etc.
- Le niveau de preuve d'une étude caractérise la capacité de l'étude à répondre à la question posée. La capacité d'une étude à répondre à la question posée est jugée sur la correspondance de l'étude au cadre du travail (question, population, critères de jugement) et sur les caractéristiques suivantes :
 - l'adéquation du protocole d'étude à la question posée
 - l'existence ou non de biais importants dans la réalisation
 - l'adaptation de l'analyse statistique aux objectifs de l'étude
 - la puissance de l'étude et en particulier la taille de l'échantillon.
- Les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes :
 - une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve
 - une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve
 - une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve
 - En l'absence de précision, les recommandations proposées ne correspondent qu'à un accord d'experts.

Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - État des lieux ; HAS - Mis en ligne le 14 juin 2013

Correspondance entre l'évaluation de la littérature et le grade des recommandations

(Grille adaptée du Score de Sackett)

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

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

Cette classification a pour but d'expliciter 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.

ANAES Andaedées. 2000.

Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations.

Service recommandations professionnelles,

Anaes, Paris : 60.

4. Liste des rédacteurs et relecteurs

4.1. Comité de pilotage

- Professeur BARRY Béatrix, ORL et CCF, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, AP-HP Paris, présidente du Comité de Pilotage
- Docteur DE RAUCOURT Dominique, ORL et CCF, Centre François Baclesse, Caen, responsable de la méthodologie au sein du Comité de Pilotage
- Docteur DOLIVET Gilles, ORL et CCF, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy, responsable scientifique au sein du Comité de Pilotage
- Docteur KLEIN Isabelle, médecin coordonnateur, Dispositif Spécifique Régional du Cancer Grand Est - NEON, Nancy
- Docteur BLOCK Véronique, pharmacien chef de projet, Dispositif Spécifique Régional du Cancer Grand Est - NEON, Nancy, jusqu'à 2021
- Docteur BAUMANN-BOUSCAUD Lorraine, pharmacien chef de projet, Dispositif Spécifique Régional du Cancer Grand Est - NEON, Nancy.

4.2. Comité scientifique

- Professeur BARRY Béatrix, ORL et CCF, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, AP-HP Paris, présidente du Comité de Pilotage
- Docteur DE RAUCOURT Dominique, ORL et CCF, Centre François Baclesse, Caen, responsable de la méthodologie au sein du Comité de Pilotage
- Docteur DOLIVET Gilles, ORL et CCF, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy, responsable scientifique au sein du Comité de Pilotage
- Professeur BAUJAT Bertrand, ORL et CCF, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, coordonnateur du chapitre "Cavité buccale"
- Professeur DE MONES DEL PUJOL Erwan, ORL et CCF, CHU de Bordeaux, coordonnateur du chapitre "Adénopathies sans primitif connu"
- Professeur FAKHRY Nicolas, ORL et CCF, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, coordonnateur du chapitre "Carcinome épidermoïde des lèvres"
- Professeur GARREL Renaud, ORL et CCF, CHU de Montpellier, coordonnateur des chapitres "Carcinomes d'emblée de stade avancé ou métastatique" et "Carcinomes non résécables et/ou patients non opérables"
- Docteur GORPHE Philippe, ORL et CCF, Institut Gustave Roussy, Villejuif, coordonnateur du chapitre "Carcinome épidermoïde de l'hypopharynx"
- Professeur MORINIERE Sylvain, ORL et CCF, CHU de Tours, coordonnateur du chapitre "Carcinome épidermoïde de l'oropharynx"
- Docteur MOUAWAD François, ORL et CCF, CHU de Lille, coordonnateur du chapitre "Carcinome épidermoïde du larynx"
- Docteur RENARD Sophie, radiothérapeute, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy, coordonnateur du chapitre "Carcinome du nasopharynx".

4.3. Rédacteurs

- Professeur BAUJAT Bertrand, ORL et CCF, Hôpital Tenon AP-HP Paris
- Docteur CHATELLIER Anne, CMF, CHU de Caen
- Professeur CLATOT Florian, oncologue médical, Centre Henri Becquerel, Rouen
- Docteur CUPISSOL Didier, oncologue médical, Institut du Cancer, Montpellier
- Professeur DE MONES DEL PUJOL Erwan, ORL et CCF, CHU de Bordeaux
- Professeur DENEUVE Sophie, ORL et CCF, CHU de Rouen
- Docteur DUPRET-BORIES Agnès, ORL et CCF, Oncopole de Toulouse
- Professeur EVEN Caroline, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- Docteur EVRARD Diane, ORL et CCF, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, AP-HP Paris
- Professeur FAIVRE Sandrine, oncologue médical, Hôpital Saint Louis, AP-HP Paris
- Professeur FAKHRY Nicolas, ORL et CCF, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille
- Professeur GALLET Patrice, ORL et CCF, CHRU de Nancy
- Professeur GARREL Renaud, ORL et CCF, CHU de Montpellier
- Docteur GORPHE Philippe, ORL et CCF, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- Professeur HUGUET Florence, radiothérapeute, Hôpital Tenon, AP-HP Paris
- Docteur KAMINSKY Marie-Christine, oncologue médical, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy
- Docteur LAPEYRE Michel, radiothérapeute, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
- Docteur LINDAS Pierre, ORL et CCF, Groupe UNEOS, Metz
- Professeur MALARD Olivier, ORL et CCF, CHU de Nantes
- Docteur MARTIN Laurent, oncologue radiothérapeute, Centre de radiothérapie Guillaume Le Conquérant, Le Havre
- Professeur MIRGHANI Haitham, ORL et CCF, HEGP, AP-HP Paris
- Professeur MORINIERE Sylvain, ORL et CCF, CHU de Tours
- Docteur MOUAWAD François, ORL et CCF, CHU de Lille
- Docteur NGUYEN France, radiothérapeute, Institut Gustave Roussy, Paris
- Docteur PHAM DANG Nathalie, CMF, CHU de Clermont-Ferrand
- Docteur RENARD Sophie, radiothérapeute, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy
- Docteur SALVAN Didier, ORL et CCF, Centre Hospitalier Sud Francilien, Corbeil-Essonnes
- Docteur SIRE Christian, radiothérapeute, Lorient
- Professeur THARIAT Juliette, radiothérapeute, Centre François Baclesse, Caen
- Docteur VANBOCKSTAEL Julie, oncologue médical, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Angers
- Docteur WOJCIK Thomas, CMF, Centre Oscar Lambert, Lille.

4.4. Relecteurs

- Docteur ABU-SHAMA Yazan, ORL et CCF, CHRU de Nancy
- Docteur AL TABAA Khaled, ORL et CCF, Hôpital René Dubos, Pontoise
- Docteur ALSHAWAREB Fadi, ORL et CCF, Centre Hospitalier d'Avignon
- Docteur ASSOULY Nathaniel, ORL et CCF, Institut Godinot
- Professeur AUBRY Karine, ORL et CCF, CHU de Limoges
- Professeur BABIN Emmanuel, ORL et CCF, CHU de Caen
- Docteur BADET Cécile, ORL et CCF, cabinet libéral, Dijon
- Docteur BARBUT Jonathan, ORL et CCF, Hôpital Sainte-Musse, Toulon
- Docteur BASTIT Vianney, ORL et CCF, Centre François Baclesse, Caen
- Docteur BELKHIR Farid, radiothérapeute, Centre Hospitalier de Saint Quentin
- Docteur BENMOUSSA-REBIBO Nadia, ORL, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- Docteur BEQUIGNON Arnaud, ORL et CCF, Polyclinique du Parc, Caen
- Docteur BERNADACH Maureen, oncologue médical, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
- Docteur BILLON-GALLAND Lise, ORL et CCF, Valence
- Docteur BIZEAU Alain, ORL et CCF, Hôpital Sainte-Musse, Toulon
- Professeur BOZEC Alexandre, ORL et CCF, Centre Antoine Lacassagne, Nice, secrétaire de la SFCO
- Docteur BRECHETEAU Clémence, ORL et CCF, CHU d'Angers
- Docteur BREHERET Renaud, ORL et CCF, CHU d'Angers
- Docteur BUIRET Guillaume, ORL et CCF, Centre Hospitalier de Valence
- Docteur BUQUET Kevin, ORL et CCF, Centre Hospitalier Départemental Vendée, La Roche-Sur-Yon
- Docteur BURGUY Mickaël, oncologue médical, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe
- Docteur CALDERON Benoît, oncologue radiothérapeute, Institut de Cancérologie d'Avignon Provence
- Docteur CHAMPETIER Cédric, oncologue radiothérapeute, Hôpital Privé Clairval, Marseille
- Docteur CHAPET Sophie, oncologue radiothérapeute, CHU de Tours
- Docteur CHEVALIER Cédric, oncologue radiothérapeute, Centre Georges-François Leclerc, Dijon
- Docteur CHOussy Olivier, ORL et CCF, Institut Curie, Paris
- Docteur CHUMMUN Roy, radiothérapeute, Centre Saint-Michel, La Rochelle

- Docteur DALLOZ Pierre, oncologue médical, Pôle Santé République, Clermont-Ferrand
- Docteur DELANOË Franck, CMF, CHU de Toulouse
- Docteur DESANDES Cédric, chirurgien-dentiste qualifié en médecine bucco-dentaire, Dijon
- Docteur DORE Mélanie, oncologue radiothérapeute, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Site de Nantes
- Docteur DUFFAS Olivier, ORL et CCF, Centre Hospitalier de Libourne
- Professeur DUFOUR Xavier, ORL et CCF, CHU de Poitiers
- Docteur DUPIN Charles, radiothérapeute, CHU de Bordeaux
- Docteur FOLIA Mireille, ORL et CCF, CHU de Dijon
- Docteur FONMARTY David, ORL et CCF, Centre Hospitalier de Libourne
- Docteur FOY Jean-Philippe, CMF, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris
- Docteur FRAISSE Cléa, pneumologue oncologue, Centre Georges-François Leclerc, Dijon
- Docteur FREDERIC-MOREAU Thomas, oncologue radiothérapeute, Centre d'oncologie et de radiothérapie Saint-Jean, Saint-Doulchard
- Professeur GALLET Patrice, Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale, CHRU de Nancy
- Docteur GOINEAU Aurore, radiothérapeute, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Site d'Angers
- Docteur GROSJEAN Rémy, ORL et CCF, CHR de Metz-Thionville, Metz
- Docteur GUELFUCCI Bruno, ORL et CCF, Hôpital Sainte-Musse, Toulon
- Docteur GUIGAY Joël, oncologue médical, Centre Antoine Lacassagne, Nice
- Docteur GUILLET Pierre, oncologue médical, Hôpital Privé Toulon Hyères - Saint-Jean, Toulon
- Docteur GUILLIER David, chirurgien plasticien et esthétique, CHU de Dijon
- Docteur HADJARAB Yacine, oncologue médical, Centre Hospitalier de Nevers
- Docteur JACOMET Christine, médecin pathologie infectieuse et tropicale, CHU de Clermont-Ferrand
- Docteur JANOT François, ORL et CCF, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- Docteur KREBS Lorraine, oncologue radiothérapeute, Institut du Cancer Courlancy Reims
- Docteur LAGRANGE Aurélie, oncologue médical, Centre Georges-François Leclerc, Dijon
- Docteur LAURENT Robert, médecin généraliste, Alixan
- Docteur LESCUT Nicolas, radiothérapeute, Institut de Cancérologie de Bourgogne, Dijon
- Docteur LINDAS Pierre, ORL et CCF, Hôpital Robert Schuman - UNEOS, Metz
- Docteur MAILLARD Sophie, radiothérapeute, Centre Bourgogne, Lille
- Professeur MAJOUFRE Claire, CMF, CHU de Bordeaux
- Docteur MANIPOUD Patrick, ORL et CCF, cabinet libéral, Chambéry
- Docteur MARIE Guillaume, médecin généraliste, DESC de cancérologie, Centre Hospitalier de Boulogne-Sur-Mer
- Docteur MERAD BOUDIA Zoher, oncologue médical, Lyon
- Professeur MOURET Pierre, ORL et CCF, Centre Hospitalier de Valenciennes
- Docteur NADJINGAR Ritoungarte, ORL et CCF, Centre Hospitalier de Beauvais
- Docteur OBONGO-ANGA Franchel Rais, chirurgien ORL et CCF, Centre Henri Becquerel, Rouen
- Docteur ORLIAC Hélène, radiothérapeute, CHU de Limoges
- Professeur PAMART Benjamin, ORL et CCF, Centre Hospitalier de Valenciennes
- Docteur PHAM DANG Nathalie, CMF, CHU de Clermont-Ferrand
- Docteur PICARD Annabelle, ORL et CCF, Centre Hospitalier de Périgueux
- Docteur PREVOST Alain, oncologue médical, Institut Godinot, Reims
- Docteur QUEYROUX Alain, ORL et CCF, Centre Hospitalier de Guéret
- Docteur RAMBEAU Audrey, oncologue médical, Centre François Baclesse, CLCC Caen
- Docteur RAMIN Lionel, ORL et CCF, CHU de Limoges
- Docteur RICHARD Sandrine, oncologue médical, Centre Hospitalier de Niort
- Docteur RIGHINI Christian Adrien, ORL et CCF, CHU de Grenoble Alpes (CHUGA)
- Docteur RISS Jean-Christophe, Chef de service, ORL et CCF, Hôpital Saint-Joseph, Marseille
- Docteur ROUSSEL Lise-Marie, ORL et CCF, Centre Henri Becquerel, Caen
- Docteur ROUX Allan, ORL et CCF, Hôpitaux civils de Colmar
- Docteur SAILLANT Arnaud, oncologue médical, CHU de Poitiers
- Docteur SALBURGO Florent, ORL et CCF, Centre Hospitalier d'Avignon
- Docteur SANTINI Laure, ORL et CCF, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille
- Docteur SARINI Jérôme, ORL et CCF, IUCT-Oncopole, Toulouse
- Docteur SAROUL Nicolas, ORL et CCF, CHU de Clermont-Ferrand
- Professeur SARRADIN Victor, oncologue médical, IUCT-Oncopole, Toulouse
- Professeur SCHULTZ Philippe, ORL et CCF, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
- Docteur TAZI Youssef, oncologue médical, Strasbourg Oncologie Libérale
- Docteur THOMIN Astrid, oncologue radiothérapeute, CHU de Tours
- Docteur THUREAU Sébastien, oncologue radiothérapeute, Centre Henri Becquerel, Caen
- Docteur TONNERRE Denis, ORL et CCF, CHU de Poitiers
- Docteur TOULLEC Clémence, oncologue médicale, Institut du Cancer Avignon-Provence, Avignon
- Docteur TOUSSAINT Bruno, ORL et CCF, CHRU de Nancy

- Professeur VERGEZ Sébastien, ORL et CCF, CHU de Toulouse
- Professeur VERILLAUD Benjamin, ORL et CCF, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris
- Docteur VINCHES Marie, oncologue médicale, Institut du Cancer de Montpellier
- Docteur VULQUIN Noémie, radiothérapeute, Centre Georges-François Leclerc, Dijon
- Docteur WAGNER Isabelle, ORL et CCF, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris
- Docteur WONG-HEE-KAM Stéphanie, radiothérapeute, AP-HM, Marseille
- Docteur YOSSI Sena, oncologue radiothérapeute, Hôpital Privé Jean Mermoz et Clinique Charcot, Vénissieux
- Docteur ZIELINSKI Maxime, ORL et CCF, Hôpital Privé de l'Estuaire, Le Havre.

VADS - Glossaire

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail national, pluridisciplinaire de professionnels de santé, avec l'appui méthodologique du Réseau Régional de Cancérologie du Grand Est (NEON), en tenant compte des autorisations de mise sur le marché des traitements disponibles et des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 16 juin 2023.

1. Glossaire

AAO-HNS : American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery
ADP : Adénopathies
ACTH : Hormone corticotrope hypophysaire ou adrénocorticotrophine
AJCC : American Joint Committee on Cancer
Anti-PD1 : Anticorps anti-PD1
Anti-PDL-1 : Anticorps anti-PDL-1
AUC : Area Under Curve ou aire sous la courbe dans les calculs pharmacocinétiques
CE : Carcinome épidermoïde
CEVADS : Carcinome Epidermoïde des Voies Aéro-Digestives Supérieures
CHP : Cricohyoïdopexie
CHEP : Cricohyoïdoépiglottopexie
CLR : Contrôle Loco Régional
CPS : Combined Positive score. Le CPS évalue l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales et les cellules immunitaires (lymphocytes et macrophages). Le score CPS ne prend en compte que l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales. Le niveau d'expression de PD-L1 en immunohistochimie est un des facteurs prédictifs potentiels de la réponse à l'immunothérapie.
CRP : protéine C Réactive
CTV : Clinical Target Volume
DFS : Disease-free survival
EBV : Virus d'Epstein Barr
EGP : Evaluation Gériatrique Personnalisée
EORTC : European Organisation for Research and treatment of Cancer
Fit : apte à supporter le traitement anti-cancéreux proposé
5-FU : 5-Fluorouracile
GTV : gross Tumor Volume
Gy : Gray
HDR : Haut Débit de Dose
HPV : Human Papilloma Virus ou papillomavirus humain
HPV-O : Papillomavirus oncogène
HTE (loge) : loge Hyo-Thyro-Epiglottique
ICD-0-3 : International Classification of Diseases for Oncology
IDEC : Infirmière Diplômée d'Etat de Coordination
IGF-1 : Insulin-like Growth Factor 1
IHC : Immuno-histochimie
IMRT : Intensity-Modulated Radiation Therapy
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
Ki67 : protéine Ki67 (Protéine nucléaire non histone située dans le cortex nucléolaire. Elle est impliquée dans les premières étapes de la synthèse de l'ARN ribosomal par l'enzyme ARN polymérase I)
LH : Hormone Lutéinisante
LNR : Lymph Node ratio ou ratio ganglionnaire = nombre de ganglions positifs / nombre de ganglions prélevés
LPO : Lichen Plan Oral
LPSC : Laryngectomie Partielle Supra-Cricoïdienne
NBI : Narrow-Band Imaging
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NCT : National Clinical trial (Numéro)
NP : Niveau de preuve
OR : Odd Ratio
OS : Overall Survival ou survie globale (SG)
p16 : protéine p16 (marqueur indirect d'infection à HPV)
p53 : protéine p53 (issue du gène p53 protecteur de tumeur)
PA : paquet-année (consommation de tabac)

PD-1 : Récepteur PD-1
PD-L1 : Protéine PD-L1
PDR : débit de dose pulsé (curiethérapie)
pTNM : Classification TNM après résection chirurgicale.
PTV : Planning Target Volume
R : Résiduel (qualifie l'exérèse lorsque la lettre R est accolée à un chiffre reflétant le degré de résection R0, R1 ou R2. L'exérèse R0 consiste à retirer l'intégralité de la tumeur en préservant une marge de sécurité de tissu sain.)
RECIST (critères) : Evaluation de la réponse aux traitements pour les tumeurs solides (généralement appréciés au scanner mais aussi au PET Scanner)
RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RT : Radiothérapie
RTCT ou RT-CT : Radiochimiothérapie ou Radiothérapie - chimiothérapie
RTE : RadioThérapie Externe
RTOG : Radiation Therapy Oncology Group
SFSCMFCO : Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale
SFCO : Société Française de Chirurgie Oncologique
SFORL : Société Française d'oto-Rhino-Laryngologie
SG : Survie Globale
SIB : simultaneously integrated boost
SS : Survie Spécifique
SSM : Survie sans Maladie
SSMé : Survie Sans Métastase
SSP : Survie Sans Progression
SSR : Survie Sans Récidive
SUV : Standardized Uptake Value
TEP-TDM : Tomographie par Emission de Positons
T4L : Hormone thyroxine T4 libre
TSH : Thyroid Stimulating Hormone
TSM : Taux de Mortalité Standardisé
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
Unfit : inapte à supporter le traitement anti-cancéreux proposé
VADS : Voies Aéro-Digestives Supérieures
VMAT : Volumetric-Modulated Arc Therapy