

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2013

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement

Le jeudi 5 décembre 2013 à Poitiers

Par **Monsieur Idriss TROUSSIER**

Impact des niveaux ganglionnaires, des sous-types histopathologiques et du statut HPV sur la sélection des volumes muqueux irradiés en situation d'adénopathie cervicale sans porte d'entrée retrouvée : vers une sélection personnalisée des volumes muqueux ?

Composition du jury :

Président :

Monsieur le Professeur René-Jean BENSADOUN

Membres :

Madame le Professeur Lucie KARAYAN-TAPON

Madame le Docteur Juliette THARIAT

Monsieur le Professeur Xavier DUFOUR

Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Juliette THARIAT



LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie
15. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
16. EUGENE Michel, physiologie
17. FAURE Jean-Pierre, anatomie
18. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
19. FROMONT-HANKARD Gaëlle, anatomie et cytologie pathologiques
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HANKARD Régis, pédiatrie
30. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
31. HERPIN Daniel, cardiologie
32. HOUETO Jean-Luc, neurologie
33. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
34. IRANI Jacques, urologie
35. JABER Mohamed, cytologie et histologie
36. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (détachement)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
44. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (surnombre)
45. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (surnombre)
46. MARECHAUD Richard, médecine interne
47. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
48. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
49. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
50. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
51. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
52. NEAU Jean-Philippe, neurologie
53. ORIOT Denis, pédiatrie
54. PACCALIN Marc, gériatrie
55. PAQUEREAU Joël, physiologie
56. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
57. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
58. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
59. POURRAT Olivier, médecine interne
60. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
61. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
62. RICHER Jean-Pierre, anatomie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, oncologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
13. HURET Jean-Loup, génétique
14. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
17. MIGEOT Virginie, santé publique
18. ROY Lydia, hématologie
19. SAPANET Michel, médecine légale
20. THILLE Arnaud, réanimation
21. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

SCEPI Michel, thérapeutique et médecine d'urgence

Maîtres de Conférences associés de Médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VALETTE Thierry

Professeur certifié d'Anglais

DEBAIL Didier

Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, bactériologie - virologie

Professeurs émérites

1. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales
2. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie
3. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
4. GIL Roger, neurologie
5. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
7. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
8. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
9. BURIN Pierre, histologie
10. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
11. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
12. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
13. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
14. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
15. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
16. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
17. GOMBERT Jacques, biochimie
18. GRIGNON Bernadette, bactériologie
19. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
20. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
21. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
22. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
23. MARILLAUD Albert, physiologie
24. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
25. PATTE Dominique, médecine interne
26. PATTE Françoise, pneumologie
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

A Monsieur le Professeur René-Jean BENSADOUN,

En acceptant de présider ce jury, vous m'honorez grandement monsieur le Professeur. Depuis le début de votre enseignement, vous m'avez captivé par vos éminentes qualités de maître dont je vous sais gré et dont je me suis constamment efforcé de profiter. J'éprouve une dette particulière envers vous qui m'avez donné la possibilité d'exercer en oncologie-radiothérapie et d'y exercer encore aujourd'hui avec enthousiasme.

Veillez croire, monsieur le Professeur, en l'assurance de mes sentiments respectueux et profondément reconnaissant.

A Madame le Docteur Juliette THARIAT,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail et de vous être déplacée pour faire partie du jury. Vous m'avez beaucoup appris sur la rédaction de la thèse, du poster et les articles. Vous m'avez permis par l'enquête d'échanger avec de nombreux praticiens et je vous en suis reconnaissant. Par le soutien, l'écoute et la réactivité, vous m'avez donné la possibilité d'avancer efficacement, un grand Merci pour votre aide. Vous êtes un exemple pour le dynamisme et l'énergie que vous mettez au quotidien pour faire avancer notre discipline notamment en radiothérapie ORL et dans les nouvelles technologies. C'est un honneur de vous avoir eue comme directrice de thèse.

A Madame le Professeur Lucie KARAYAN-TAPON,

Je suis vraiment honoré de votre présence pour juger ce travail. Je vous ai eue comme professeur pour l'unité d'enseignement sur la cancérogénèse et biologie moléculaire en oncologie : je vous suis reconnaissant pour cet apprentissage indispensable dans cette spécialité. Par vos travaux et le laboratoire de biologie oncologie, vous permettez une avancée de la recherche fondamentale et une amélioration de la prise en charge des patients, en personnalisant sur le plan moléculaire leur traitement. C'est un honneur de vous avoir dans le jury : je vous suis vraiment reconnaissant.

A Monsieur le Professeur Xavier Dufour,

C'est un honneur de vous avoir pour juger ce travail. Je vous suis sincèrement reconnaissant pour l'aide et les corrections apporter pour l'article dans « cancer et radiothérapie ». Vous m'avez aussi permis de découvrir pendant un semestre la chirurgie de la tête et du cou. J'ai appris beaucoup à vos côtés, tant sur l'anatomie ORL, que sur les nombreux gestes comme la fibroscopie pour examen clinique ô combien utile pour nos patients communs tant sur le dépistage que sur la surveillance. Je vous remercie du temps que vous avez passé à m'enseigner les bases de votre discipline : je vous suis très reconnaissant.

A Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON,

Je suis honoré de votre présence pour juger ce travail.

Sans votre discipline, quasi aucun des traitements en oncologie ne pourrait être initié. Vous permettez aussi une médecine personnalisée en oncologie. Ce qui est de la plus haute importance tant pour l'allongement de la durée de vie de nos patients que pour leur qualité de vie. Je vous suis reconnaissant de juger ce travail où l'anatomo-pathologie a une place prépondérante.

Aux collaborateurs de ce travail :

Aux professeurs et confrères qui ont répondu à cette enquête :

Professeur René-Jean BENSADOUN
Professeur Xavier Dufour
Professeur Bertrand BAUJAT
Docteur Florence HUGUET
Docteur Juliette THARIAT
Docteur Stephanie VERNAT SERVAGI
Docteur Philippe LANG
Docteur Michel LAPEYRE
Docteur David ALI
Docteur Franck DROUET
Docteur Olivier GALLOCHET
Docteur Nicolas MEERT
Docteur Alexandre COUTTE
Docteur Jerome CHAMOIS
Docteur Valentin CALUGARU
Docteur Shan SUN XU
Docteur Qiong PAN
Docteur Yoann POINTREAU
Docteur Philippe SCHULTZ
Docteur Olivier MALARD
Docteur Laurentiu BUJOR

Et ceux qui m'ont aidé dans la relecture des articles :

Professeur René-Jean BENSADOUN
Professeur Xavier Dufour
Professeur Beatrix BARRY
Anne Catherine BAGLIN
Juliette THARIAT
Axel LEYSALLE
François JANOT
Bertrand BAUJAT
Nicolas FAKHRY
Xu Shan SUN
Pierre-Yves MARCY

A mes aides :

- A Celine Kientzel, merci de ton soutien et de ton aide précieuse.
- A Juan Valencia Suarez, merci pour tes aides multiples tout au long de ce travail.
- A Pierre Sohier pour ta relecture pour l'anatomo-pathologie
- A Bertrand Fouillet et Dorothee, un grand merci à vous deux pour vos relectures
- A Axel Leysalle pour son aide pour l'enquête et la revue de la littérature et tableaux
- A Anne-Laure, merci pour ta relecture attentive
- A Alexandra Suissa, merci pour tes conseils et aides
- A Charles Dariane, travailler avec toi, tout au long du 1er cycle m'a beaucoup appris.
Merci de tes relectures.
- A Jerome Tamburini, tu es un exemple, merci de ton aide pour la bibliographie.
- A Sadaf Patel, merci pour l'aide dans les traductions.
- A Benoit Pain, merci pour tous nos échanges et l'aide que tu m'as apportée

Aux différents services de cancérologie du CHU POITIERS et du CH SAINTES :

Aux médecins : Pr Tourani, Dr Berger, Dr Guerif, Dr Rouillet, Dr Germain, Dr Jardel, Dr Borde, Dr Chassignol, Dr Anghelecu, Dr Padeloup, Dr Bonour, Dr Parola, Dr Masson, Dr Kobeissi, Dr Raban, Dr Ferru, Dr Chieze, Dr Chabrun, Dr Jamet, Dr Tougeron... mes excuses à ceux que j'ai oubliés.

Au personnel du service de radiothérapie et de cancérologie médicale du CHU de Poitiers, et du CH Saintes, merci de votre accueil et du partage au quotidien de la prise en charge des patients.

Merci à Odile et Alexandre, Jérémy, Nathalie et Fabien.

Aux services « hors » maquette :

Au Service d'ORL du CHU de Poitiers : J'ai été vraiment bien accueilli et intégré dans l'équipe, vous m'avez appris beaucoup sur la prise en charge des patients. Ce semestre a été et sera vraiment bénéfique dans mon quotidien. Je vous suis profondément reconnaissant.

A mes chefs et co-internes :

Aux chefs de clinique/assistants : Anne-Laure, Fouad, Hélène, Pauline, Catherine.

A Elise, Laurianne, Eléonore, Floriane, Lucie, Virginie, Marie-Emeliné, Caroline, Sarah, Armelle, Emmanuelle, Florence, Marie, Lena, Baptiste, Ludwig, Ossama, et tous ceux qui sont engagés dans la voie de l'oncologie médicale ou de la radiothérapie.

A mes proches :

A ma mère, un grand merci pour tout. Sans toi, je ne serai pas là. Ton soutien, ton énergie et tes conseils m'ont aidé tout au long de mon enfance et lors de mes études. Tu es un exemple et je suis vraiment fier de t'avoir.

A mon père, merci pour ton soutien et ton aide lors de mes études. J'ai appris beaucoup à tes côtés. Ton dynamisme au travail a toujours été un exemple.

A Nani, Naïd, Shireen, Jacqueline, Ilias, Ibrahim, Gora : merci pour tout l'amour que vous m'avez apporté et tout le temps passé avec moi

A ma famille plus large et les cousins. : Carole, Catherine, Farouk, Bruno, Christelle, Sebastien, Simon, Maximim

A mes amis : Neesmah, Alexandra, Claire, Clémence, Tanguy, Romain, Frédéric, Yaeesh, Anh-Phuc, Ludovic et Gerald

SOMMAIRE

Abréviations	14
1 Introduction	15
1.1 L'objectif de la thèse	17
1.2 Considérations générales	18
1.3 Probabilité de localisation du site primitif selon le niveau ganglionnaire cervical atteint	19
1.4 Histopathologie.....	30
1.4.1 Histoire naturelle des formes histopathologiques	30
1.4.2 Formes histopathologiques dans les études de CUP cervicaux dans la littérature.....	33
1.4.3 Prise en charge adaptée à l'histopathologie	34
1.4.3.1 Grands cadres histopathologiques	34
1.4.3.2 Sous-type histopathologique comme indicateur probabiliste du site primitif	34
1.5 Démarche diagnostique à la recherche d'un primitif.....	35
1.5.1 TEP Scanner au 18 FDG.....	36
1.5.2 Prélèvements histopathologiques systématiques à visée étiologique et diagnostique.....	38
1.5.2.1 Biopsies aléatoires muqueuses ou amygdalectomie	38
1.5.2.2 Amygdalectomie homolatérale ou bilatérale.....	38
2 Démarche thérapeutique	39
2.1 Chirurgie ganglionnaire	39
2.2 Radiothérapie	43
2.2.1 Irradiation ganglionnaire	43
2.2.1.1 Irradiation unilatérale versus bilatérale.....	45
2.2.1.2 Volumes cibles ganglionnaires.....	49
2.2.2 Irradiation muqueuse.....	50
2.2.2.1 Toxicités et techniques d'irradiation bidimensionnelle, tridimensionnelle et conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI).....	50
2.2.2.2 Volumes cibles muqueux.....	53
3 Matériel et Méthodes	60
3.1 Revue de la littérature et présentation du site	60
3.2 Six cas cliniques.....	61
3.3 Tests statistiques	62
4 Resultats	63
5 Discussion :	70
5.1 Discussion de l'enquête.....	70
5.2 Sous type histopathologique : Approche sélective des volumes cibles des muqueuses par type histopathologique.....	77
5.2.1 Carcinome épidermoïde conventionnel.....	78
5.2.2 Carcinome lympho-épithélial.....	79
5.2.3 Carcinome adénosquameux.....	80
5.2.4 Carcinome basaloïde squameux.....	81
5.2.5 Carcinome muco-épidermoïde.....	82

5.2.6 Carcinome à cellules fusiformes.....	82
5.2.7 Carcinome neuro-endocrine.....	83
5.3 Statut HPV.....	84
5.4 Perspectives dans l'approche sélective des volumes cibles des muqueuses.....	86
5.4.1 Statut HPV (stratification des essais cliniques).....	86
5.4.2 Détection des primitifs par immunohistochimie.....	87
5.5 Volumes Cibles Ganglionnaires.....	87
5.6 Doses d'irradiation requises.....	88
5.7 Chimiothérapie et thérapie ciblée concomitante.....	89
5.8 Chimiothérapie d'induction.....	89
6 Conclusion.....	90
7 Références :	91
8 Résumés :.....	101
8.1 Résumé et poster CONGRES SFRO 2013.....	101
8.2 Résumé et article mise au point Cancer Radiothérapie septembre 2013.....	103
8.3 Résumé et article soumis à Radiotherapy Oncology octobre 2013.....	113

Abréviations :

CUP : « cancers of unknown primary »

CUP cervicaux : « cancers of unknown primary » avec métastases ganglionnaires cervicales

RT : radiothérapie

CT : chimiothérapie

CEC : carcinome épidermoïde conventionnel

CTV : clinical target volume, volume cible anatomo-clinique

TEP : tomographie par émission de positons

IRM : imagerie par résonance magnétique

VADS : voies aériennes digestives supérieures

N : node / ganglion

HPV : Human Papilloma Virus

EBV : Epstein Barr Virus

CTV : Clinical target volumes ou volume cible anatomo-clinique

RT3D : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

RCMI ou IMRT : radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité ou Intensity Modulated Radiation Therapy

REFCOR : Réseau d'Expertise Français des Cancers ORL Rares

FNAB : Fine needle aspiration biopsie ou cytoponction à l'aiguille fine

TNM : Tumor Node Metastasis, classification selon l'examen clinique (cTNM) et selon l'anatomo-pathologie (pTNM)

PA : paquet année

ECE : extension extra-capsulaire

Gy : Gray

GORTEC : Groupe d'oncologie radiothérapie de la tête et du cou

ISH : hybridation in situ

EORTC : Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer

NS : résultat non significatif

1 Introduction

La première métastase ganglionnaire cervicale de site primitif inconnu a été décrite par Comess en 1957 (1). Les « cancers of unknown primary (CUP) » représentent une entité hétérogène caractérisée par la présence de métastases propagées par voie lymphatique ou hémotogène d'une tumeur primitive non identifiée. Cela implique que le bilan diagnostique de recherche de la tumeur primitive soit négatif. Les CUP avec métastases ganglionnaires cervicales (CUP cervicaux) ayant comme histologie un carcinome épidermoïde conventionnel représentent 1 à 3 % des nouveaux cas des cancers de la tête et du cou : dans une étude rétrospective danoise nationale faite entre 1975 et 1995, l'incidence annuelle des CUP cervicaux était en moyenne constante de 0,34 cas pour 100 000/an, soit 17 nouveaux cas/an sur les 20 ans. La proportion des CUP cervicaux par rapport aux cancers de la tête et du cou a diminué de 1975 à 1995 de 2,5% à 1,7% probablement grâce à une meilleure détection des primitifs lors du bilan diagnostique (2). Selon le registre national de Slovénie, dans une population de 7548 nouveaux patients traités pour un cancer de la tête et du cou, 234 CUP cervicaux (3,1%) ont été détectés dont 125 carcinomes épidermoïdes (1,7%) (3).

Une métastase ganglionnaire cervicale d'une tumeur primitive inconnue représente :

- un défi diagnostique : celui-ci implique de réaliser un scanner cervico-thoracique avec injection produit de contraste iodé et plus ou moins une imagerie par résonance magnétique (IRM) de la tête et du cou, une tomographie par émission de positons (TEP) scanner au fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 (18 FDG), une panendoscopie des voies aéro-digestives supérieures sous anesthésie générale et une cervicotomie exploratrice (avec examen anatomo-pathologique) voire une amygdalectomie homo/bilatérale.
- un défi thérapeutique : l'extension du curage ganglionnaire cervical, l'indication de la radiothérapie post-opératoire, les volumes cibles ganglionnaires et les volumes cibles muqueux en cas d'irradiation sont actuellement non consensuels. L'irradiation du cou et des sites muqueux étendus du nasopharynx au larynx est mal tolérée avec une xérostomie tardive et une baisse de la qualité de vie (4). Les principales pistes visant à limiter la toxicité de l'irradiation des CUP cervicaux sont de deux ordres : une diminution des volumes ganglionnaires et muqueux et l'utilisation de la radiothérapie

conformationnelle par modulation d'intensité ou Intensity Modulated Radiation Therapy (RCMI ou IMRT). Cette technique utilise le principe de variation spatiale volontaire de la dose, en modulant le flux de photons à l'intérieur d'un faisceau au cours d'une même séance par l'intermédiaire d'un collimateur multilame. Ainsi, les caractéristiques des faisceaux sont adaptables aux contraintes volumiques ou dosimétriques des organes cibles et à risques (planification inverse) permettant d'améliorer la conformité entre le volume cible et le volume irradié, d'homogénéiser la dose au sein du volume cible et de créer des gradients de dose plus élevés dans les zones précises (protection des organes à risque).

L'objectif de la radiothérapie est double :

- Prévenir l'apparition d'un cancer primitif métachrone au niveau des muqueuses de la métastase cervicale ganglionnaire.

Le *tableau 1* identifie les tumeurs primitives occultes métachrones apparues après traitement, et donne les résultats au cours des décennies (5). La revue de la littérature de Nieder et al, en 2001, a montré chez des patients traités uniquement par chirurgie (curage ganglionnaire cervical), un taux de 25% (30 patients sur 121) d'émergence du primitif métachrone au niveau des muqueuses comparativement à un taux de 8% (31 patients sur 389) en cas de traitement combiné (chirurgie et d'une radiothérapie) (6). La série de 24 patients de Coster et al, traités par chirurgie seule et celle de Patel et al. de 70 patients, avec la même modalité de traitement, ont montré des pourcentages plus faibles avec l'apparition d'un primitif métachrone au niveau des muqueuses pour 4% et 11% des patients respectivement (7,8). L'étude de Grau et al, a montré sur 352 patients, l'émergence d'un primitif chez 66 patients (19%). La moitié des primitifs métachrones retrouvés était au niveau de l'oropharynx, l'hypopharynx et la cavité orale, 19 au niveau des poumons et 5 au niveau de l'œsophage (2).

Dates	Nbre de patients	Nbre d'études	Survie à 5 ans (%) et médiane (mois)	Primitifs métachrones des muqueuses
1960-69	256	3	26,5% (16-34)	–
1970-79	1084	9	29% (9-54)	18%
1980-89	449	4	40% (21-60)	16.5%
1990-99	1235	13	49% (27-60)	10,5%
2000-08	1113	12	55% (39-79)	11%

Tableau 1 : identification des tumeurs primitives occultes métachrones des muqueuses apparus après traitement (5)

- Prévenir la récurrence ganglionnaire cervicale.

La revue de la littérature de Nieder et al, a montré une médiane de 34% (41 sur 121 patients) de récurrence ganglionnaire en cas de traitement chirurgical seul comparativement à un taux de 18% (70 patients sur 389) en cas de traitement combiné (chirurgie et d'une radiothérapie). Dans la série de Coster et al, de 24 patients traités par chirurgie seule : 25% soit 6 patients ont récidivé au niveau cervical, 5 d'entre eux avaient une extension extra-capsulaire dont deux étaient N1 (7). Dans celle de Patel et al, de 70 patients traités par chirurgie seule, 14 patients (20%) ont eu une récurrence au niveau cervical, avec une médiane d'apparition de la récurrence de 9 mois (2-63 mois) : du côté ipsilatéral pour 9 patients (3 avec pN2a, 2 avec pN2b, et 4 avec pN3) et du côté contro-latéral pour 5 patients (4 avec pN2b et 1 avec pN3). L'examen histologique a démontré que 13 patients avaient une extension extra-capsulaire : 9 macroscopique et 4 microscopique (8).

1. 1 L'objectif de la thèse

Il s'agit par conséquent de définir l'index thérapeutique optimal qui d'une part prévient l'apparition d'un cancer invasif métachrone à point de départ muqueux et/ou la récurrence ganglionnaire cervicale et d'autre part de limiter la morbidité de l'irradiation muqueuse. Cette approche implique une excellente connaissance de l'histoire naturelle des cancers ORL. En effet, une localisation primitive muqueuse se draine préférentiellement vers

certaines territoires ganglionnaires et vice versa un territoire ganglionnaire atteint peut suggérer l'origine du primitif. Cette approche implique également de prendre en compte les spécificités de sites muqueux associées à certains sous-types histologiques, et notamment des variants des carcinomes épidermoïdes conventionnels. Elle doit aussi intégrer les changements épidémiologiques comme celui lié à l'incidence croissante des cancers liés aux Human Papilloma Virus oncogènes 16 (HPV 16), qui en dépit de leur meilleur pronostic, ont volontiers une présentation initiale ganglionnaire.

Nous avons analysé les pratiques cliniques en terme d'irradiation des muqueuses et ganglionnaires dans le cadre de CUP cervicaux, par une enquête des spécialistes de la tête et du cou et par une revue de la littérature.

1.2 Considérations générales

La prévalence des carcinomes épidermoïdes primitifs découverts lors du bilan diagnostique par imagerie et endoscopie des voies aériennes digestives supérieures (VADS) sous anesthésie générale est d'environ 90-95% devant une adénopathie métastatique cervicale (9).

L'amélioration des méthodes diagnostiques permet une meilleure détection des primitifs de métastases ganglionnaires cervicales : TEP scanner au 18 FDG, scanner cervico-thoracique avec injection et/ ou IRM de la tête et du cou, panendoscopie (fibres optiques) des VADS sous anesthésie générale.

Pour avoir essaimé aux aires ganglionnaires, le carcinome doit être infiltrant : franchissement de la membrane basale de l'épithélium d'origine pour s'étendre au tissu conjonctif. La découverte d'un carcinome in situ (non infiltrant) doit faire étendre la recherche étiologique d'une tumeur infiltrante synchrone ou a minima une forme micro-infiltrante (foyers d'envahissement du tissu conjonctif sur quelques millimètres d'épaisseur).

L'âge médian des patients au diagnostic de CUP était de l'ordre de 55 à 65 ans et 80% des patients étaient des hommes. Cette population était globalement représentative de la population des cancers ORL fréquemment liés à une intoxication éthylo-tabagique. Cependant, on note l'augmentation depuis les années 1990 des cancers liés au virus HPV et qui surviennent le plus souvent chez des patients sans ces facteurs de risque habituels. Les

patients atteints d'un CUP cervical ont ainsi généralement des antécédents de tabagisme chronique et/ou d'intoxication éthylique chronique avec un effet synergique en terme de facteur de risque (10–14).

Le motif de consultation le plus fréquent était l'apparition d'une masse cervicale. C'était le cas pour 94 % de la série des 352 patients, les autres motifs étaient des douleurs (9%) et une dysphagie (3,6%) (2).

1.3 Probabilité de localisation du site primitif selon le niveau ganglionnaire cervical atteint

Le drainage lymphatique du scalp et du revêtement cutané cervico-facial, des muqueuses des voies aérodigestives supérieures, des glandes salivaires et de la glande thyroïde se fait de manière spécifique au niveau de groupes ganglionnaires cervicaux. La prise en charge des métastases cervicales d'origine muqueuse probable doit être adaptée selon le niveau ganglionnaire (prédictif d'une localisation de la tumeur initiale).

La désignation des niveaux ganglionnaires se fait selon la Classification du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) de New York, révisée par l'American Head and Neck Society et l'American Academy of Otolaryngology, en 2002 (15). La *figure 1* est un schéma des niveaux ganglionnaires du cou et la *figure 2* montre les CTV (Clinical Target Volume ou volume cible anatomo-clinique) des niveaux ganglionnaires sur coupes de scanner (16).

- Niveau I
 - Ia : groupe sous-mental. Tissu ganglionnaire situé entre le ventre antérieur du muscle digastrique et la ligne médiane, au-dessus et en avant de l'os hyoïde
 - Ib : groupe sous-mandibulaire. Tissu ganglionnaire situé dans le triangle défini par les ventres antérieurs et postérieurs du muscle digastrique et le bord inférieur de la mandibule.
 - Les ganglions adjacents à la glande sous-maxillaire situés le long du pédicule vasculaire facial sont compris dans ce groupe.
- Niveau II : groupe jugulaire supérieur. Tissu ganglionnaire situé autour de la partie cervicale supérieure de la veine jugulaire interne et la partie supérieure du nerf spinal, s'étendant de la base du crâne jusqu'à la bifurcation carotidienne ou l'os

hyoïde (repère clinique). La limite postérieure correspond au bord postérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien alors que la limite antérieure est définie par le bord latéral du muscle sterno-hyoïdien.

- IIa : ganglions du niveau II situés en avant du plan vertical défini par le nerf spinal ou cliniquement défini par la veine jugulaire interne
- IIb : ganglions du niveau II situés en arrière du plan vertical défini par le nerf spinal ou cliniquement défini par la veine jugulaire interne
- Niveau III : groupe jugulaire moyen. Tissu ganglionnaire situé autour du tiers moyen de la veine jugulaire interne, entre le bord inférieur du secteur II et le muscle omohyoïdien ou le bord inférieur du cartilage thyroïde (repère clinique). Les limites antérieures et postérieures sont les mêmes que celles du niveau II.
- Niveau IV : groupe jugulaire inférieur. Tissu ganglionnaire situé autour du tiers inférieur de la veine jugulaire interne, entre le bord inférieur du niveau III et la clavicule. Les limites antérieure et postérieure sont les mêmes que celles du niveau III.
- Niveau V : groupe du triangle postérieur. Tissu ganglionnaire situé dans l'environnement de la partie inférieure du nerf spinal et le long du pédicule vasculaire cervical transverse. Ce groupe a la forme d'un triangle dont les limites sont la clavicule, le bord postérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien, et le bord antérieur du muscle trapèze. Les sous-niveaux Va et Vb sont séparés par un plan horizontal passant par le bord inférieur du cricoïde.
 - Va : ganglions du niveau V situés au-dessus du plan horizontal passant par le bord inférieur du cricoïde (ganglions spinaux)
 - Vb : ganglions du niveau V situés au-dessous du plan horizontal passant par le bord inférieur du cricoïde (ganglions de la chaîne cervicale transverse)
- Niveau VI : compartiment central. Tissu ganglionnaire du défilé trachéo-oesophagien et de la région périthyroïdienne, s'étendant en haut du bord inférieur de l'os hyoïde jusqu'à la fourche sternale en bas. De chaque côté, la limite latérale correspond au bord médial de la gaine carotidienne
- Niveau VII : groupe médiastinal supérieur. Tissu ganglionnaire situé à la partie antérosupérieure du médiastin

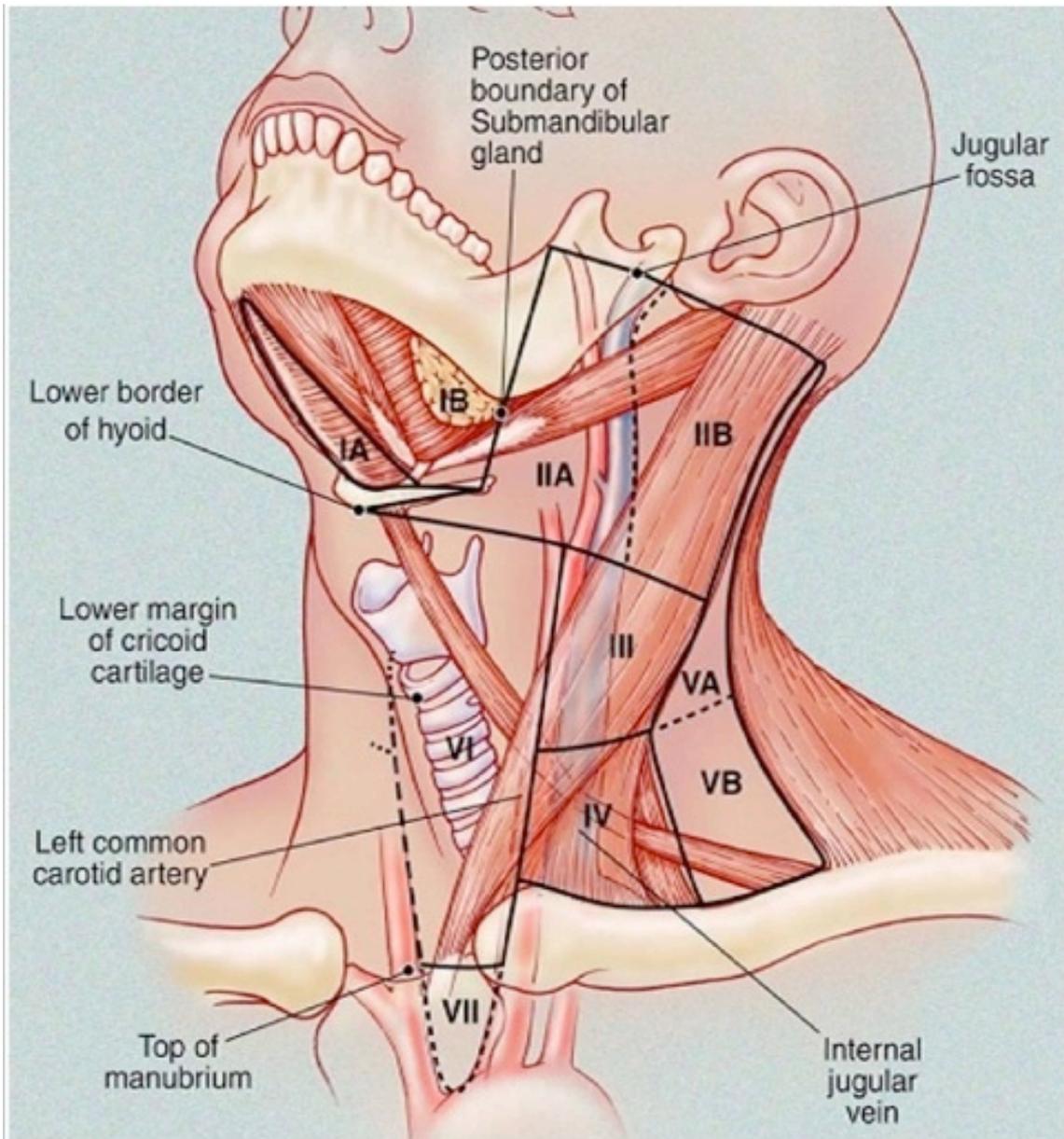


Figure 1 : cervical nodes levels, American Journal of Radiology : 174. March 2000.

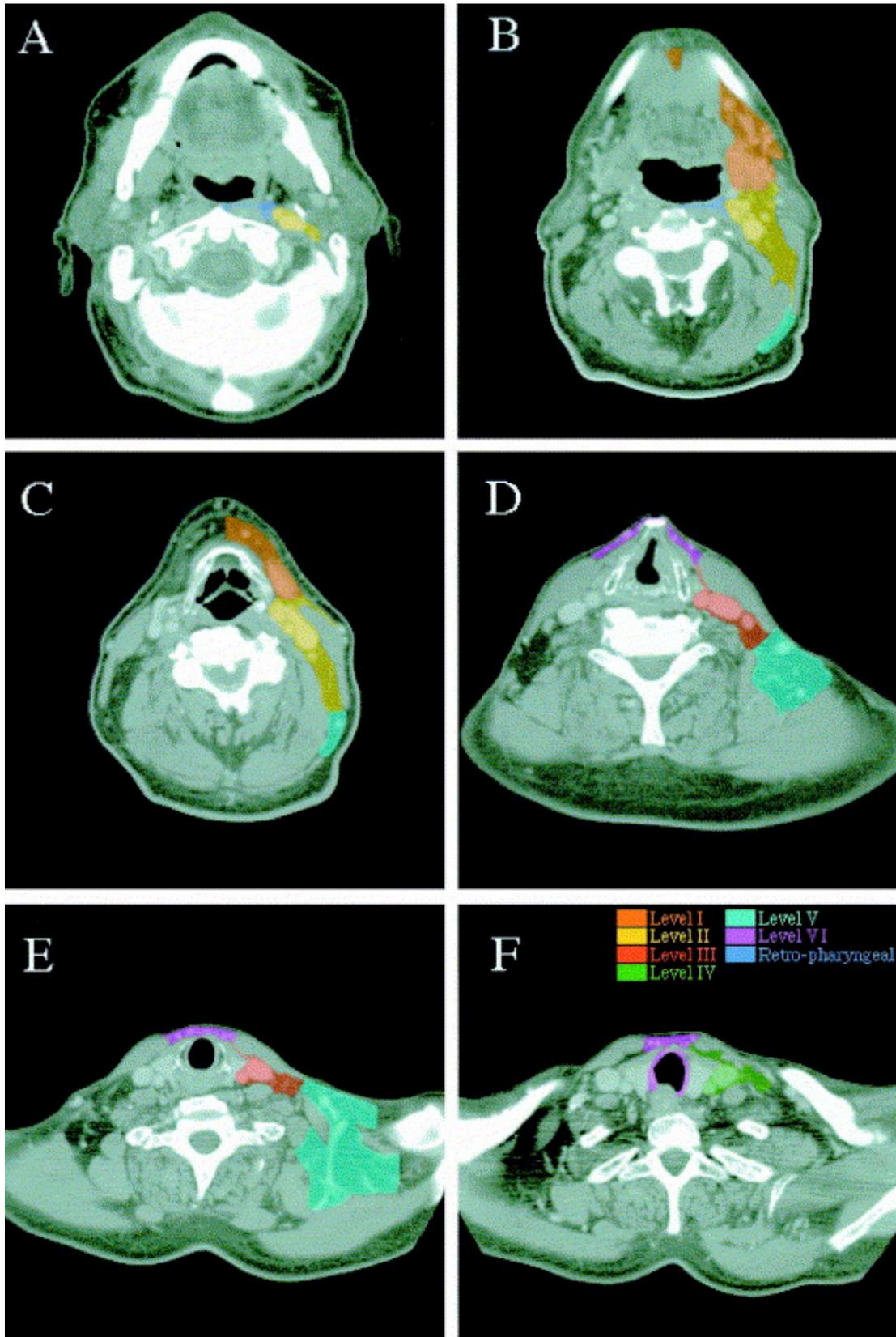


Figure 2 : CTV niveaux ganglionnaires (16)

Patient, T1N0M0 carcinome épidermoïde conventionnel glottique (Moins de 5% de métastases cervicales ganglionnaires soit des coupes avec une anatomie cervicale normale). coupes axiales de scanner avec produit contraste iodé : bord inférieur C1 (A), bord supérieur C3 (B), milieu C4 (C), bord supérieur C6 (D), bord supérieur C7 (E), et milieu D1 (F).

Les ganglions des cancers de la tête et du cou sont classés aussi selon les stades Tumor Node Metastasis (TNM), classification selon l'examen clinique (cTNM) et selon l'anatomopathologie (pTNM) UICC 7eme édition 2010:

Oropharynx et hypopharynx :

N0 : Pas d'adénopathie régionale

N1 : Adénopathie métastatique unique unilatérale, $\leq 3\text{cm}$

N2a : Adénopathie métastatique unique unilatérale, $> 3\text{cm} \leq 6\text{cm}$

N2b : Adénopathies métastatiques homolatérales multiples, $\leq 6\text{cm}$

N2c : Adénopathies métastatiques bilatérales ou controlatérales $\leq 6\text{cm}$

N3 : Adénopathie métastatique $> 6\text{cm}$

Nasopharynx :

N0 : Pas d'adénopathie régionale

N1 : Adénopathie métastatique unique unilatérale, $\leq 6\text{cm}$, au dessus de la région sus-claviculaire, et/ou ganglion rétropharyngé unilatérale ou bilatérale $\leq 6\text{cm}$

N2 : Adénopathies métastatiques bilatérales, $\leq 6\text{cm}$, au dessus de la région sus-claviculaire

N3 : Adénopathie métastatique $> 6\text{cm}$ et/ou extension à la région sus-claviculaire

N3a : Adénopathie $> 6\text{cm}$

N3b : Extension à la région sus-claviculaire

Après avoir vu les niveaux et stades ganglionnaires, nous allons voir si les niveaux ganglionnaires peuvent prédire un site muqueux de drainage des VADS. On sait que l'envahissement au niveau IIa est la principale atteinte ganglionnaire de presque tous les cancers à point de départ muqueux de la tête et du cou, y compris l'anneau de Waldeyer, où la plupart des primitifs occultes sont retrouvés. Les niveaux les plus atteints dans les CUP sont dans l'ordre II, III et IV (*figure 3*). L'atteinte bilatérale pour les CUP cervicaux est inférieure à 10% (17–20).

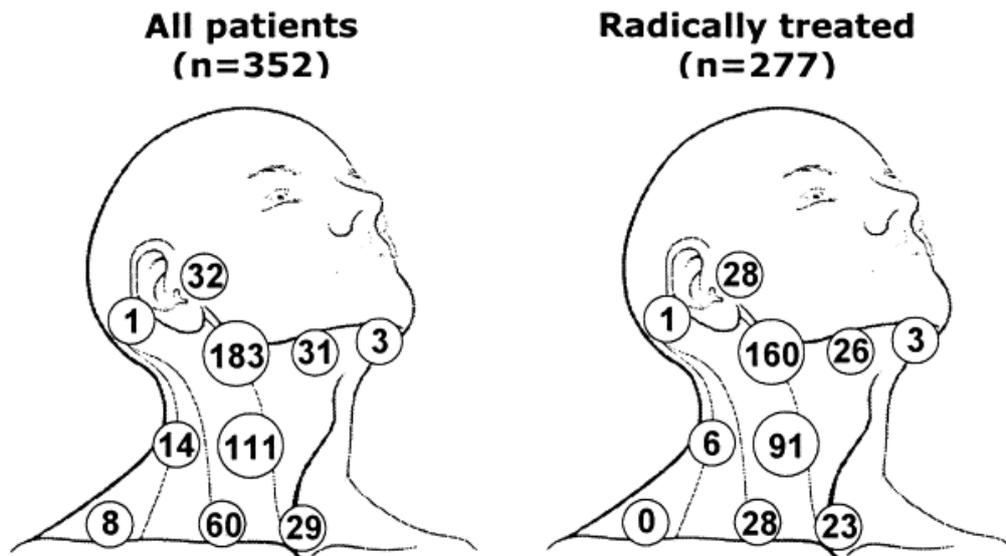


figure 3 : sites ganglionnaires métastatiques sans primitif retrouvés des 352 patients de l'étude et des 277 patients traités (2)

La dissémination métastatique des tumeurs de la tête et du cou vers les ganglions lymphatiques cervicaux suit des voies prévisibles : schémas de Lindberg (*figures 4, 5, 6 et 7*) (16). La *figure 8* montre le schéma des voies principales de drainage des ganglions cervicaux (21).

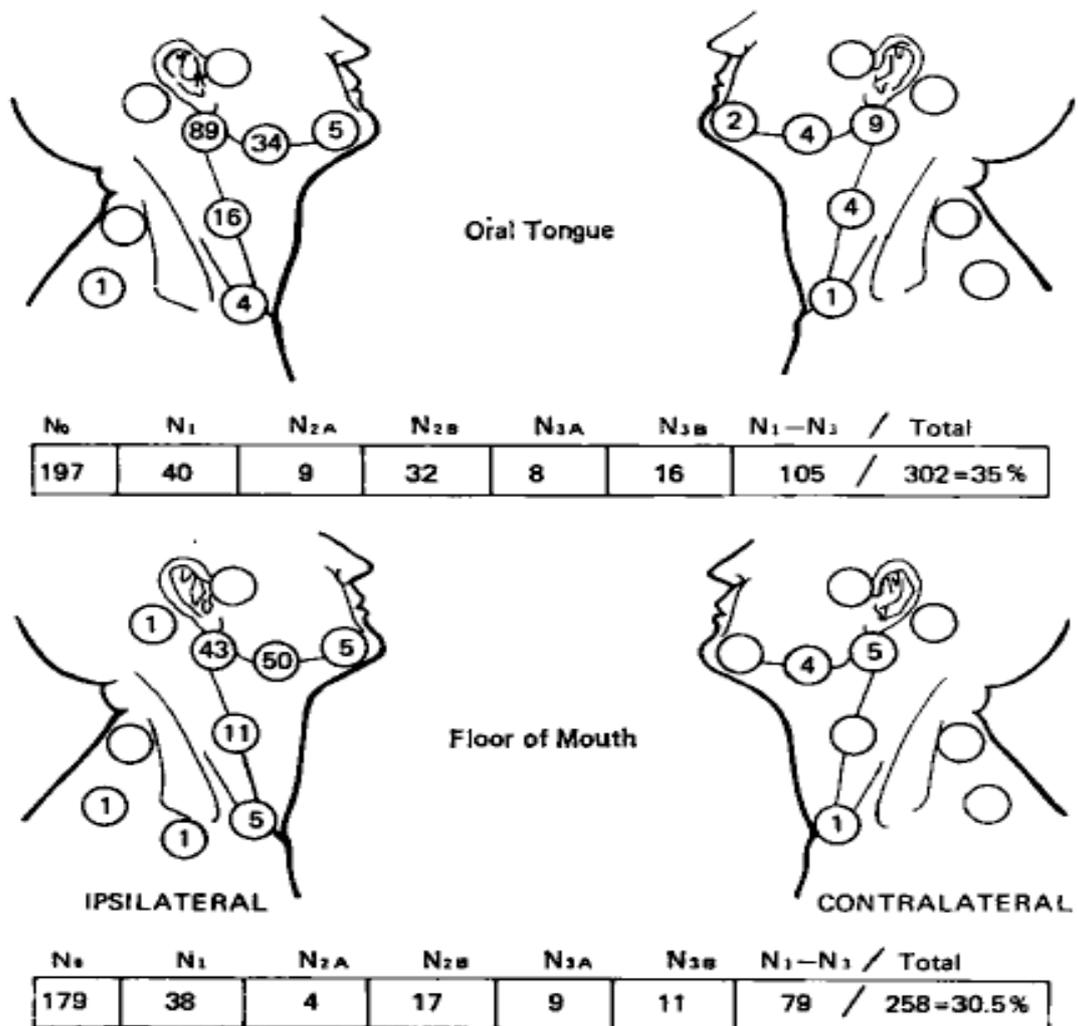
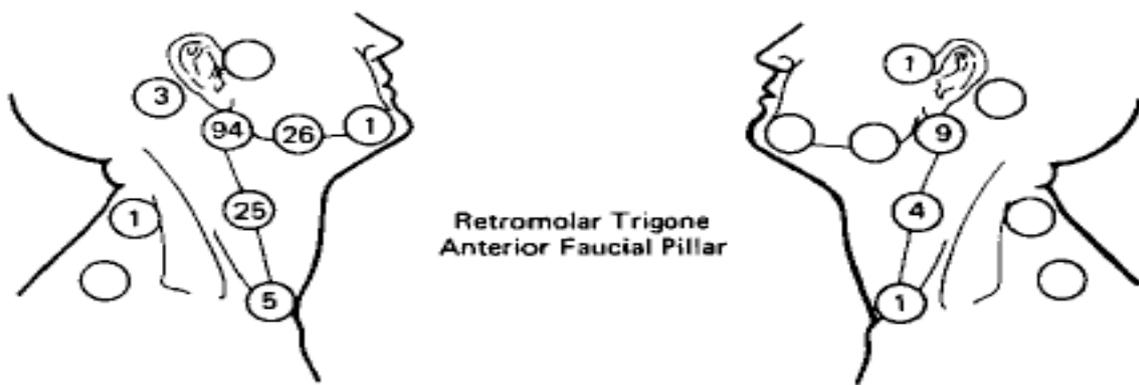


FIG. 2. Nodal distribution on admission, 1948 through 1965.

figure 4 : schémas de Lindberg en 1972 : distribution des ganglions selon le site primitif (et le nombre de ganglions selon le stade cTNM de 1950, ligne en dessous du schéma): langue (majoritairement niveaux II et Ib homolatéral (ipsilatéral)) et plancher buccal (majoritairement Ib et II homlatéral) (17)



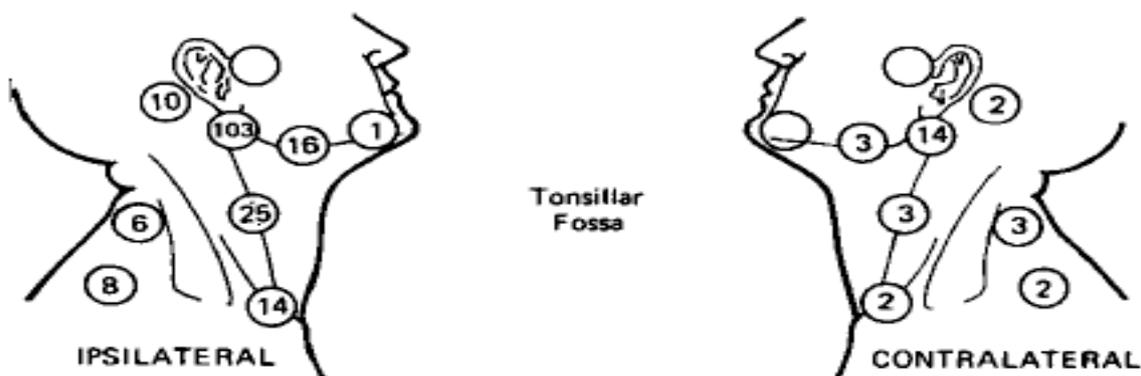
Retromolar Trigone
Anterior Faucial Pillar

N ₀	N ₁	N _{2A}	N _{2B}	N _{3A}	N _{3B}	N _{1-N₃}	Total
125	38	15	34	4	11	102	227 = 45%



Soft Palate

N ₀	N ₁	N _{2A}	N _{2B}	N _{3A}	N _{3B}	N _{1-N₃}	Total
45	12	2	4	4	13	35	80 = 44%

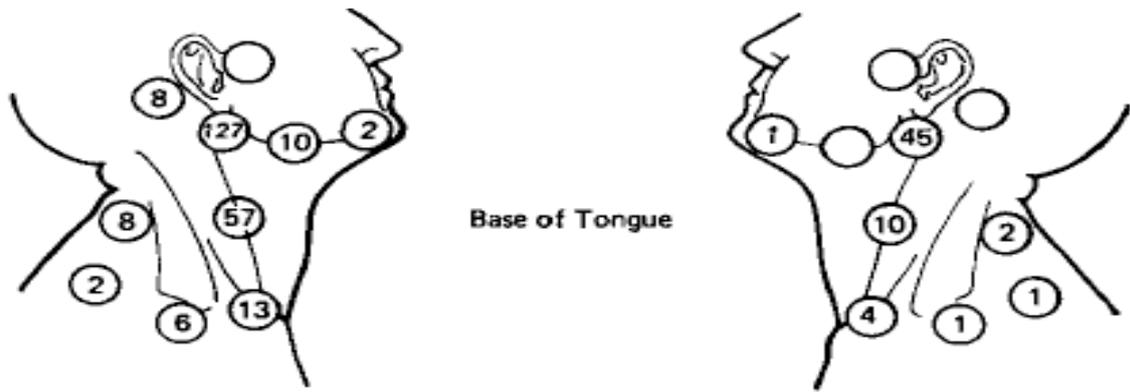


Tonsillar
Fossa

N ₀	N ₁	N _{2A}	N _{2B}	N _{3A}	N _{3B}	N _{1-N₃}	Total
34	25	20	28	17	16	106	140 = 76%

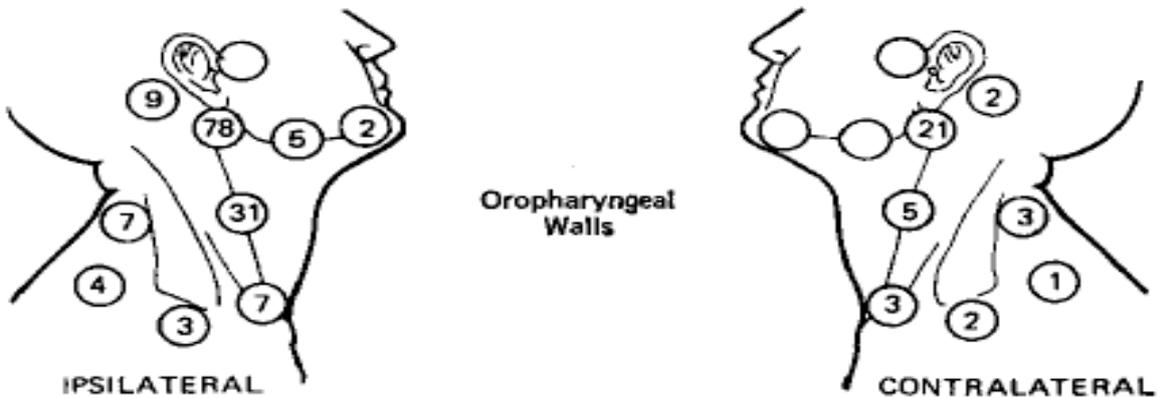
FIG. 3. Nodal distribution on admission, 1948 through 1965.

figure 5 : schémas de Lindberg 1972 : distribution des ganglions selon le site primitif : trigone rétro-molaire (majoritairement niveaux II, Ib et III homolatéral), palais mou (majoritairement II homolatéral) et amygdales (majoritairement II et III homolatéral) (17)



Base of Tongue

N ₀	N ₁	N _{2A}	N _{2B}	N _{3A}	N _{3B}	N _{1-N₃}	Total
41	30	21	26	14	53	144	185 = 78%



Oropharyngeal Walls

N ₀	N ₁	N _{2A}	N _{2B}	N _{3A}	N _{3B}	N _{1-N₃}	Total
61	27	5	23	8	25	88	149 = 59%



Supraglottic Larynx

N ₀	N ₁	N _{2A}	N _{2B}	N _{3A}	N _{3B}	N _{1-N₃}	Total
120	49	15	29	11	43	147	267 = 55%

figure 6 : schémas de Lindberg en 1972 : distribution des ganglions selon le site primitif : base de langue (majoritairement niveaux II et III homolatéral puis II controlatéral), oropharynx (majoritairement niveau II et III homolatéral puis II contro-latéral) et larynx supraglottique (majoritairement niveau II et III homolatéral) (17)

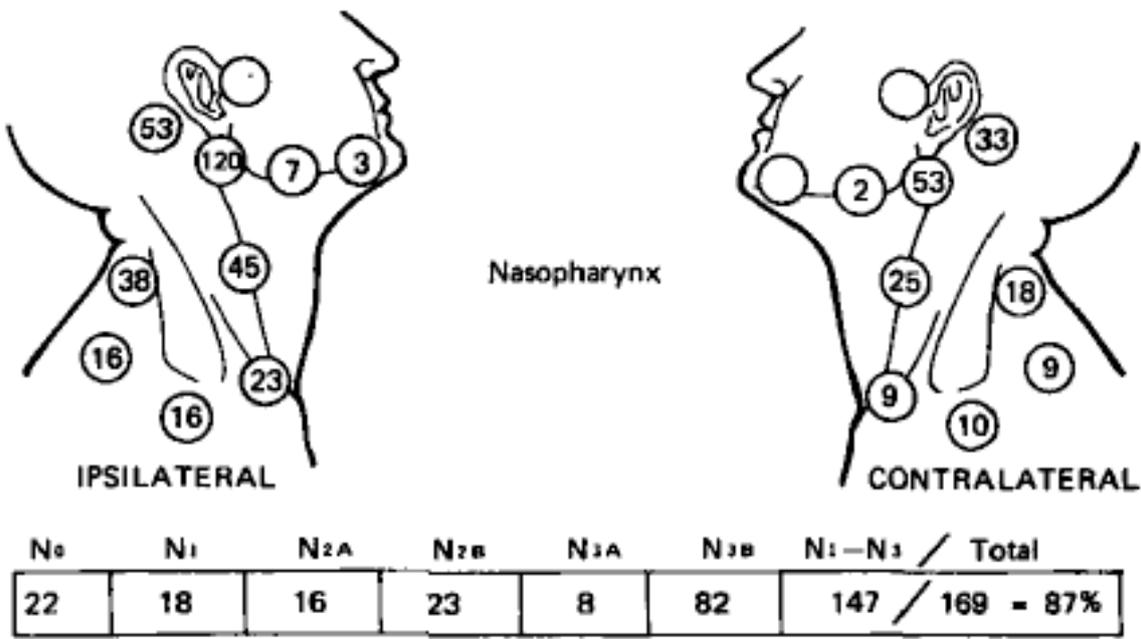
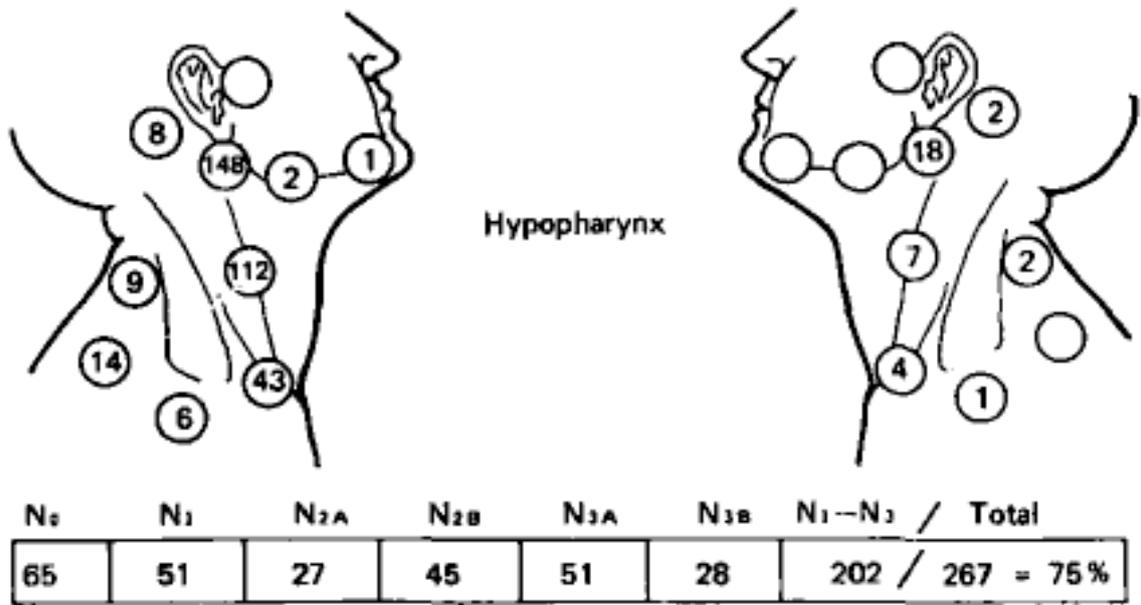


figure 7 : schémas de Lindberg en 1972 : distribution des ganglions selon le site primitif : hypopharynx (majoritairement niveaux II, III puis IV homolatéral) et nasopharynx (II, III et V bilatéral) (17)

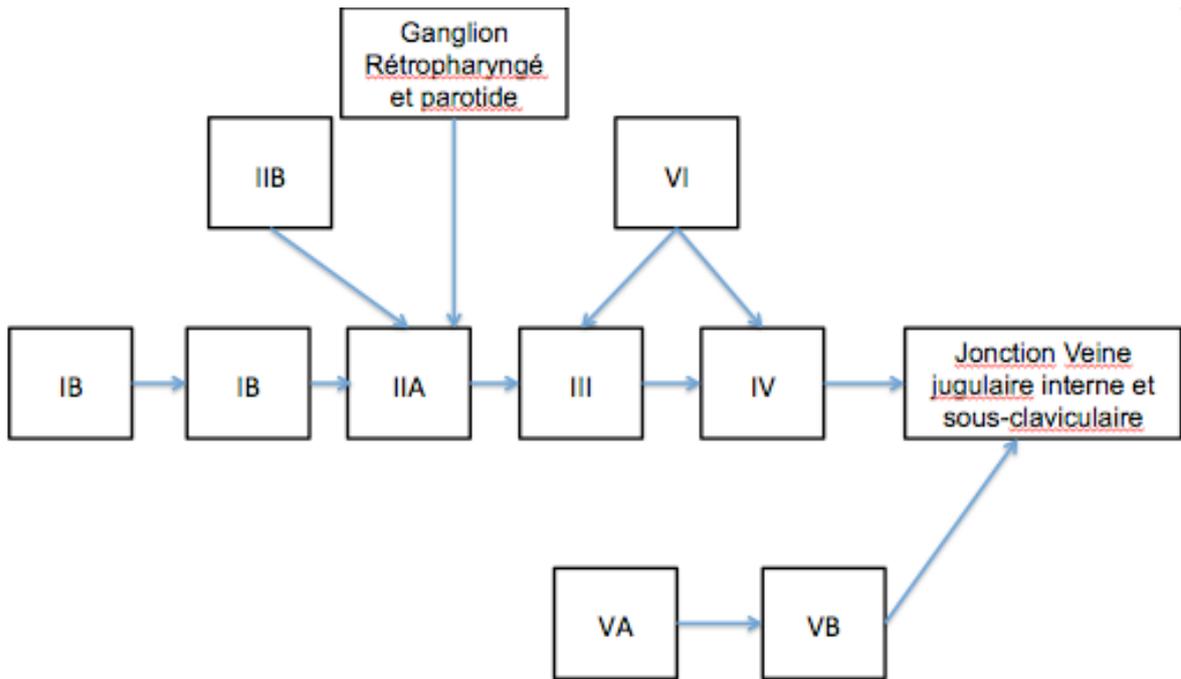


Figure 8 : schéma des voies principales de drainage des ganglions cervicaux (21)

En conséquence, un site primitif peut parfois être suspecté si une région ganglionnaire spécifique est atteinte.

Les patients atteints de tumeurs impliquant des ganglions cervicaux situés à la partie supérieure et moyenne du cou sont plus susceptibles d'avoir un cancer primitif de la tête et du cou. En revanche, un primitif d'origine pulmonaire, colo-rectal ou mammaire peut être suspecté en cas de ganglions sus claviculaires ou de niveau IV (le ganglion de Troisier, sus-claviculaire gauche, est connu pour être fortement suspect d'un primitif d'origine digestive).

Avec les études de Lindberg, de Grégoire et de Werner on peut établir un ordre de probabilité et une simplification de drainage des sites muqueux vers les niveaux ganglionnaires (16,17,22):

- Une adénopathie du niveau I indiquerait préférentiellement une atteinte de la cavité buccale.
- Un ganglion du niveau III indiquerait préférentiellement un cancer hypopharyngé.
- Un ganglion du niveau V ou IIb indiquerait préférentiellement un cancer du nasopharynx.

- Un ganglion rétro-pharyngé pourrait indiquer un cancer du nasopharynx. Grégoire et al. ont montré l'incidence des ganglions rétro-pharyngés selon les primitifs de chaque site des tumeurs de la tête et du cou : nasopharynx 74%, paroi pharyngée 19%, palais mou 13%, amygdale 9% (16).
- Les ganglions bilatéraux orientent vers une tumeur d'origine nasopharyngée, de la base de la langue, et de l'hypopharynx (structures médianes).

En cas de CUP cervical, on retrouve par ordre de fréquence : une adénopathie isolée (N2a), des adénopathies multiples (N2b) et une atteinte bilatérale (N2c < 10 % des cas). La médiane de la taille des CUP cervicaux est de 3,5 à 5 cm (3).

La présence d'adénopathies multiples complexifie de facto la recherche probabiliste du primitif en cas d'atteinte ganglionnaire dépassant plusieurs aires de drainage. Dans ce dernier cas, une réduction des volumes irradiés peut être plus difficile à argumenter.

1.4 Histopathologie

1.4.1 Histoire naturelle des formes histopathologiques

Les cancers épidermoïdes représentent 90% des cancers ORL. Cette histologie est majoritairement associée à des cancers de l'oropharynx, de la cavité buccale, du larynx ou de l'hypopharynx. Ces formes peuvent également être rencontrées, mais de façon plus anecdotique, dans les sinus maxillaires et ethmoïdal qui représentent 3 à 4 % des cancers des VADS. Les cancers de l'ethmoïde concernent 10 % des cas des cancers des sinus de la face. Ce sont des cancers à évolution lente avec une phase de latence de plusieurs années. Ce sont des adénocarcinomes dans 50 % des cas et des carcinomes épidermoïdes dans 30% des cas, a contrario des tumeurs du sinus maxillaire où l'on retrouve 80% de carcinomes épidermoïdes. L'atteinte du sinus ethmoïdal est liée dans plus de 80 % des cas à l'exposition à la poussière de bois, et, est considérée comme une maladie professionnelle. Néanmoins les extensions ganglionnaires sont relativement rares. L'étude de Cantu et al, a porté sur 704 patients traités pour un cancer des sinus par chirurgie de 1968 à 2003. 5 (1,6%) sur 305 patients traités pour une tumeur du sinus de l'éthmoïde avaient une atteinte ganglionnaire et 33 (8,3%) sur 399 patients traités pour une tumeur du sinus maxillaire avaient une atteinte ganglionnaire (23).

On distingue deux grands types histologiques : les carcinomes épidermoïdes, kératinisants ou non, qui réalisent les types I et II de l'OMS, et les carcinomes indifférenciés dits Undifferentiated Carcinoma Of Nasopharyngeal Type, qui constituent le type III. La prévalence respective des différents sous-types varie selon le lieu géographique ; le type III représente ainsi entre 65 % (Amérique du nord) et 95 % (Chine) des cas (24).

Certains carcinomes épidermoïdes peuvent être issus des glandes salivaires mais sont dans ces cas, dans leur immense majorité, dus à une évolution ganglionnaire d'un cancer cutané de la face de type épidermoïde différencié, anciennement appelé spino-cellulaire. L'évolution ganglionnaire de ces cancers cutanés, survenant volontiers chez le sujet âgé de plus de 65 ans et localisés à la région temporale, la région auriculaire ou au front, se fait en premier vers la parotide (adénopathie intra-parotidienne), et/ou le niveau IIb (25–27).

La plupart des carcinomes primitifs des glandes salivaires sont des adénocarcinomes (adénoïdes kystiques, mucoépidermoïdes etc). Une étude rétrospective de 6982 patients pendant 23 ans a retrouvé une prédominance dans les tumeurs malignes des glandes salivaires de carcinome adénoïde kystique (30%) et de carcinome muco-épidermoïde (30%). L'incidence des carcinomes lympho-épithéliaux était de 5% et celle des adénocarcinomes polymorphes de bas grade était de 1%. Les extensions ganglionnaires des adénocarcinomes des glandes salivaires sont rares (28).

L'étude de Klusmann a montré qu'une atteinte ganglionnaire métastatique a été retrouvée chez 55 patients (38%) sur 142 (1986-2006) atteints de cancer de la parotide (29) :

- 12 patients (8%) présentaient une atteinte ganglionnaire métastatique intra-parotidienne et cervicale.
- 24 patients (17%) présentaient une atteinte ganglionnaire métastatique intra-parotidienne.
- 19 patients (13%) présentaient une atteinte ganglionnaire cervicale seule
- Les niveaux ganglionnaires les plus atteints étaient : II (31%), III (26%), V (27%), I (16%) et IV (16%).

- Les métastases ganglionnaires cervicales après évaluation de l'examen anatomo-pathologique (pN+) selon les sous-types histologique étaient : 17 pN+ sur 30 adénocarcinomes, 10 pN+ sur 14 carcinomes épidermoïdes, 6 pN+ sur 23 carcinomes adénoïdes kystiques, 4 pN+ sur 18 carcinomes mucoépidermoïdes, 4pN+ carcinomes indifférenciés et 3 pN+ sur 3 carcinomes lymphoépitheliaux.
- Cette étude a conclu qu'un curage ganglionnaire radical modifié devrait être indiqué pour les cancers de la parotide. Elle indique une radiothérapie adjuvante du cou selon la présence de métastases ganglionnaires cervicales.

Le niveau de preuve d'une irradiation muqueuse « classique », a fortiori étendue du nasopharynx au larynx, est faible au regard de l'origine muqueuse, peu probable, des glandes salivaires. En effet, la probabilité que l'adénopathie soit issue d'un adénocarcinome de glande salivaire accessoire est extrêmement faible, et ce, à trois titres : la faible propension aux métastases ganglionnaires au stade précoce, la plus grande probabilité de ces formes dans la cavité buccale (palais, langue mobile, plancher) et l'apport de l'anatomo-pathologie qui donne théoriquement des éléments diagnostiques/étiologiques forts (Recommandations du Réseau d'Expertise Français des Cancers ORL Rares (REFCOR) pour la pratique clinique sur les tumeurs malignes primitives des glandes salivaires) (30). De plus, les formes ganglionnaires basses (niveau IV, sus claviculaire) des adénocarcinomes doivent de principe évoquer des adénocarcinomes d'origine non ORL. Il est probable que les adénocarcinomes ne relèvent que d'une chirurgie ganglionnaire voire d'une radiothérapie adjuvante mais qui ne serait alors réalisée que sur les volumes cibles ganglionnaires à l'exclusion des muqueuses.

Dans le cas des adénocarcinomes et celui des formes indifférenciées où l'anamnèse est importante (par exemple, selon l'origine ethnique, pourtours méditerranéens, on recherchera en priorité une infection par EBV (Epstein Barr Virus) par immunohistochimie anti-LPM1 ou hybridation in situ (ISH)), l'apport d'un bilan d'imagerie exhaustif et de l'immunohistochimie est essentiel. Les sarcomes métastasent exceptionnellement au niveau ganglionnaire et dans ces rares cas, sont des formes particulières (épithélioïdes, angiosarcomes) volontiers périphériques des membres et non du cou. Ils sortent donc du cadre des CUP.

1.4.2 Formes histopathologiques dans les études de CUP cervicaux dans la littérature

Les séries rétrospectives publiées ont inclus des populations de patients hétérogènes avec différents types histologiques : les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes indifférenciés et les adénocarcinomes avec parfois une prise en charge différente pour le traitement.

L'étude d'Hemminki, a permis d'étudier 18911 patients (1987 à 2008) atteints de CUP à partir du registre de cancer suédois. 898 patients étaient atteints de ganglions cervicaux de la tête et du cou : 534 hommes (59,6%), 364 femmes (40,5%). Les histologies principales étaient: 326 carcinomes épidermoïdes (39,6%), 237 cancers indifférenciés (28,8%), 202 adénocarcinomes (24,5%) et 59 mélanomes (7,2%). La médiane de survie était pour les carcinomes épidermoïdes de 171 mois, pour les mélanomes de 30 mois, pour les cancers indifférenciés de 9 mois et pour les adénocarcinomes de 7 mois (31).

Dans l'étude de Vaamonde et al portant sur 598 cas, 473 patients (79%) étaient atteints de carcinome épidermoïde, traités par curage ganglionnaire radical et radiothérapie et 125 patients (21%) de carcinome indifférencié, traités par radio-chimiothérapie (32).

L'étude de Yalin et al, a porté sur 112 patients, 71 (63%) étaient atteints de carcinome indifférencié, traités par radiothérapie 50-70 Gy, et chimiothérapie, 27 (24%) de carcinome épidermoïdes, traités par curage ganglionnaire radical, radiothérapie 40-60 Gy et chimiothérapie, et, 14 (13%) d'adénocarcinome, traités par radiothérapie et chimiothérapie (33).

Dans l'étude de Tong et al qui a porté sur 45 patients, 32 (71%) étaient atteints de carcinome épidermoïde, et, 13 (29%) de carcinome indifférencié. Le traitement était soit de la radiothérapie seule, soit de la chirurgie seule, ou soit les deux (34).

Dans l'étude de Kirschner, sur 64 patients, 40 (62%) étaient atteints de carcinome épidermoïde et 24 (38%) d'autres histologies, traités par chirurgie, curage ganglionnaire cervical et radiothérapie conformationnelle 3D (35).

1.4.3 Prise en charge adaptée à l'histopathologie

1.4.3.1 Grands cadres histopathologiques

Nous avons considéré que les adénocarcinomes de primitif inconnu se manifestant par une adénopathie cervicale correspondent à une autre entité nosologique. Ils ne relèvent probablement pas d'une irradiation muqueuse étendue. Le cas des formes type carcinome indifférencié ne peut être exclu de la problématique CUP et il existe à ce jour peu d'arguments à notre connaissance pour le traiter différemment des carcinomes épidermoïdes peu différenciés.

Il faut noter que la plupart des carcinomes épidermoïdes invasifs sont donnés sans autre indication histopathologique et peuvent être alors qualifiés de carcinomes épidermoïdes conventionnels. Cependant, il existe un nombre considérable de variants des carcinomes épidermoïdes, dont le recensement est difficile. La démarche du REFCOR, dans le cadre du plan Cancer et du soutien Institut National du Cancer aux tumeurs rares, en 2009, a permis de souligner leurs spécificités aussi bien en termes de localisation de primitif que de pronostic (36).

1.4.3.2 Sous-type histopathologique comme indicateur probabiliste du site primitif

Après avoir vu que le niveau ganglionnaire atteint est la première piste probabiliste du site primitif, la deuxième piste est l'histopathologie. Le carcinome épidermoïde est l'histologie la plus fréquente : 55 à 77% des cas, pour les 2/3 supérieur du cou et majoritairement des adénocarcinomes pour le 1/3 inférieur du cou (primitif retrouve le plus souvent origine sous-claviculaire) (3,11). En cas de CUP, le sous-type histopathologique (variant de carcinome épidermoïde) peut également être un indicateur du site primitif.

Cette démarche intégrée permettrait d'affiner la sélection des volumes muqueux à irradier plutôt que d'avoir une irradiation systématique étendue des muqueuses, indépendamment des caractéristiques anatomiques et histopathologiques de l'adénopathie isolée.

Par exemple, un ganglion cervical de la région postérieure, au niveau IIb ou V, indique un primitif possible dans le nasopharynx, d'autant plus si l'histologie montre un carcinome peu différencié ou un carcinome lympho-épithélial, ou si le génome de Epstein-Barr Virus (EBV) est trouvé dans le ganglion. Les niveaux Ia et Ib indiquent une tumeur possible dans la cavité

buccale, en particulier si l'anatomo-pathologie de la biopsie ganglionnaire révèle un carcinome épidermoïde (CE). Par ailleurs, les ganglions parotidiens et rétro-auriculaires indiquent un carcinome épidermoïde de la parotide ou de la peau comme origine la plus probable.

La *figure 9* illustre les principales histologies en fonction des sites anatomiques de la tête et du cou.

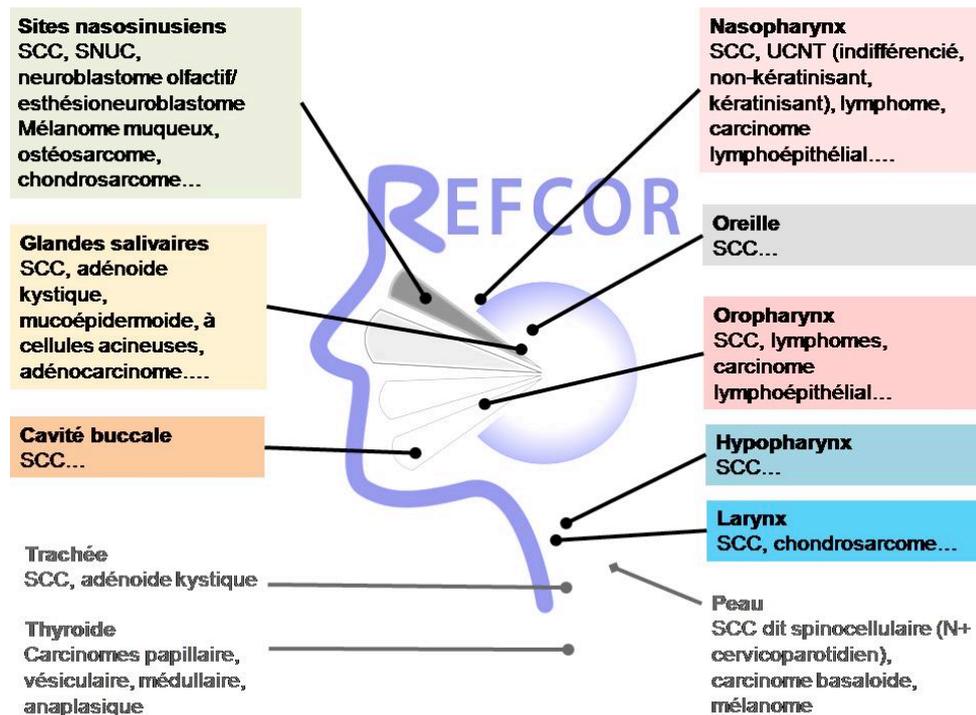


Figure 9 : Principales histopathologies en fonction des sites anatomiques de la tête et du cou (comprenant aussi bien les carcinomes épidermoïdes conventionnels que les variants des épidermoïdes), UCNT : carcinome du nasopharynx classiquement indifférencié selon l'ancienne classification OMS 3 mais avec des formes plus ou moins kératinisantes, moins volontiers associées à l'EBV chez les sujets caucasiens selon l'ancienne classification OMS 1 ou 2.

1.5 Démarche diagnostique à la recherche d'un primitif

Ces dernières années, une diminution de l'incidence des CUP cervicaux a été observée. Alors que le taux de détection avec le scanner seul était de 15 à 20% dans les années 1990, la rentabilité de la démarche diagnostique a considérablement augmenté depuis les années 2000 (37). Ceci est probablement lié à un bilan diagnostique plus exhaustif de la tumeur

primitive au moyen d'un examen clinique plus approfondi avec une panendoscopie à fibres optiques des VADS sous anesthésie générale des patients (2). Le développement de l'imagerie (TEP Scanner) et de l'anatomo-pathologie (immunohistochimie et les techniques d'hybridation) ont contribué aussi à améliorer la performance de la démarche diagnostique à la recherche du primitif devant un CUP. En cas de carcinome épidermoïde, la démarche diagnostique consiste en un examen clinique complet sous AG avec la panendoscopie des VADS, un scanner cervico-thoracique avec injection produit contraste iodé et/ou une IRM cervicofaciale avec injection de gadolinium de la tête et du cou (surtout pour détecter les primitifs de l'oropharynx et rhinopharynx) et un TEP Scanner au 18 FDG (3,38,39).

1.5.1 TEP Scanner au 18 FDG

D'abord limité par des problèmes d'accès au TEP scanner au 18 FDG, par une faible résolution et par un non-couplage aux données anatomiques (fusion du TEP 18 FDG donnant une information fonctionnelle avec un scanner donnant une information anatomique), la réalisation de cette modalité d'imagerie fonctionnelle (traduisant un hypermétabolisme tumoral ou inflammatoire en des sites potentiellement non visibles à l'examen clinique dans un contexte de CUP cervical) tend à se généraliser depuis les années 2005.

L'utilité du TEP scanner au 18 FDG pour rechercher une tumeur primitive a également été évaluée dans une méta-analyse basée sur 16 études qui comprenaient 302 patients avec des métastases ganglionnaires cervicales d'un primitif inconnu (40). Le TEP scanner a retrouvé chez 25% des patients la tumeur primitive alors qu'une panendoscopie et un scanner n'avaient pas réussi à l'identifier. Kwee et al, ont récemment publié une méta-analyse de 11 études avec 433 patients atteints de CUP avec TEP / CT (41). Le taux global de détection des tumeurs était de 37%, avec une sensibilité et une spécificité de 84%. Dans quatre de ces études, qui comprenaient seulement les patients ayant des CUP de la tête et du cou, le taux de détection de la tumeur primitive variait de 27 à 57%. Par conséquent, les recommandations les plus récentes incluent le TEP-Scanner dans le bilan diagnostique des patients CUP.

La *Figure 10* montre une image d'un scanner et d'un 18 FDG TEP scanner d'un patient présentant un ganglion niveau II d'un carcinome épidermoïde. Le scanner montre le ganglion

cervical droit mais pas le primitif : image de gauche (scanner sans injection). Image de droite 18 FDG TEP Scanner avec fixation du ganglion cervical droit ainsi que la base de langue droite correspondant au primitif après confirmation par biopsies.

Le TEP-scanner au 18 FDG doit être réalisé avant curage et biopsies, responsables de faux positifs pendant un délai de 6 semaines après le geste invasif et 12 semaines après la radiothérapie (42). Cependant, le TEP-scanner ne doit pas retarder le traitement. L'indication de TEP-scanner doit donc être posée très précocement devant la négativité de l'examen clinique à la recherche d'un primitif et si possible, avant tout geste invasif dans la sphère ORL.

Au final, certains auteurs ont suggéré que la conjonction d'un examen clinique complet, d'une panendoscopie des VADS sous anesthésie générale, d'un scanner avec injection (TDM) et d'un TEP scanner seraient en mesure de localiser la tumeur primaire dans 98,5% des cas. Considérant cette fréquence, des prélèvements histologiques en aveugle pourraient être évités (43).

Néanmoins, ces données de localisation du primitif par TEP scanner ne sont pas toujours reproduites, rentabilité de détection le plus souvent supérieure à 95%. Ceci peut justifier la poursuite d'une stratégie diagnostique avec prélèvements histologiques.

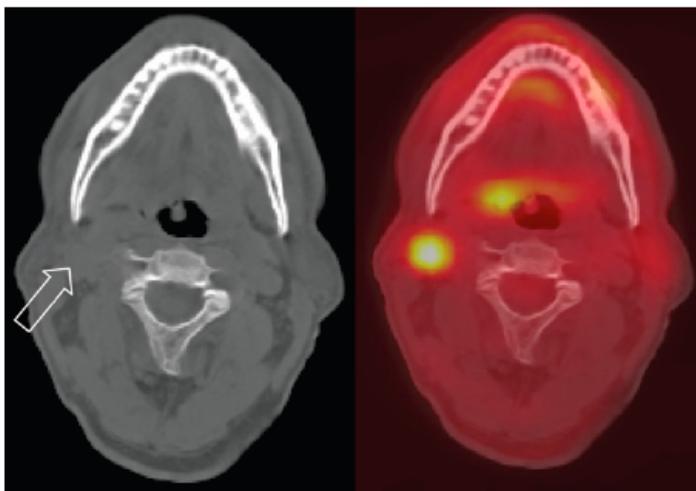


Figure 10 CT/ 18 FDG TEP d'un patient présentant un ganglion niveau II d'un carcinome épidermoïde. Le scanner montre le ganglion cervical droit mais pas le primitif. Image de gauche : scanner sans injection. Image de droite : 18 FDG TEP scanner avec fixation du ganglion cervical droit ainsi que la base de langue droite correspondant au primitif

1.5.2 Prélèvements histopathologiques systématiques à visée étiologique et diagnostique

1.5.2.1 Biopsies aléatoires muqueuses ou amygdalectomie

Les biopsies muqueuses aléatoires, anciennement systématiques dans certaines institutions, sont controversées, et, l'amygdalectomie est plus répandue (39). En effet, la plupart des cancers primitifs initialement non diagnostiqués sont finalement identifiés dans les loges amygdaliennes et la base de la langue dans 80% des cas. Dans la série des 130 patients de Mendenhall, 40% des patients (soit 56 sur 130) ont eu un primitif détecté. Les localisations étaient par ordre de fréquence : les amygdales : n= 25 (43%), la base de langue : n=23 (39%), les sinus piriformes 5 (9%), le mur pharyngé postérieur n=2 (3%) et latéral n=1 (2%), les vallécules n=1 (2%). Des biopsies aléatoires de la muqueuse d'apparence normale à partir du nasopharynx et des sinus piriformes ne semblent donc plus justifiées.

1.5.2.2 Amygdalectomie homolatérale ou bilatérale

Une amygdalectomie homolatérale chez les patients présentant du tissu lymphoïde des amygdales (à l'exclusion des patients ayant un antécédent d'amygdalectomie hors contexte carcinologique : environ 10% de la population en France, d'après une étude en 1991 et 1992, échantillon de 21 586) est justifiée. Elle donne 18% à 44,6% de taux de détection des tumeurs primaires (19,44–48). Les importants écarts observés reflètent des différences liées au recours aux techniques d'imagerie.

Les patients ayant subi une amygdalectomie bilatérale ont une probabilité plus importante que l'on découvre le site primitif dans les amygdales que des biopsies profondes (47,49).

En effet, en l'absence de lésion visible ou palpable, il a été montré qu'une amygdalectomie permet de mieux détecter une tumeur des amygdales qu'une biopsie profonde (29,5% versus 3,2%, $p = .0002$) (49).

Par ailleurs, une amygdalectomie bilatérale semble nécessaire car les taux de détection d'un primitif dans l'amygdale controlatérale dépassent 10% (50,51).

Au total, la sensibilité des techniques d'imagerie moderne (et en particulier du TEP scanner) couplées à une panendoscopie permettait d'envisager une alternative non invasive aux prélèvements histopathologiques qui ne sont pas totalement dénués de risque (52). L'étude de Perkins et al, a montré un risque d'hémorragie post-amygdalectomie de 2,4% n=212 sur 9023 patients. 22,6% (n=48) dans les 24 premières heures, et, 77,6% (n=164) en majorité entre le 4eme et 10eme jour (53). Une amygdalectomie reste la référence en cas de TEP scanner négatif ou non faite. Dans ces cas, l'amygdalectomie doit être bilatérale.

Cette amygdalectomie ne peut être considérée que comme diagnostique et non thérapeutique. Elle impose un traitement complémentaire par irradiation à une dose d'au moins 60 Gy voire 66 Gy en cas de tumeur dans l'amygdale (54).

2 Démarche thérapeutique

La séquence de traitement n'est pas consensuelle. En effet, une cervicotomie exploratrice première avec curage ganglionnaire est fréquente en France. La discussion porte alors sur la réalisation d'une irradiation adjuvante (55).

Une radiothérapie première, éventuellement potentialisée par chimiothérapie selon le stade ganglionnaire, suivie de curage en cas de reliquat clinique, ou de fixation au TEP scanner, est plus rarement pratiquée. Elle est indiquée lorsque la taille du ganglion et/ou l'état général du patient ne permettent pas un geste chirurgical. La biopsie chirurgicale du ganglion ou biopsie à l'aiguille ne sont qu'exceptionnellement faits dans le but de confirmer le diagnostic avant de débiter un traitement. La mise en route d'un traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie sur le seul argument d'une cytoponction est déconseillée du fait des difficultés d'interprétation et du risque de faux positif sur la cytoponction (56).

2.1 Chirurgie ganglionnaire

Devant une adénopathie (mode de révélation de $\geq 90\%$ des CUP), le bilan diagnostique et étiologique nécessite une confirmation cytologique et/ou histopathologique. Une cytoponction à l'aiguille fine (FNAB) peut être réalisée sous contrôle clinique en cas d'adénopathie palpable inextirpable, ou sous contrôle échographique devant une adénopathie cervicale sans cause évidente. Le trocart (aiguille de gros calibre) est à éviter car il occasionne un risque majeur d'essaimer des cellules tumorales. La sensibilité et la

spécificité d'une cytoponction sont de l'ordre de 90% pour des équipes entraînées. Cependant, elle (FNAB) ne peut suffire pour le diagnostic définitif d'un envahissement ganglionnaire sans primitif retrouvé. En cas de métastase kystique, le taux de faux négatifs peut dépasser 40%, et, il convient de ponctionner sous échographie la paroi ganglionnaire solide de 2mm pour augmenter les performances de cet examen (3). A visée diagnostique, une cervicotomie avec adénectomie ou curage diagnostique avec analyse anatomo-pathologie est nécessaire et est préférable. Une biopsie ganglionnaire ne saurait être recommandée.

Le curage ganglionnaire correspond à l'exérèse en monobloc de l'ensemble du tissu celluloganglionnaire cervical intéressant tout ou une partie des niveaux ganglionnaires. Il s'agit d'une dissection carcinologique d'exérèse des nœuds et des voies lymphatiques et du tissu celluloadipeux. La première description de cette technique opératoire a été décrite par Crile en 1906. Les travaux de Robbins et Ferlito ont permis d'établir une classification consensuelle sur la dénomination des curages ganglionnaires cervicaux (57). Le geste chirurgical est adapté selon la topographie tumorale :

- unilatéral pour les primitifs bien latéralisés
- bilatéral pour les autres cas (larynx supra et infra-glottiques, 1/3 antérieur de la langue mobile, 2/3 antérieur du plancher buccal, base de langue, voile du palais)

Les curages complets niveaux I à V :

- Un curage radical complet (ancienne nomenclature radical traditionnel) avec sacrifice de la veine jugulaire interne, du muscle sterno-cléido-mastoïdien (SCM) et du nerf XI, est indiqué en cas de ganglions palpables supérieurs à 2,5 cm de diamètre, et en cas de rupture capsulaire en anatomo-pathologie. Ce curage est indiqué dans les cN3. En cas d'inextirpabilité, une radio-chimiothérapie sera proposée.
- Un curage total étendu (curage élargi à la peau, à la parotide, ou à d'autres structures nerveuses, vasculaires ou musculaires)
- Un curage radical modifié, anciennement appelé fonctionnel (niveaux I à V, préservant la veine jugulaire interne, le muscle SCM et/ou le nerf XI), est indiqué en cas de ganglions inférieurs à 2,5 cm. Ce curage est indiqué dans les cN1 et cN2. On

distingue le type I : conservateur du nerf XI, le type II conservateur du SCM et du XI, et, le type III : Conservateur du SCM, du nerf VII et du nerf XI.

Les curages sélectifs (évidement d'un ou plusieurs niveaux) sont indiqués pour les cous sans adénopathie clinique et à l'imagerie (cN0). Parmi les plus fréquents, on décrit :

- Le curage sus-omo-hyoïdien (triangle supérieur) : indication T1-2N0 cavité buccale et oropharynx
- Le curage antérolatéral II, III, IV, V
- Le curage postérolatéral (V +/-ganglions occipitaux)
- Selon le primitif :
 - cavité orale : niveaux I, II, III
 - hypopharynx et larynx : niveaux II, III, IV
 - oropharynx : II, III, +/- I et IV

Le type de curage est fonction : du stade initial, cTNM, du niveau ganglionnaire, de l'interprétation du scanner cervical et de la découverte per-opératoire (des rapports entre les ganglions, les vaisseaux du cou et du muscle SCM). En cas de traitement par radiothérapie ou radio-chimiothérapie première, l'étendue du curage ganglionnaire de rattrapage dépend de la réponse thérapeutique au traitement. En cas de curage premier, il n'est plus recommandé de pratiquer un curage radical systématique. Il sera fonction de la localisation du ganglion, et des rapports par rapport aux vaisseaux du cou et du muscle SCM (analyse à l'imagerie et découverte per-opératoire). Un curage conservateur ou radical modifié, homolatéral, plutôt que radical est souvent préconisé après confirmation histopathologique (analyse extemporanée de l'adénectomie première). En cas de traitement non chirurgical premier, un scanner, TEP scanner, endoscopie des VADS avec tonsillectomie homolatérale (ou bilatérale pour certaines équipes) et une cytoponction à l'aiguille fine (FNAB) sont réalisés. En cas de doute sur le diagnostique, idéalement une adénectomie avec examen anatomopathologique, est nécessaire afin de confirmer le diagnostic.

En ce qui concerne le traitement des reliquats ganglionnaires persistants après une radiothérapie première, le curage ganglionnaire est alors orienté par l'imagerie post-irradiation (58). Il n'y a pas de recommandation sur l'étendue du curage mais il est habituel de faire un curage radical modifié. Des études sont en cours afin de déterminer si l'absence de fixation au TEP permet de surseoir à un geste chirurgical notamment pour les stades N2-3 initiaux.

Les recommandations thérapeutiques en cas de CUP sont extrêmement variables en fonction des institutions et du contexte clinique : chirurgie seule (7), radiothérapie localisée à un territoire (59,60) ou irradiation prophylactique étendue de tous les sites tumoraux potentiels des muqueuses ainsi que les deux côtés du cou, avec ou sans chimiothérapie concomitante (13,61,62). Cette variabilité semble également correspondre aux pratiques en France. Elle sera évaluée dans la partie résultats et discussion.

Le *tableau 2* illustre les différentes études portant sur le nombre de patients, le statut N, le traitement, le contrôle de la région cervicale, l'apparition d'un primitif des VADS et la survie globale.

<i>Séries</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Statut TNM N2/N3 (%)</i>	<i>Traitement</i>	<i>Contrôle de la région cervicale</i>	<i>Apparition d'un primitif des VADS</i>	<i>Survie globale</i>
Jesse 1973 (63)	184	45/38 75/36 55/31	Chirurgie RT Chirurgie + RT	76% 79% 86%	20% 6% 16%	Tous les patients, 53%
Dunst 1988 (64)	32	–	Chirurgie+RT ou RT	64%	6%	52% à 5 ans
De Braud 1989 (65)	41	39/56	Chirurgie et/ou RT, CT-RT pour 16 patients	-	-	Survie Mediane 24 mois
Glynne-Jones 1990 (59)	58	26/15	RT ou chirurgie+RT	69%	9%	40% à 5 ans
Wang 1990 (66)	157	–	Chirurgie ou RT ou Chirurgie+RT		16%	55% à 5 ans
Marcial-Vega 1990 (67)	72	54/20	RT ou Chirurgie+RT		12%	45% à 5 ans
Harper 1990 (68)	69		RT ou Chirurgie+RT	74%	12%	48% à 5 ans
Maulard 1992 (69)	113	40/19	Chirurgie+RT	86%	7%	38% à 5 ans
Coster 1992 (7)	24	37/4	Chirurgie	67%	4%	66% à 5 ans
Oen 1995 (70)	66	–	Chirurgie ou RT ou chirurgie+RT CT-RT 17%	–	6%	31% à 5 ans
Sinnathamby 1997 (71)	69	52/35	Chirurgie ou RT ou chirurgie +RT	36	13%	68 %

Kirschner 1997 (35)	64	–	Chirurgie ou RT	68	14%	39% à 5 ans
Reddy 1997 (62)	52	71/29	RT ou Chirurgie +RT		19%	51% à 5 ans
Colletier 1998 (61)	136	78/13	Chirurgie + RT CT-RT 1%	84% at 5 years (y) (ECE+) 100% à 5 y	8%	60% à 5 ans 41% à 10 ans
Fernandez 1998 (72)	67	–	Chirurgie ou RT ou Chirurgie +RT	66% at 5 y	13% at 5 y	22%
Grau 2000 (2)	277	49/34	Chirurgie et/ou RT		20% 55/277	36% à 5 ans
Friesland 2001 (73)	51	55/30	RT ou Chirurgie +RT		12%	41% à 5 ans
Argiris 2003 (74)	25	76/24	CT-RT or Chirurgie + CT-RT CT-RT 100%		0	87% à 5 ans
Issing 2003 (11)	167	–	Chirurgie + RT ou RT CT-RT 5%	–	21.7%	42.7% à 5 ans
Christiansen 2005 (75)	28	18/71	Chirurgie +RT ou RTCT-RT 29,6%	72,7%	0	83,9% à 3 ans
Klem 2008 (76)	21	43/14	Chirurgie +RT ou RT CT-RT 66%	90% at 2 y	0	85% à 2 ans
Madani 2008 (77)	41	61/24	Chirurgie +RT CT-RT 13%	-	5% (2/41)	76,3% à 2 ans pour RCMI 61,1% à 2 ans pour RT3D
Lu 2009 (78)	18	94/6	Chirurgie+RT ou RT CT-RT 6/18	-	5,5% (1/18)	74,2% à 2 ans
Frank 2010 (79)	52	77/8	Chirurgie+RT ou RT CT-RT 27%	-	2% (1/52)	81% à 5 ans
Sher 2011 (80)	24	84/8	Surgery+RT ou RT CT-RT 22/24	100% à 2 ans	0	92% à 2 ans
Chen 2011 (81)	51	71/12	Chirurgie+RT ou RT CT-RT 54%	89% à 2 ans	4% (2/51)	86% à 2 ans
Shoushtari 2011 (82)	27	63/22 ,2	Chirurgie+RT CT-RT 30%	88,5% à 5 ans	0	70,9% à 5 ans
Lou 2013 (83)	125	-	chirurgie+RT chirurgie+CT	-	21,6%	66,2% à 5 ans

Légendes: RT : Radiothérapie, CT : chimiothérapie, ECE : extension extracapsulaire

Tableau 2 : comparatif des différentes études sur le nombre de patients, le statut N, le traitement, le contrôle de la région cervicale, l'apparition d'un primitif des VADS et la survie globale

2.2 Radiothérapie

2.2.1 Irradiation ganglionnaire

Les stades cN1 ou pN1 sans rupture capsulaire peuvent être traités par modalité thérapeutique unique (curage sélectif ou irradiation). Une irradiation adjuvante ne semble pas apporter de bénéfice par rapport à un curage seul en termes de contrôle ganglionnaire et muqueux, ni par rapport à la survie globale (84,85). Pour ces patients, une radiothérapie

de rattrapage peut être envisagée en cas de récurrence ganglionnaire (7). Cependant, les séries permettant de proposer cette stratégie comportent moins de 20 patients. La présence de nécrose, la notion d'engainements péri-nerveux (sur la pièce de curage) ou autres critères histopronostiques défavorables, peuvent faire discuter un traitement complémentaire.

En cas d'adénopathie de stade N2a (> 3 cm de diamètre), les données sont controversées. La série de Iganej et al, rapportait un taux de contrôle tumoral de seulement 81% après curage ganglionnaire pour une population de CUP pN1 ou pN2a sans rupture capsulaire versus 89% après traitement combiné. Le traitement optimal et en particulier le rapport bénéfice risque d'une irradiation post-curage (volumes cibles ganglionnaires et muqueux à définir) dans cette situation reste à définir au cas par cas.

Plusieurs études rétrospectives de patients traités pour CUP avec ou sans curage ganglionnaire cervical suggèrent que les rechutes cervicales sont plus fréquentes que l'émergence d'un primitif muqueux de la tête et du cou (tableau 3) (2,61,71,72). Le contrôle ganglionnaire varie entre 67% et 100%. La survie à cinq ans varie entre 41% et 79% après curage étendu suivi de radiothérapie (soit limitée au site ganglionnaire atteint et à l'axe muqueux, soit de radiothérapie ganglionnaire bilatérale et de radiothérapie de l'axe muqueux (86,87). Pour des stades avancés (N2b-N3), un traitement combiné radiothérapie-chirurgie est supérieur à un traitement chirurgical ou, à une radiothérapie seule, mais la séquence optimale n'est pas consensuelle (88). Pour ces stades, et, en cas de rupture capsulaire, une irradiation ganglionnaire est quasi systématique en adjuvant au moins sur le site ganglionnaire opéré. En revanche, la latéralisation des volumes ganglionnaires est discutée et les volumes cibles muqueux sont très variables selon les institutions et les situations cliniques.

La *Figure 11* montre le CTV ganglionnaire unilatéral ou bilatéral selon le stade, l'extension extra-capsulaire et le site ganglionnaire.

CTV N sur stade N et site N

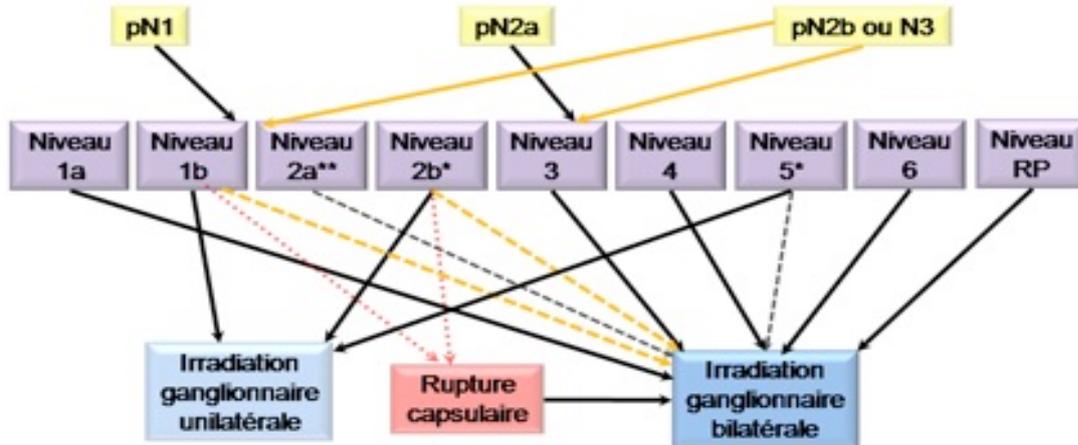


Figure 11 : CTV ganglionnaire unilatéral ou bilatéral selon le stade, l'extension extracapsulaire et le site ganglionnaire

2.2.1.1 Irradiation unilatérale versus bilatérale

Les études rétrospectives des patients avec ou sans curage ganglionnaire cervical suggèrent que les rechutes cervicales sont plus fréquentes que l'émergence de primitif au niveau des muqueuses cervicofaciales (tableau 2) (2,61,71,72).

L'unique étude randomisée proposée récemment par l'EORTC et le GORTEC qui a testé si la durée de vie sans maladie (DFS, Disease Free Survival) obtenue par une irradiation cervicale homolatérale pouvait être équivalente à celle obtenue par une irradiation plus étendue, comprenant la muqueuse et les ganglions cervicaux bilatéraux, a été fermée prématurément faute d'inclusions (V Gregoire ClinicalTrials.gov NCT00047125).

Une revue de la littérature suggère un meilleur contrôle loco-régional après résection ganglionnaire et irradiation cervicale bilatérale par rapport à une irradiation homolatérale. Par conséquent, aucune conclusion définitive ne peut être tirée à ce sujet.

Le manque d'études comparatives rend difficile l'obtention d'une stratégie optimale d'irradiation. Les données de la littérature suggèrent que les patients, ayant un curage ganglionnaire cervical et une radiothérapie bilatérale du cou et de l'axe du pharynx, ont une

probabilité plus élevée de contrôle locorégional. Ils présentent une augmentation de la survie par rapport aux patients ayant un curage ganglionnaire cervical suivie d'une irradiation homolatérale ou d'une radiothérapie seule (6). Jereczek-Fossa et al, ont fait une revue de la littérature des données publiées sur le pronostic des patients atteints de ganglions cervicaux de carcinome épidermoïde de primitif inconnu (87). Ces patients avaient bénéficié d'une chirurgie avec des marges de résection saine, suivie d'une radiothérapie bilatérale du cou et des muqueuses ORL, sans retard de prise en charge (pas plus de 6 semaines entre la chirurgie et la radiothérapie) étaient prédictif d'un meilleur taux de survie (89,90). Deux articles récents, ont mis en évidence les éléments pronostiques suivants : l'irradiation bilatérale cervicale et des muqueuses ORL, le statut ganglionnaire diagnostiqué précocement, l'absence d'extension extra-capsulaire et le traitement curatif (chirurgie et / ou irradiation) (91,92). Cependant, des études rétrospectives monocentriques suggèrent que l'irradiation des ganglions cervicaux homolatéraux n'est pas associée à une survie globale réduite, à une survie sans maladie plus courte (DFS) et à une émergence plus fréquente des primitifs au niveau des muqueuses ORL. Les données de ces études sur les métastases à distance ne sont pas disponibles.

Weir et al ont comparé les résultats de 85 patients traités par radiothérapie localisée sur les territoires ganglionnaires cervicaux initialement atteints par rapport à 59 patients traités par radiothérapie au niveau ganglionnaire et des éventuels sites primitifs principaux de la tête et du cou. Il n'y avait aucune différence pour la survie à cinq ans entre les deux groupes de traitement. Cependant, le groupe traité par irradiation cervicale unilatérale seule comportait plus d'échecs locaux (60).

Dans la série de Grau et al, 26 patients ont reçu une irradiation du cou homolatéral seulement et 277 patients ont reçu une irradiation bilatérale élective du cou et des muqueuses (2). Dans les analyses multivariées, il n'y avait pas de différence significative du taux d'émergence de primitifs des muqueuses, de récurrence ganglionnaire, de survie spécifique de la maladie ou de survie globale entre les deux groupes. Cependant, les patients traités par irradiation cervicale unilatérale avaient un risque relatif accru de 1,9 ($p = 0,05$) de rechutes sus-claviculaires comparé à ceux recevant une irradiation bilatérale.

Ligey et al ont retrouvé des taux de survie globale similaires à 5 ans après irradiation unilatérale ou bilatérale post-opératoire (22% et 23%, respectivement) dans un groupe de 95 patients (59 patients traités par irradiation unilatérale et 36 par une irradiation bilatérale). La rechute ganglionnaire était de 34% après irradiation cervicale unilatérale et 25% après irradiation bilatérale, sans différence significative. Un primitif occulte survenait chez 12% après l'irradiation cervicale unilatérale seule et 6%, après l'irradiation cervicale bilatérale et des muqueuses (13). Compte tenu de la morbidité induite par l'irradiation cervicale ganglionnaire bilatérale et les sites putatifs des muqueuses, il semble prudent de déterminer si cette dernière approche pourrait être réservée à des patients sélectionnés sur la base des critères de stade et niveau ganglionnaire, de statut HPV/EBV et sous type histologique.

Les données, sur séries rétrospectives montrent qu'une irradiation homolatérale est réalisée dans certains instituts. Cependant, une irradiation unilatérale n'est pas appropriée pour des patients présentant des métastases ganglionnaires bilatérales. L'unilatéralité doit être très prudemment mesurée dans le cas d'une invasion massive unilatérale (nombre et territoires des métastases ganglionnaires) ou si le grade histopathologique est défavorable.

Le *tableau 3* illustre les résultats des études portant sur la radiothérapie unilatérale versus bilatéral (6).

Médiane	Irradiation ganglionnaire unilatérale	Irradiation ganglionnaire bilatérale
	Glynne-Jones, 1990 (59)	Marcial-Vega, 1990 (67)
	Marcial-Vega, 1990 (67)	Harper, 1990 (68)
	Weir, 1995 (60)	Lefebvre, 1990 (93)
	Reddy, 1997 (62)	Maulard, 1992 (69)
	Sinnathamby, 1997 (71)	Davidson, 1994 (94)
	Grau, 2000 (2)	Reddy, 1997 (62)
		Colletier, 1998 (61)
		Strojan, 1998 (10)
		Medini, 1998 (95)
		Grau, 2000 (2)
Médiane du taux de primitif métachrones des muqueuses ORL	8% (5–44)	9.5% (2–13)
Médiane du taux de récurrence au niveau du cou	51.5% (31–63)	19% (8–49)
Médiane du taux de métastases à distance	38%	19% (11–23)
Médiane de la survie globale à 5 ans	36.5% (22–41)	50% (34–63)

Tableau 3 : Résultats des études sur la radiothérapie unilatérale versus bilatérale (6).

Il ressort de la revue de la littérature de Nieder qu'une irradiation bilatérale améliore le contrôle ganglionnaire et semble diminuer l'émergence de primitif métachrone par rapport à une irradiation unilatérale.

Cependant, le bénéfice sur le contrôle locorégional ne se traduit pas en gain de survie. La réalisation de traitements de rattrapage est probablement une des explications à cette absence de gain en survie par une irradiation étendue. Il faudra attendre des études ultérieures afin de le démontrer.

En pratique, une irradiation unilatérale semble pouvoir être discutée pour certains niveaux ganglionnaires et stades mais elle ne semble pas appropriée pour des patients présentant des métastases ganglionnaires bilatérales ni pour des niveaux ou éléments additionnels (HPV, EBV, variant) suggérant un primitif de drainage bilatéral. L'unilatéralité doit être très prudemment mesurée dans le cas d'une invasion massive unilatérale (nombre et territoires des métastases ganglionnaires) ou ceux ayant un grade histopathologique défavorable.

Il n'existe malheureusement pas de données permettant de comparer les rapports bénéfice/risque à ce jour.

2.2.1.2 Volumes cibles ganglionnaires

Dans le cas d'adénopathies multiples dans plusieurs niveaux ganglionnaires, une réduction des volumes muqueux irradiés peut être plus difficile à argumenter.

Le *tableau 4* illustre une proposition de volumes cibles ganglionnaires (ci-dessous indiquée sur la base de l'argumentaire précédemment développé).

La *figure 12* montre une proposition de l'unilatéralité ou bilatéralité des volumes cibles ganglionnaires selon le niveau ganglionnaire, le stade ganglionnaire, le statut HPV/EBV et histopathologie.

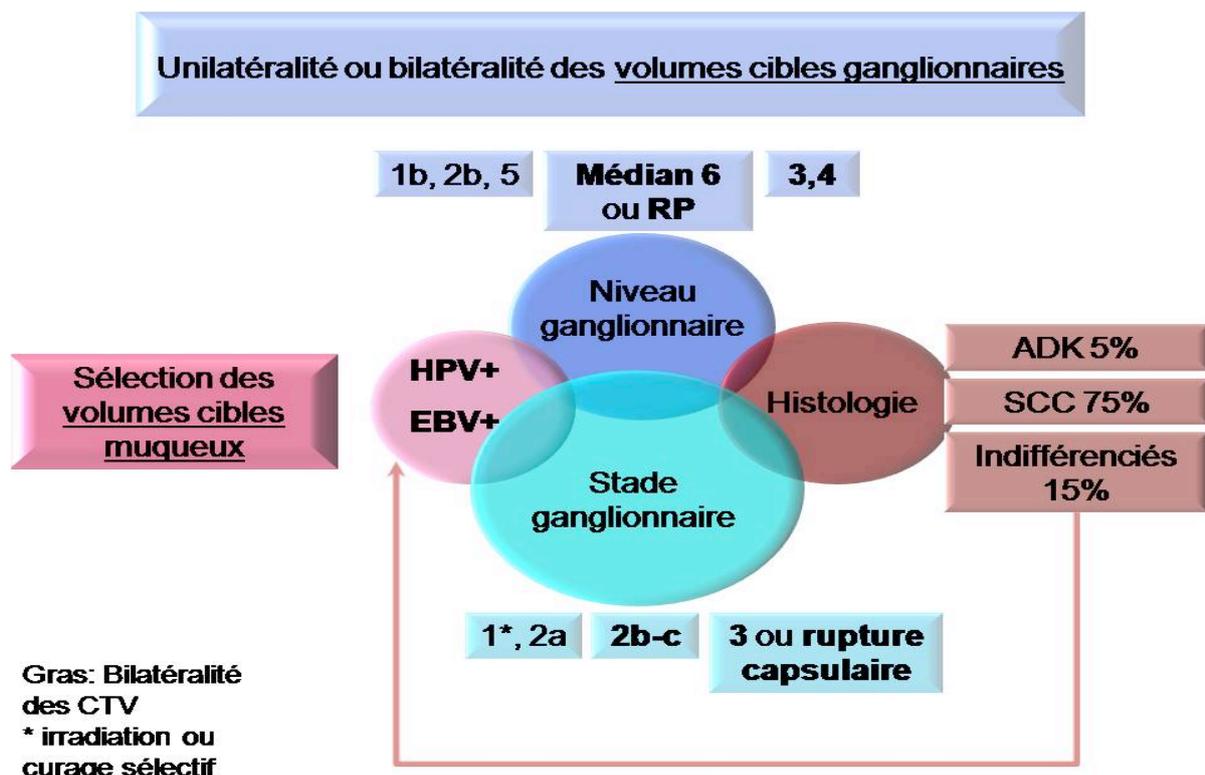


Figure 12 : Unilatéralité ou bilatéralité des volumes cibles ganglionnaires

	N1	N2a	N2b	N2c	N3
Niveau Ia	B I-III	B I-III	B I-V	B I-V	B I-V
Niveau Ib	U I-III	U I-III	B I-V	B I-V	B I-V
Niveau IIa	U I-IV	<u>B I-IV</u>	B I-V +RP	B I-V +RP	B I-V +RP
Niveau IIb	B II-V	B II-V	B II-V	B II-V	B II-V
Niveau III	<u>B II-IV</u>	<u>B II-IV</u>	B II-V	B II-V +VI	B II-V +VI
Niveau IV*	B II-V	B II-V	B II-V	B II-V	B II-V
Niveau V	U II-V	U II-V	B II-V	B II-V	B II-V

Tableau 4 : CTV N selon stade TNM et le niveau ganglionnaire (N), avec une irradiation soit Unilatéral (U) soit Bilatéral (B)

2.2.2 Irradiation muqueuse

2.2.2.1 Toxicités et techniques d'irradiation bidimensionnelle, tridimensionnelle et conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI)

En radiothérapie, on distingue les toxicités aiguës et tardives. En cas de métastases cervicales ganglionnaires, les effets secondaires se concentrent en zones irradiées au niveau des muqueuses et au niveau cervicale. Ainsi, les toxicités aiguës (jusqu'à 6 mois après la fin de la radiothérapie) observées sont cutanées et muqueuses. La mucite buccale et pharyngée se manifeste sous la forme d'un érythème associé à des ulcérations et des fausses membranes, responsables de douleurs et d'une odynophagie/aphagie. La radio-épidermite se manifeste par un érythème associé à une desquamation. Ces séquelles guérissent dans le mois suivant la radiothérapie. Tandis que les toxicités tardives (6 mois et jusqu'à plus de trente ans après) entraînent des remaniements tissulaires profonds responsables de séquelles potentiellement invalidantes. Elles se manifestent à des degrés divers sous la forme d'une atteinte cutanée (atrophie, troubles de la pigmentation, télangiectasies), d'une

fibrose cervicale, d'un trismus, d'une atrophie musculaire cervico-thoracique, d'une xérostomie, d'une ostéonécrose, ou de troubles endocriniens (hypothyroïdie). Une dysfonction pharyngolaryngée chronique en cas d'irradiation laryngée peut s'observer et provoquer des troubles de la déglutition avec risque de fausses routes, et d'oedème ou fibrose laryngée responsable de dyspnée (96).

La radiothérapie bidimensionnelle est une planification par rapport à la profondeur de la lésion dans deux plans sagittal et coronal (installation géométrique à l'aide d'un simulateur et de l'imagerie orthogonale) alors que la radiothérapie tridimensionnelle est basée sur les données d'imagerie par scanner (reconstruction des organes dans les trois plans de l'espace). Ces toxicités ont amené à réduire les champs d'irradiation des muqueuses (étendues du nasopharynx au larynx inclus) et de la région cervicale. Ainsi, La technique d'irradiation tridimensionnelle proposée par Mendenhall et al, comportait des champs latéraux opposés étendu du nasopharynx en haut (mi sphénoïde) au cartilage thyroïde et un champ antérieur des aires sus claviculaires avec une brique médiane cachant le larynx et hypopharynx. Cette technique ne permettait pas une épargne des glandes salivaires (39). Par conséquent, plusieurs institutions ont ensuite utilisé la radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI) dans cette indication en gardant la logique d'épargne laryngée pour préserver la fonction de déglutition et éviter des sténoses œsophagiennes (78).

L'équipe du MD Anderson Cancer Center a rapporté des taux de non émergence d'un primitif muqueux, de contrôle ganglionnaire et de survie à 5 ans par RCMI respectivement de 98%, 94% et 89% (79). Il faut pour ces études un recul d'au moins cinq ans pour pouvoir réellement observer l'émergence d'un primitif. Il ressort que par rapport à une irradiation bi ou tri dimensionnelle, la RCMI donne des résultats identiques en termes de toxicités aiguës (moins de six mois). Cependant les toxicités tardives (plus de six mois) comme le taux de xérostomie, mais aussi de dysphagie et de fibrose peuvent être diminuées ce qui améliore la qualité de vie des patients (97). Le contrôle local est étroitement dépendant de la définition des volumes cibles. Des volumes muqueux inutilement grands doivent être proscrits même par RCMI au risque de ne pas pouvoir réaliser une épargne des organes à risque et de préserver la qualité de vie à long terme.

Les bénéfices attendus d'une irradiation en RCMI sont une meilleure épargne des organes à risque (OAR) réduisant les volumes de tissus sains irradiés (parotide, plexus brachial, moelle, mandibule, articulation temporo-mandibulaire), et, une amélioration de la qualité de vie grâce à l'épargne des parotides. La xérostomie peut être évitée mais la technique d'irradiation n'influence pas la définition des volumes cibles ganglionnaires et muqueux (78).

Ligey et al, ont montré un meilleur taux de contrôle locorégional avec la radiothérapie tridimensionnelle ou RCMI par rapport au rayonnement bidimensionnelle chez 95 patients traités entre 1990 et 2007 (40% vs 78%, $p = 0,026$) (13). Néanmoins, il peut y avoir un biais de sélection dans ces études rétrospectives: la plupart des patients qui ont reçu une radiothérapie bidimensionnelle ont été traités il y a plus de 20 ans, lorsque les procédures de diagnostic étaient moins sophistiquées et que des métastases à distance ont pu ne pas être détectées. Compte tenu de la supériorité de la RCMI pour la couverture du volume cible en dosimétrie et de l'épargne des organes à risque, celle-ci peut être bénéfique pour les patients ayant des CUP cervicaux, surtout si l'irradiation des muqueuses et du cou controlatéral est prescrite. Seulement deux études ont comparé la radiothérapie tridimensionnelle et la RCMI : il n'y avait pas de différence significative de la survie globale et du contrôle loco-régional entre les deux techniques d'irradiation (77,81).

Deux études montrent une amélioration avec la RCMI par rapport à l'irradiation bidimensionnelle et tridimensionnelle, en particulier sur l'épargne de dose de la glande parotide controlatérale et des structures de l'oreille interne et moyenne homolatérale (81). Pour les patients traités par radiothérapie tridimensionnelle et RCMI, l'incidence de la xérostomie tardive grave est de 58% par rapport à 11%. La toxicité oesophagienne grade 3 (alimentation liquide) est de 42% contre 17%, de 42 % contre 11% (6 mois après le traitement) et de 33% contre 0% (1 an après le traitement). Pour l'ensemble des toxicités grade 3 tardives, l'incidence est de 63% contre 29%, respectivement pour la radiothérapie tridimensionnelle par rapport à la RCMI (81). En outre, dans l'étude comparative de Madani et al, entre les deux techniques de radiothérapie (RT3D et RCMI), aucune différence de toxicité aiguë des muqueuses de grade 3 n'a été observée. Cependant, il existait des différences significatives (RT3D vs RCMI) au niveau de l'incidence de la xérostomie grade 3 (53,4% vs 11,8%), de la dysphagie (26,7% vs 0 %) et de la fibrose cutanée (26,7% vs 0%) à 6 mois post-traitement (77).

2.2.2.2 Volumes cibles muqueux

Cette question est très peu abordée dans la littérature récente. L'irradiation muqueuse inclut habituellement les volumes muqueux étendus du nasopharynx au larynx et comprend ainsi l'oropharynx. L'irradiation de la cavité buccale n'est habituellement pas mentionnée et il est donc difficile d'en préciser les indications à travers la littérature. Cependant, il est à noter que la radiothérapie post opératoire dans la cavité buccale n'est indiquée le plus souvent qu'en cas de tumeur primitive localement avancé ou de résections chirurgicales non saines ou d'atteinte ganglionnaire avec plus ou moins une extension extra-capsulaire (98). Les patients bénéficiant d'une radiothérapie adjuvante de la cavité buccale présente une toxicité importante réduisant leur qualité de vie globale. Elle augmente significativement le taux de xérostomie et de fatigue 6 mois post traitement comparativement aux patients traités par chirurgie seule. L'avantage en terme de gain de survie doit être balancé par rapport à cette toxicité (99). Les sinus et les aires concernées par les glandes salivaires ne sont pas irradiés. La morbidité d'une irradiation pan-muqueuse pharyngée est élevée avec plus de 50% de mucite de grade 3 aiguë.

Compte tenu du fait que la majorité des primitifs inconnus sont issus de sites oropharyngés, certaines institutions ont opté, dès les années 1990, pour une exclusion du larynx et de l'hypopharynx des volumes irradiés (39,78).

Les carcinomes épidermoïdes mentionnés sans autre précision dans les études CUP ont une histoire naturelle potentiellement différente selon qu'il s'agit d'un carcinome épidermoïde conventionnel ou d'un variant de carcinome épidermoïde (comprenant les basaloïdes, les sarcomatoïdes autrement nommés à cellules fusiformes...). Or ces variants ont des sites d'origine variable. La caractérisation d'un de ses sous types a donc potentiellement des implications thérapeutiques.

La *figure 13* visualise l'origine des variants de cancers épidermoïdes selon le REFCOR, et, pose la question d'une épargne de certains volumes muqueux (36).

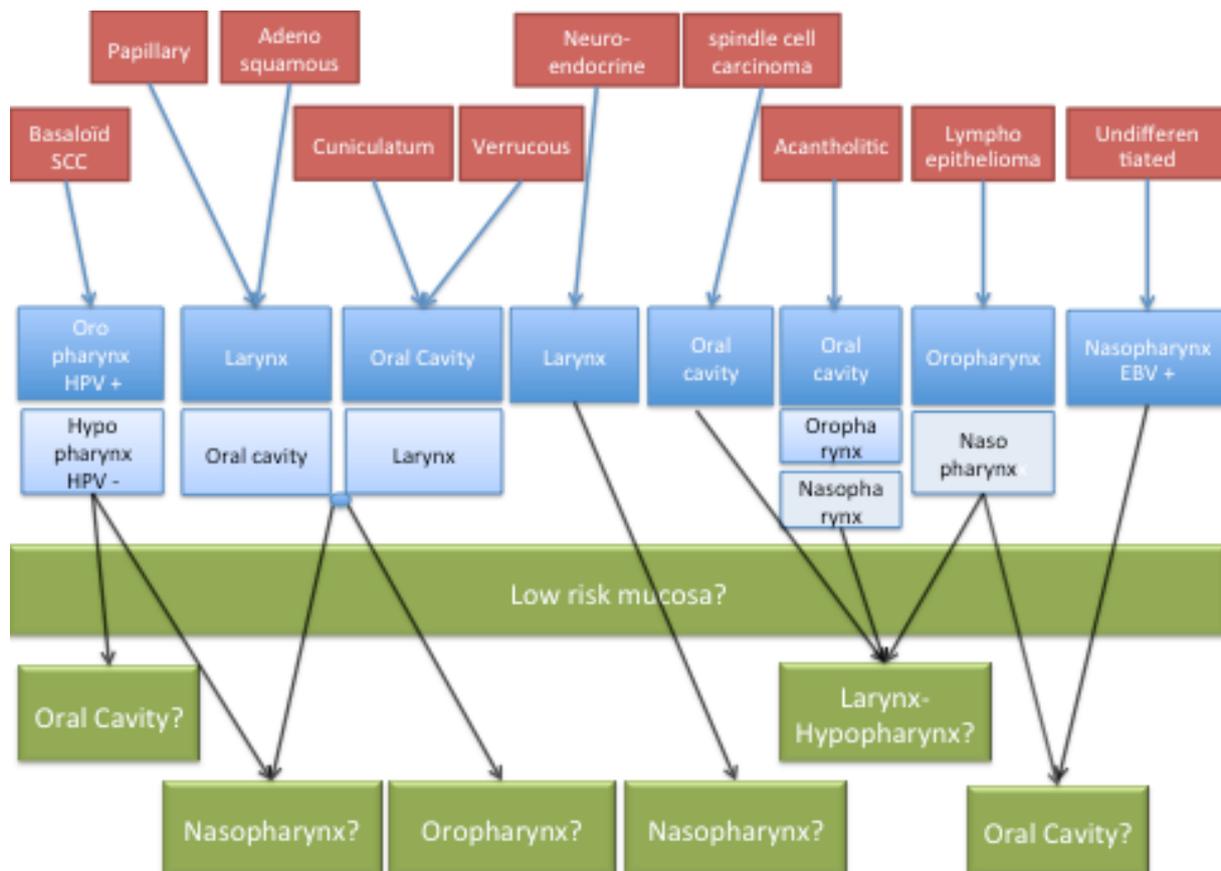


Figure 13 : Variants histologiques des carcinomes épidermoïdes selon REFCOR, et site primitif supposé et pose la question d'une épargne de certains volumes muqueux

Deux exemples de contoutage par RCMI :

Dans l'étude de Villeneuve et al, étaient utilisés pour l'irradiation des photons de 6 MV, 5 fois par semaine. Le CTV 1 (haut risque/ganglion avec une marge de 5mm) recevait une dose de 70 Gy en 33 fractions. Le CTV 2 (niveaux ganglionnaires adjacents homolatéral) recevait la dose de 59,4 Gy en 33 fractions. Le CTV 3 (niveaux ganglionnaires à bas risque : Ib à V et les muqueuses pharyngées homolatéral nasopharynx, homolatéral oropharynx, homolatéral hypopharynx et partie supérieure du larynx) recevait la dose de 50,4 Gy en 28 fractions. Deux phases de traitement : 1,8 à 2,12 Gy par séance. En cas d'irradiation post-opératoire le CTV1 (lit opératoire et niveaux ganglionnaires adjacents) recevait la dose de 60 à 66 Gy en fonction des marges de résection. Le CTV 2 (au niveau cervical bilatéral et au niveau de l'axe pharyngé) recevait la dose de 50 Gy. les marges du PTV (Planning target Volume) étaient de 3-5 mm. La contrainte de dose pour les parotides : ≥ 20 cm³ volume combiné des deux

parotides recevait une dose inférieure à 20 Gy ou $\geq 50\%$ d'une glande recevait une dose inférieure à 30 Gy (100).

Les Figures 14 et 15 montrent des exemples d'Histogramme Dose Volume (HDV) pour un patient traité par RCMI avec chimiothérapie concomitante (ganglion en place) et un patient traité par RCMI en post opératoire. Le « Gross tumoral volume » (GTV) correspondait aux ganglions métastatiques macroscopiques. Le CTV1 était défini par le GTV avec 5 mm de marge. Pour les patients post-opératoires, le CTV1 correspondait au lit de la tumeur ganglionnaire métastatique déterminé par les images préopératoires, les images postopératoires et l'examen clinique. Le CTV2 était le volume microscopique à haut risque et le nasopharynx, oropharynx et les ganglions rétropharyngés. Le CTV3 était le volume intermédiaire des ganglions lymphatiques cervicaux en excluant le CTV1. Les PTV1, PTV2, et PTV3 correspondaient aux CTVs avec une marge de 5 à 8 mm. Pour les post-opératoires à haut risque en RCMI (extension extra-capsulaire, multiples ganglions, ganglions de grosse taille ou atteinte des deux côté du cou) la prescription de la dose était respectivement pour PTV1, PTV2, et PTV3 : 64–66, 60–64 et 50–54 Gy. Pour les post-opératoires à risque intermédiaire la dose prescrite était pour PTV1, PTV2, et PTV3 de 60, 60 et 50–54 Gy respectivement. En cas irradiation par RCMI sans chirurgie, la dose prescrite pour PTV1, PTV2, and PTV3 était respectivement de 70, 60–64, et 50–56 Gy (78).

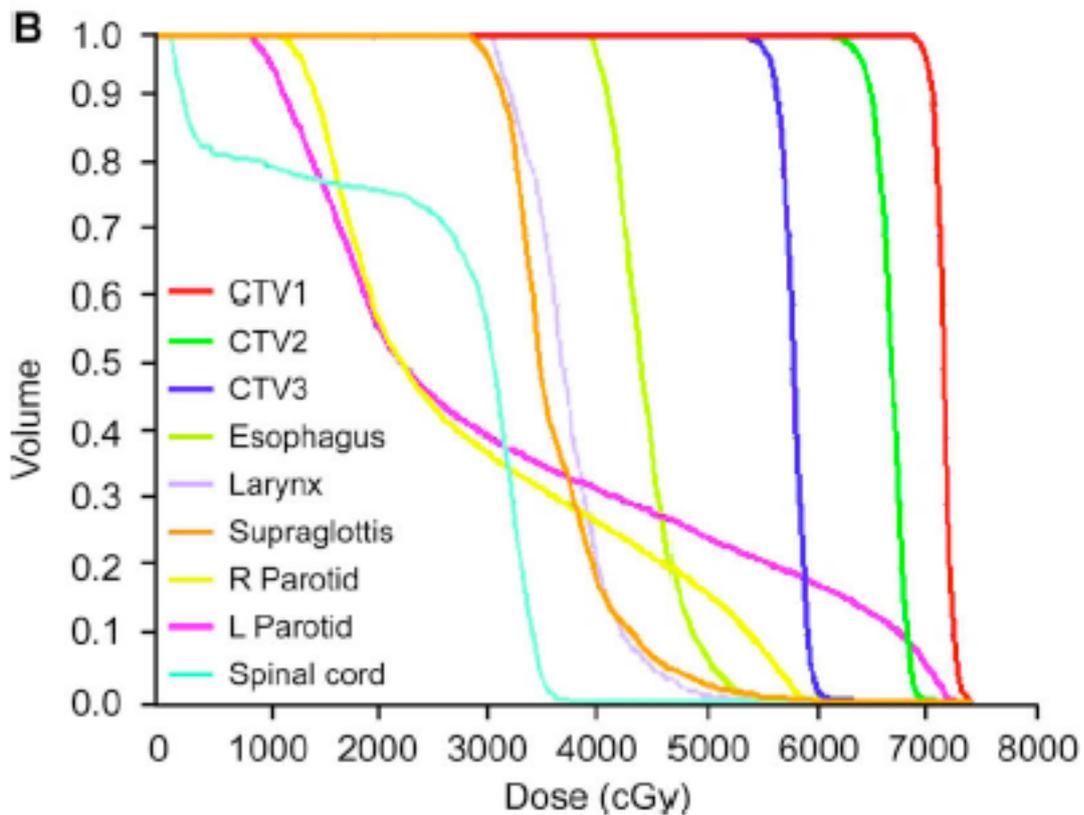
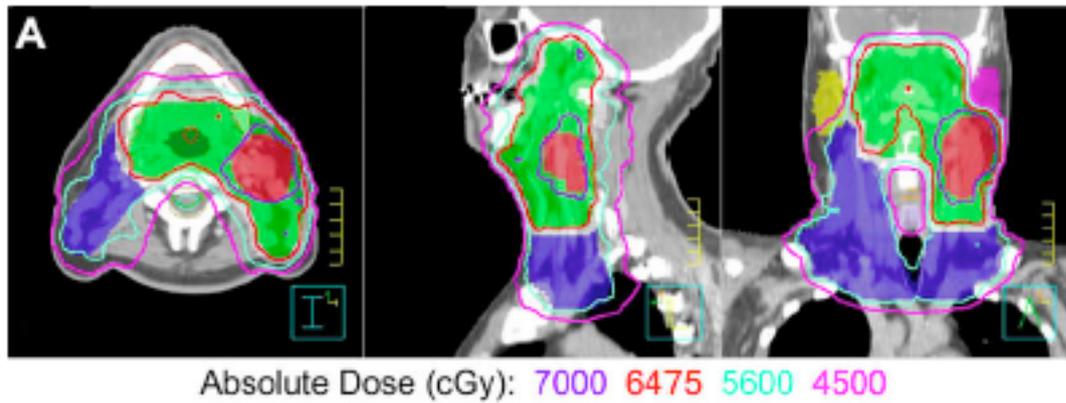


Figure 14 : Lu 2009 : Histogramme dose volume d'un patient ayant été irradié par RCMI avec de la chimiothérapie en concomitant. Le CTV1 incluait les adénopathies avec marges traités à 70 Gy. Le CTV3 incluait le nasopharynx, oropharynx et les niveaux des ganglions à haut risque traités à 64,75 Gy. Le CTV3 était traité à 56 Gy. Un plan de traitement pour les 3 CTV était défini en 35 fractions. Les doses étaient acceptables pour les parotides le larynx et la région supraglottique (78).

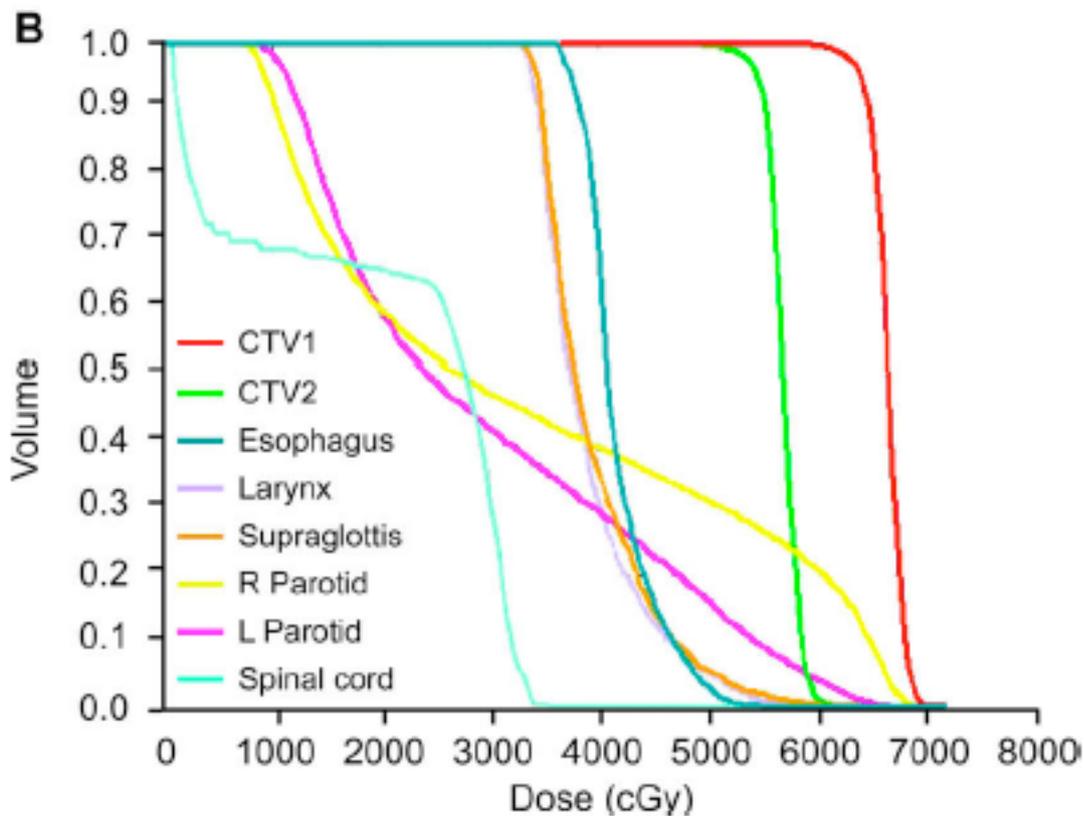
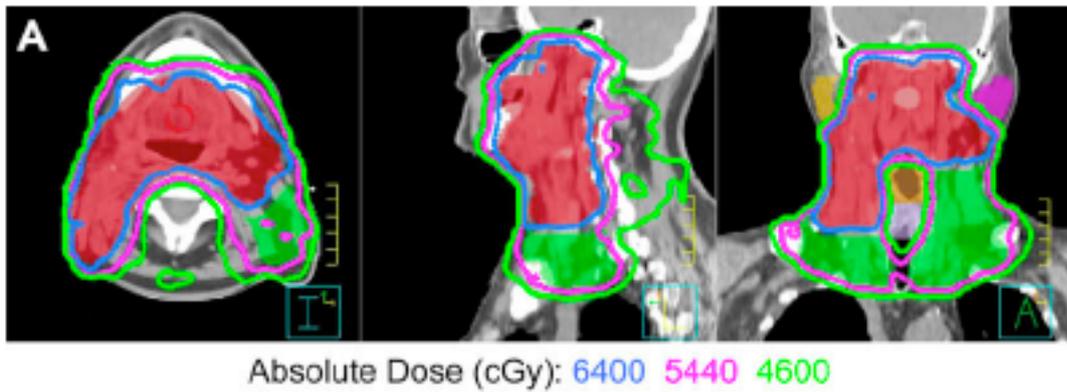


Figure 15 : Lu, 2009 : Patient atteint d'un ganglion de niveau II avec extension extra-capsulaire, irradiation post opératoire par RCMi (curage ganglionnaire). CTV1 incluait les le lit post opératoire cervical, les niveaux ganglionnaires à haut risque, l'oropharynx et le nasopharynx et le CTV2 les régions cervicales à bas risque. La dose était de 64 Gy (2gy/fraction) et 54,4 Gy (1,7 Gy/fraction) en 32 fractions en un plan de traitement (78)

Le protocole de l'Institut Gustave Roussy de la radiothérapie exclusive sur les adénopathies métastatiques sans tumeur primitive retrouvée est le suivant (101) :

Chaque fois que l'oropharynx ou le nasopharynx sont considérés comme des sites primitifs probables, la technique de RCMi doit être privilégiée.

Le volume initial inclut le nasopharynx, l'oropharynx et les aires ganglionnaires cervicales bilatérales. Chaque fois que les éléments diagnostiques plaident en faveur d'une origine pharyngée haute, l'hypopharynx et donc le larynx peuvent être exclus.

Dans les autres cas, l'hypopharynx et le larynx sont inclus.

Les limites des champs en traitement conformationnel sont alors (*figure 16*) :

- En haut : mi sinus sphénoïdal ou plancher de la selle turcique pour inclure la totalité du cavum
- En avant : 1 cm en avant du bord antérieur de la branche montante de l'os mandibulaire pour inclure totalement la loge amygdalienne et ses piliers.
- En arrière : au moins à l'extrémité des apophyses épineuses des vertèbres cervicales.
- En bas au dessus des arythénoïdes ou le plus bas possible selon l'inclusion ou non de l'hypopharynx dans les sites primitifs potentiels.
- Un champ antérieur contigu pour le cou inférieur

En RCMI, le CTV haut risque est défini par les volumes ganglionnaires macroscopiques avec une marge d'au moins 0,5-1cm (majorée en cas de rupture capsulaire). Le CTV de risque intermédiaire est défini par les autres aires ganglionnaires envahies histologiques. Il est possible de définir un CTV bas risque correspondant à l'axe pharyngé, aux aires ganglionnaires rétro-pharyngées et aux aires ganglionnaires controlatérales II et IV.

Dose : En radiothérapie classique, le volume initial reçoit 50 Gy en 25 fractions avec une surimpression de 10 à 16 Gy sur champs réduits.

En RCMI, la pratique d'un « boost » concomitant permet de délivrer 64-70 Gy sur le CTV haut risque, 60 Gy sur le CTV de risque intermédiaire et 50-54 Gy sur le bas risque, l'ensemble en 30 fractions. Lors d'une irradiation postopératoire, les doses aux différents volumes deviennent 64-66 Gy sur le CTV haut risque, 60 Gy sur le CTV de risque intermédiaire et toujours 54 Gy sur le CTV bas risque.

Fractionnement conventionnel :

- Adénopathie(s) macroscopique(s) : 66-72 Gy, 2 Gy/fraction, 7 semaines
- Muqueuse :
 - 50-60 Gy, 2 Gy/fraction à l'ensemble des sites muqueux susceptibles d'être à l'origine des adénopathies métastatiques cervicales, en tenant compte de l'adjonction de la chimiothérapie et de la taille des champs.
 - Des doses de l'ordre de 60-66 Gy sont recommandées pour les sites primitifs hautement probables (EBV, HPV)
- Aires ganglionnaires : N0/N- : 50 à 54 Gy, 2 Gy à 1,8 Gy par fraction

L'adjonction d'une chimiothérapie concomitante ne modifie pas les doses et les volumes précédents.

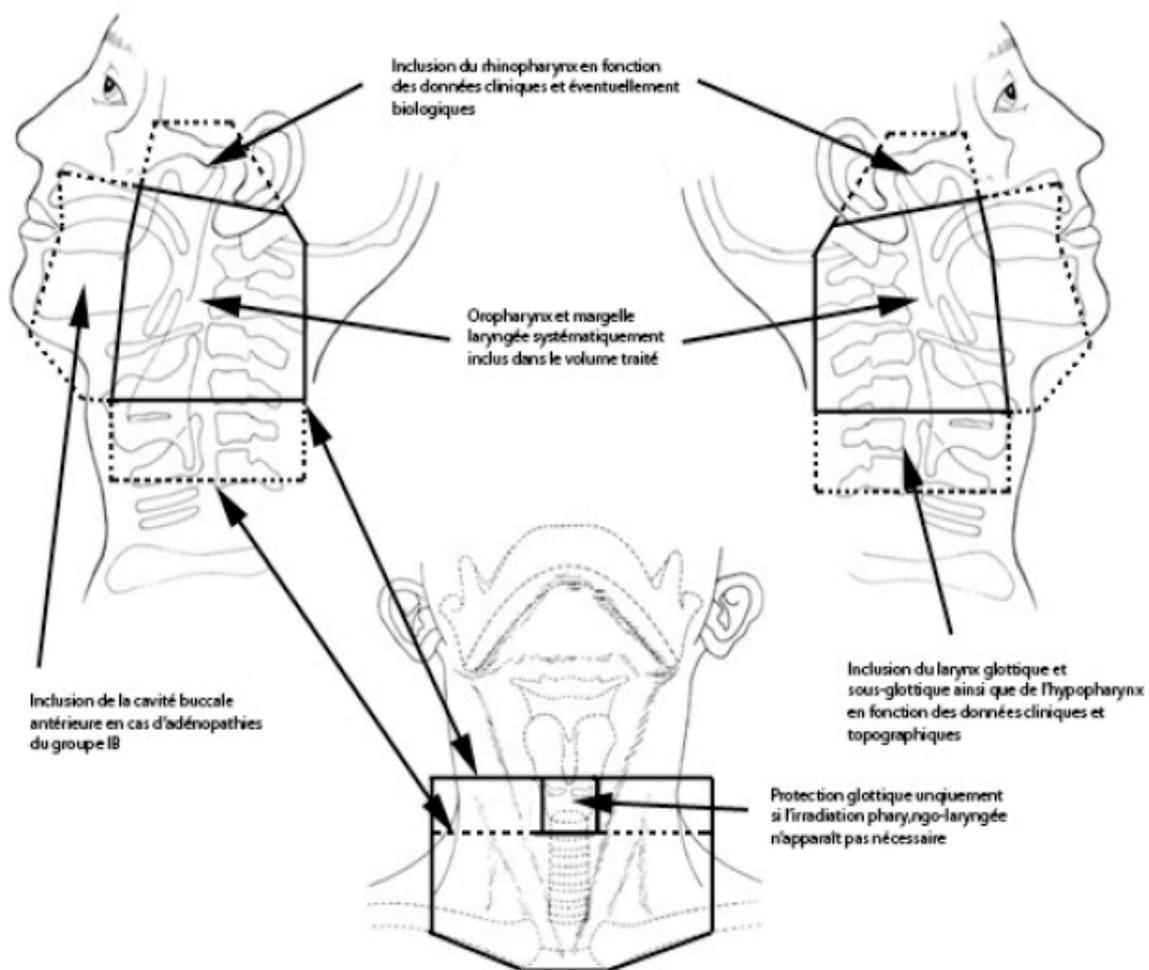


Figure 16 : Champs d'irradiation par radiothérapie conformationnelle de l'institut Gustave Roussy en cas de métastases cervicales sans primitif retrouvé.

3 Matériel et Méthodes

3.1 Revue de la littérature et présentation du site

Une recherche de la littérature française et anglaise a été réalisée avec les mots clés suivants sur medline via interface pubmed : adénopathie cervicale / cervical lymph node metastases, primitif inconnu / unknown primary, cancer ORL ou voies aérodigestives supérieures / head and neck cancer, radiothérapie / radiotherapy, curage ganglionnaire cervical / neck dissection, carcinome épidermoïde / squamous cell carcinoma. 133 articles ont été retenus.

Six cas cliniques fictifs anonymes ont été mis à disposition sur le site :

www.easy-crf.com/cup et soumis à 23 médecins spécialistes du cancer de la tête et du cou.

Ces cas cliniques anonymes étaient de vrais cas. Ils ont été choisis car ils présentaient un ganglion cervical métastatique sans primitif retrouvé (TxN2-3M0) avec un suivi de plus de deux ans. Ces six cas étaient représentatifs d'une variété de situations incluant des facteurs de risque différents (tabac/ HPV), des variants histopathologiques de carcinomes épidermoïdes conventionnels.

La présentation du sujet accessible aux médecins spécialistes était la suivante :

Lors du diagnostic d'une adénopathie cervicale métastatique sans porte d'entrée retrouvée, l'attitude la plus consensuelle consiste à réaliser : curage +/- TEP +/- amygdalectomie. Une irradiation prophylactique des volumes muqueux ORL est ensuite généralement prescrite, mais elle est très mal tolérée. Il y a peu ou pas de données sur les volumes cibles muqueux à irradier en fonction : du site ganglionnaire prévalent, du sous type histologique (par exemple variant basaloïde, à cellules fusiformes etc), du statut par HPV. Or, ces éléments pourraient orienter vers un site primitif spécifique et guider une irradiation plus sélective des muqueuses ORL.

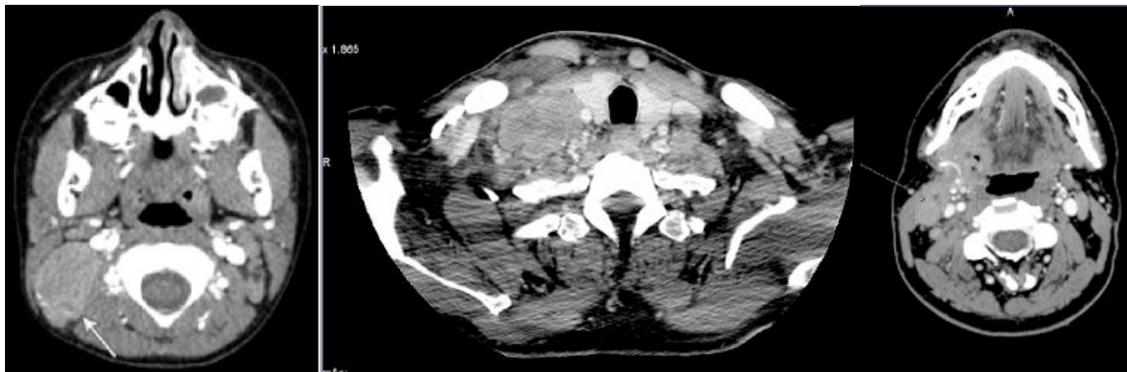
Voici les 6 cas cliniques courts (Compter 1h pour la totalité de l'étude, réalisable en plusieurs fois) visant à affiner notre stratégie.

3.2 Six cas cliniques

Cas 1 : Homme 40 ans, performance status (PS) 0, ingénieur, tabac 10 paquets années (PA) + haschich, carcinome à cellules fusiformes Tx pN2aM0, 3.1 cm, niveau Ib-IIa, sans rupture capsulaire.

Cas 2 : Femme 55 ans, tabac négatif, carcinome épidermoïde conventionnel moyennement différencié p16+, kystique, "présentation de kyste amygdaloïde" en niveau IIa, 4 cm mais sans rupture capsulaire.

Cas 3 : Homme 55 ans, maçon italien, tabac 60 PA, carcinome lymphoépithélial en niveau IIb/V, 3.5 cm sans rupture capsulaire.



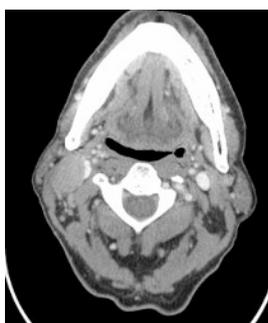
CAS 3

CAS 4

CAS 5

Cas 4 : Homme 70 ans, PS 1, maghrébin, tabac 80 PA, carcinome indifférencié Tx N3 M0 en niveau IV, 7 cm avec rupture capsulaire, curage radical.

Cas 5 : Homme 65 ans, PS 1, retraité jardinier, tabac 60 PA, 6 bières / jour, Comorbidités : diabète de type II, hypertension artérielle (HTA), défibrillateur, artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), insuffisance rénale, carcinome épidermoïde moyennement différencié Tx pN2a M0 en niveau IIa, 3,2 cm avec rupture capsulaire.



CAS 6

Cas 6 : Homme 60 ans, PS 0, tabac 40 PA, adénopathie II droit 3 x 2 cm mobile non nécrotique, curage fonctionnel homolatéral, adénopathie focalement en rupture capsulaire: adénopathie niveau II droit 3 x 2 cm mobile non nécrotique, carcinome peu différencié à double inflexion épidermoïde et neuro-endocrine.

Questions pour chaque cas clinique :

- 1) Bilan diagnostique (Oui/ Non/Ne sais pas Nsp/Incomplet): TEP Scanner, Amygdalectomie.
- 2) Traitement : Radiothérapie, Technique : RT3D ou RCMI, Chimiothérapie concomitante.
- 3) Volume cible d'irradiation tumeur primitive CTV T (oui/non/nsp/incomplet) : Dose totale Gy, Dose par fraction Gy, Cavum, Oropharynx, Cavité buccale, Larynx, Hypopharynx, autre volume cible précisez :
- 4) Volume cible d'irradiation ganglionnaire CTV N : Pour les aires ganglionnaires suivantes, indiquez le niveau de risque de récurrence; celui-ci guidant la dose d'irradiation : Haut/intermédiaire/bas/sans risque de récurrence. 1a, 6, aires homolatérales : 1b, 2, 3, 4, 5, Rétro-pharyngées, aires controlatérales : 1b, 2, 3, 4, 5, Rétro-pharyngées.

3.3 Tests statistiques

The SPSS v12 software a été utilisé pour réaliser les tests non paramétriques Chi2 d'homogénéité pour chaque item. Selon l'hypothèse nulle, un nombre similaire d'investigateurs devaient choisir entre irradier ou non les sites muqueux à risque, et sélectionner le niveau de dose (pas de dose/dose faible/dose intermédiaire/dose élevée), en évaluant le risque des niveaux ganglionnaires. L'hypothèse alternative était d'identifier des exemples spécifiques de prise de décision. Un résultat était considéré comme non significatif (NS) pour une valeur de $p > 0.05$.

Un résultat significatif était défini par le fait que la décision des investigateurs ne soit pas basée sur la chance. La chance étant définie comme une inhomogénéité entre les investigateurs, possiblement liée à une absence de consensus ou une ambiguïté des

recommandations. Un résultat avec une valeur de p comprise entre 0,001 (limite inférieure) et 0.05 (limite supérieure) était défini comme significatif. Un résultat avec $p \leq 0,001$ était défini comme très significatif.

Les coefficients Kappa de concordance ont été calculés pour évaluer la concordance entre les investigateurs sur l'irradiation des muqueuses et des niveaux ganglionnaires et sur chaque CTV. Le coefficient Kappa indique une excellente concordance s'il est supérieur à 0,75, une moyenne à bonne concordance s'il est compris entre 0,40 et 0,75, et une concordance faible s'il est inférieur à 0,40.

4 Resultats

Les résultats d'irradiation ou non des muqueuses et des niveaux ganglionnaires cervicaux sont détaillés dans les tableaux 5 à 11. Les investigateurs avaient accès aux six cas cliniques sur le site de mai 2012 à mai 2013.

*Légendes des tableaux : ligne surligné en gris: résultats significatifs, No : Pas de risque, L : Low/ bas risque, I : risque intermédiaire, H : haut risque, NS : non significatif, *indique les réponses mises par le médecin référent des six patients*

Cas 1 : Homme 40 ans, PS 0, ingénieur, tabac 10 PA + haschich, carcinome à cellules fusiformes Tx pN2aM0, niveau Ib-IIa, sans rupture capsulaire			
Amygdalectomie	Non = 8	Oui = 15*	NS
Chimiothérapie	Non = 9	Oui = 14*	NS
	Site non-irradié	Site irradié	
Sites muqueux			
Nasopharynx	10*	13	NS
Oropharynx	6	17*	0.02
Oral cavity	12	11*	NS
Larynx	16*	7	NS
Hypopharynx	12*	11	NS
Niveaux ganglionnaires			
Ganglions médians			
Ia	No = 4	L = 7 I = 8* H = 4	NS
VI	No = 14*	L = 7 I = 1 H = 0	0.003
Ganglions homolatéraux			
Ib	No = 0	L = 2 I = 6 H = 15*	0.003
II	No = 0	L = 2 I = 6 H = 15*	0.003
III	No = 0	L = 4 I = 11* H = 8	NS
IV	No = 1	L = 11* I = 9 H = 2	0.005
V	No = 3	L = 12* I = 6 H = 2	0.01
Retropharynx	No = 6*	L = 8 I = 6 H = 2	NS
Ganglions controlatéraux			
Ib	No = 8	L = 5 I = 7* H = 3	NS
II	No = 6	L = 8 I = 8* H = 1	NS
III	No = 6	L = 12 I = 5* H = 0	NS
IV	No = 10*	L = 12 I = 1 H = 0	0.01
V	No = 12*	L = 10 I = 1 H = 0	0.01
Retropharynx	No = 10*	L = 8 I = 3 H = 1	0.02

Tableau 5: résultats cas 1, L'oropharynx était le seul site muqueux irradié avec un résultat significatif ($p=0,02$). Les ganglions homolatéraux étaient considérés à haut risque pour les niveaux Ib et II. Les niveaux IV, V et rétropharyngé controlatéral étaient considérés sans risque.

Cas 2 : Femme 55 ans, tabac négatif, carcinome épidermoïde conventionnel moyennement différencié p16+, kystique, “présentation de kyste amygaloïde”, niveau IIa, pN2a, 4 cm, sans rupture capsulaire			
Amygdalectomie	No = 1	Yes = 24*	0.000
Chimiothérapie	No = 14*	Yes = 10	NS
	Site non irradié	Site irradié	NS
Sites muqueux			
Nasopharynx	13*	11	NS
Oropharynx	4	20*	0.001
Oral cavity	17*	7	0.04
Larynx	19*	5	0.004
Hypopharynx	14*	10	NS
Niveaux ganglionnaires			
Ganglions médians			
Ia	No = 14	L = 7 I = 2 H = 2	0.001
VI	No = 17*	L = 5 I = 1 H = 0	0.000
Ganglions homolatéraux			
Ib	No = 2	L = 6 I = 11* H = 6	NS
II	No = 0	L = 1 I = 3 H = 21*	0.000
III	No = 0	L = 2 I = 13* H = 10	0.02
IV	No = 0	L = 11* I = 11 H = 3	NS
V	No = 1	L = 13* I = 7 H = 4	0.006
Retropharynx	No = 3*	L = 11 I = 7 H = 4	NS
Ganglions controlatéraux			
Ib	No = 14*	L = 6 I = 5 H = 0	NS
II	No = 6	L = 12* I = 7 H = 0	NS
III	No = 7	L = 14* I = 4 H = 0	0.04
IV	No = 9	L = 14* I = 2 H = 0	0.01
V	No = 13	L = 9* I = 2 H = 0	0.02
Retropharynx	No = 11*	L = 11 I = 2 H = 1	0.002

Tableau 6 : cas 2, les résultats étaient significatifs pour l'irradiation de l'oropharynx et l'épargne de la cavité buccale et du larynx. Les niveaux cervicaux homolatéraux sont considérés comme à risque intermédiaire (III et V) ou haut (II) et les niveaux cervicaux controlatéraux sont considérés comme à bas risque (sauf Ib et II et rétropharynx).

Cas 3 : Homme 55 ans, maçon italien, tabac 60 PA, Carcinome lymphoépithélial en niveau IIb/V, Txpn2aM0, 3.5 cm, sans rupture capsulaire			
Amygdalectomie	No = 12	Yes = 7*	NS
Chimiothérapie	No = 7*	Yes = 15	NS
	Site non irradié	Site irradié	
Sites muqueux			
Nasopharynx	5	16*	0.02
Oropharynx	4	17*	0.005
Oral cavity	18*	3	0.001
Larynx	14*	7	0.000
Hypopharynx	14*	7	0.000
Niveaux ganglionnaires			
Ganglions médians			
Ia	No = 17*	L = 3 I = 2 H = 0	0.000
VI	No = 12*	L = 7 I = 3 H = 0	NS
Ganglions homolatéraux			
Ib	No = 6*	L = 7 I = 7 H = 2	NS
II	No = 0	L = 4 I = 11* H = 7	NS
III	No = 0	L = 2 I = 12* H = 8	0.03
IV	No = 1*	L = 4 I = 12 H = 5	0.008
V	No = 0	L = 1 I = 4 H = 17*	0.000
Retropharyngé	No = 5	L = 6* I = 7 H = 4	NS
Ganglions controlatéraux			
Ib	No = 12*	L = 6 I = 3 H = 0	0.05
II	No = 4	L = 9* I = 6 H = 2	NS
III	No = 4	L = 9* I = 8 H = 0	NS
IV	No = 4	L = 13* I = 4 H = 0	0.02
V	No = 4	L = 12* I = 4 H = 1	0.005
Retropharyngé	No = 6	L = 8* I = 5 H = 2	NS

Tableau 7 : Cas 3 : réponses significatives sur l'irradiation de l'oropharynx et du nasopharynx et l'épargne de la cavité buccale, de l'hypopharynx et du larynx. Les niveaux cervicaux homolatéraux sont considérés à risque intermédiaire (III, IV, V) et à haut risque (V). les niveaux cervicaux controlatéraux sont considérés à bas risque pour le IV et V et sans risque pour le Ib.

Cas 4 : Homme 70 ans, PS 1, maghrébin, tabac 80 PA, carcinome indifférencié TxN3M0, niveau IV, 7 cm avec rupture capsulaire, curage radical			
Amygdalectomie	No = 13	Yes = 8*	NS
Chimiothérapie	No = 0	Yes = 21*	0.000
	Site non irradié	Site irradié	
Sites muqueux			
Nasopharynx	4	17*	0.005
Oropharynx	5	17*	0.01
Oral cavity	17*	5	0.01
Larynx	6	16*	0.03
Hypopharynx	4	18*	0.003
Niveaux ganglionnaires			
Ganglions médians			
Ia	No = 16*	L = 6 I = 0 H = 1	0.000
VI	No = 5*	L = 9 I = 4 H = 4	NS
Ganglions homolatéraux			
Ib	No = 8	L = 8* I = 5 H = 2	NS
II	No = 0	L = 6 I = 11* H = 6	NS
III	No = 0	L = 0 I = 11 H = 12*	NS
IV	No = 0	L = 0 I = 0 H = 23*	0.001
V	No = 0	L = 1 I = 9 H = 13*	0.008
Retropharyngé	No = 0	L = 9* I = 9 H = 4	NS
Ganglions controlatéraux			
Ib	No = 13*	L = 8 I = 2 H = 0	0.02
II	No = 1	L = 14* I = 6 H = 2	0.000
III	No = 1	L = 13* I = 7 H = 2	0.001
IV	No = 1	L = 11* I = 10 H = 1	0.001
V	No = 2	L = 13* I = 7 H = 1	0.001
Retropharyngé	No = 4	L = 13* I = 6 H = 0	NS

Tableau 8 : cas 4 : réponses significatives sur l'irradiation de l'oropharynx et du nasopharynx et l'épargne de la cavité buccale, de l'hypopharynx et du larynx. Les niveaux cervicaux homolatéraux sont considérés à haut risque pour le IV et V, alors que les niveaux cervicaux controlatéraux II, III, IV et V sont considérés comme à bas risque.

Cas 5 : Homme 65 ans, PS 1, retraité jardinier, tabac 60 PA, 6 bières / jour, comorbidités : diabète II, HTA, défibrillateur, AOMI, insuffisance rénale, carcinome épidermoïde moyennement différencié TxpN2aM0 en niveau IIa, 3,2 cm avec rupture capsulaire			
Amygdalectomie	No = 2	Yes = 21*	0.000
Chimiothérapie	No = 11*	Yes = 10	NS
	Site non irradié	Site irradié	
Sites muqueux			
Nasopharynx	12*	10	NS
Oropharynx	5	17*	0.01
Oral cavity	13	9*	NS
Larynx	11*	11	NS
Hypopharynx	8*	14	NS
Niveaux ganglionnaires			
Ganglions médians			
Ia	No = 15*	L = 3 I = 4 H = 1	0.000
VI	No = 14	L = 4* I = 2 H = 1	0.000
Ganglions homolatéraux			
Ib	No = 2	L = 3 I = 11* H = 7	0.03
II	No = 0	L = 0 I = 0 H = 23*	0.000
III	No = 0	L = 1 I = 8 H = 14*	0.004
IV	No = 0	L = 6 I = 13* H = 4	NS
V	No = 2	L = 6 I = 8* H = 7	NS
Retropharyngé	No = 3	L = 12* I = 7 H = 1	0.006
Ganglions controlatéraux			
Ib	No = 11	L = 5* I = 6 H = 0	NS
II	No = 4	L = 8* I = 8 H = 2	NS
III	No = 4	L = 11* I = 6 H = 1	0.02
IV	No = 5	L = 13* I = 4 H = 0	0.04
V	No = 9	L = 11* I = 2 H = 0	0.05
Retropharyngé	No = 8*	L = 11 I = 3 H = 0	NS

Tableau 9 : cas 5 : réponse significative sur l'irradiation de l'oropharynx uniquement. Les niveaux cervicaux II et III homolatéraux sont considérés à haut risque alors que les niveaux cervicaux controlatéraux III, IV et V sont considérés comme à bas risque.

Cas 6 : Homme 60 ans, PS 0, tabac 40 PA, adénopathie II droit, TxpN2aM0, 3 x 2 cm mobile non nécrotique, curage fonctionnel homolatéral, adénopathie focalement en rupture capsulaire, carcinome peu différencié à double inflexion épidermoïde et neuro-endocrine			
Amygdalectomie	No = 4	Yes = 16	0.007
Chimiothérapie	No = 0	Yes = 21	0.000
	Site non irradié	Sites irradié	
Sites muqueux			
Nasopharynx	7	13*	NS
Oropharynx	4	16*	0.007
Oral cavity	13*	7	NS
Larynx	11*	9	NS
Hypopharynx	9*	11	NS
Niveaux ganglionnaires			
Ganglions médians			
Ia	No = 14*	L = 3 I = 2 H = 1	0.000
VI	No = 15*	L = 4 I = 1 H = 1	0.000
Ganglions homolatéraux			
Ib	No = 3	L = 2 I = 8 H = 8*	NS
II	No = 0	L = 0 I = 1 H = 20*	0.000
III	No = 0	L = 0 I = 10* H = 11	NS
IV	No = 0	L = 8* I = 10 H = 3	NS
V	No = 2	L = 7* I = 4 H = 8	NS
Retropharyngé	No = 3*	L = 8 I = 4 H = 5	NS
Ganglions controlatéraux			
Ib	No = 10*	L = 7 I = 4 H = 0	NS
II	No = 5	L = 7* I = 7 H = 2	NS
III	No = 5	L = 8* I = 7 H = 1	NS
IV	No = 6	L = 11* I = 4 H = 0	NS
V	No = 8	L = 7* I = 6 H = 0	NS
Retropharyngé	No = 6	L = 10* I = 3 H = 2	NS

Tableau 10 : Cas 6, résultats significatifs sur l'irradiation de l'oropharynx uniquement. Seul Le niveau II homolatéral est considéré à haut risque et les niveaux Ia et VI sont considérés sans risque.

La valeur de Kappa la plus haute pour tous les items était 0,211 pour l'irradiation du niveau II homolatéral. Les coefficients Kappa étaient de 0,139 pour le cas 1, 0,236 pour le cas 2, 0,273 pour le cas 3, 0,414 pour le cas 4, 0,172 pour le cas 5 et 0,049 pour le cas 6. Le cas 4 était le seul cas avec une bonne concordance alors que les autres avaient une concordance faible. Le kappa global de tous les CTV était de 0,241.

Le coefficient Kappa pour le niveau II était de 0,23 par rapport à 0,16 pour les autres niveaux. De même pour les stades TNM, le coefficient Kappa était de 0,195 pour le stade 2 et de 0,273 pour le stade 3. Pour le cas statut HPV + (cas 2) le coefficient Kappa était de 0,214 et de 0,177 pour les cas HPV négatifs. Pour les CEC le coefficient Kappa était de 0,228 et pour les variants histopathologiques de 0,166.

5 Discussion :

5.1 Discussion de l'enquête

Cette enquête de cas illustre le manque d'homogénéité entre les médecins spécialistes de la tête et du cou sur "les clinical target volumes". Cette variation sur le contourage des CTV entre les praticiens reflète la revue de la littérature. Les pratiques varient selon les centres (*tableau 2 et 3*). Cette enquête a montré que le niveau ganglionnaire et le stade TNM ainsi que le statut HPV étaient des facteurs majeurs dans la prise de décision alors que les variants histopathologiques étaient moins bien pris en compte.

Le Cas 1, (*tableau 5*), un homme de 40 ans, PS 0, ingénieur, tabac 10 PA et hachich avait un ganglion de type carcinome à cellules fusiformes, TxpN2aM0, 3.1 cm, niveau 1b-2a, sans rupture capsulaire. L'irradiation de l'oropharynx était le seul site muqueux considéré comme à haut risque $p=0,02$ probablement lié au niveau ganglionnaire situé en Ib/IIa ($p \leq 0.05$), 17 réponses positives sur 23 (soit 74% des professionnels interrogés). On sait que les carcinomes à cellules fusiformes sont souvent retrouvés dans l'oropharynx, la cavité buccale ou le larynx, pourtant ces deux derniers n'ont pas été considérés comme des sites à risque d'apparition du primitif (35). Le schéma décisionnel de contourage des CTV, montre dans cette enquête que le niveau ganglionnaire est considéré comme un élément majeur comparativement à l'histopathologie. Cela est probablement lié à une maîtrise moindre des variants histopathologiques des CEC dû à la rareté de ces cas en pratique courante. Les investigateurs ont considéré les niveaux cervicaux homolatéraux à haut risque là où siegeaient la lésion (Ib et II) et à faible risque pour les niveaux IV et V. Ce cas montrait une hétérogénéité importante, pour chaque item probablement dû au sous-type histopathologique (carcinome à cellules fusiformes). Les tumeurs rares sont généralement prises en charge de manière hétérogène et nécessiteraient l'avis du REFCOR pour une prise en charge optimale.

Le cas 2 (*tableau 6*) une femme de 55 ans, tabac négatif, avait un ganglion de type carcinome épidermoïde conventionnel moyennement différencié p16+, Kystique, “présentation de kyste amygdaloïde”, niveau IIa, TxpN2aM0, 4 cm, sans rupture capsulaire. Ce cas clinique a montré une homogénéité des réponses. Les carcinomes épidermoïdes statut HPV + sont de meilleurs pronostics que les carcinomes épidermoïdes liés au tabac, quel que soit le traitement. En moyenne, plus de la moitié des primitifs statuts HPV + sont oropharyngés et moins de 10% sont situés au niveau des autres sites muqueux (102). Parmi les praticiens, l’irradiation de l’oropharynx (20/24, 83%, p= 0,001) était consensuelle. Les réponses étaient aussi significatives pour l’épargne du larynx (p=0,004) et de la cavité buccale (p=0,04). Pour la région cervicale, les réponses étaient significatives pour considérer le niveau II à risque élevé et le niveau III homolatéral à risque intermédiaire, et, les niveaux III, IV, V et retro-pharynx controlatéraux à risque faible. Dans plusieurs essais, une diminution de dose est effectuée au niveau des CTV de la région cervicale controlatérale avec une dose de 54 Gy (78).

Le cas 3 (*tableau 7*) un homme de 55 ans, maçon italien, tabac 60 PA, avait un ganglion de type carcinome lympho-épithélial, de niveau V, TxpN2aM0, 3.5 cm, sans rupture capsulaire. Le statut EBV n’était pas inclus dans la description. Les carcinomes lympho-épithéliaux ont souvent pour origine muqueuse, le nasopharynx ou l’oropharynx. Paradoxalement, 12 investigateurs sur 19 (63%) ne recommandent pas de réaliser une amygdalectomie (NS). 15 investigateurs sur 22, auraient pratiqué une chimiothérapie malgré l’absence d’éléments de mauvais pronostic absence d’extension extra-capsulaire, pas de grande taille ganglionnaire (N3). Cela pourrait être expliqué par la chimiosensibilité de ce type d’histopathologie.

Les origines probables du primitif pour le carcinome lympho-épithélial ont bien été reflétées dans l’enquête. Les résultats étaient significatifs pour irradier le nasopharynx (16/21) (76%) et l’oropharynx (17/21) (81%) et épargner la cavité buccale, le larynx et hypopharynx. Ce type histopathologique est lymphophile. L’enquête a montré un accord des investigateurs pour irradier les niveaux III, IV et V homolatéraux en les considérant à risque intermédiaire (III et IV) ou élevé (V, siège de la lésion). De même, les investigateurs étaient d’accord pour une irradiation à dose prophylactique (niveau faible risque) des niveaux cervicaux IV et V controlatéraux.

Le cas 4 (tableau 8) un homme de 70 ans, PS 1, maghrébin, tabac 80 PA, avait un ganglion de type carcinome indifférencié TxpN3M0, niveau IV, 7 cm avec rupture capsulaire, curage radical. Les résultats ne montrent pas d'accord pour une amygdalectomie malgré une histologie de carcinome indifférencié. Les 21 médecins spécialistes s'accordaient sur l'intérêt d'une chimiothérapie associée à une radiothérapie chez ce patient pN3 (7cm) avec extension extra-capsulaire. Les résultats étaient significatifs pour une irradiation étendue des muqueuses chez ce patient en excluant la cavité buccale. L'histopathologie et l'origine ethnique du patient orientaient vers un primitif du nasopharynx et le niveau IV, orientait vers un primitif de l'hypopharynx ou sous-claviculaire, pulmonaire ou digestif (surtout en cas d'adénocarcinome) (3). Ce patient est décédé d'un cancer pulmonaire, deux ans plus tard révélé par une dyspnée et une altération de l'état général. Celui-ci était un carcinome indifférencié homolatéral au ganglion cervical métastatique. Le patient avait été irradié au niveau des muqueuses après la décision de RCP. Une fibroscopie bronchique et un PET scanner dans le bilan d'extension aurait peut-être permis de retrouver la lésion primitive lors de sa prise en charge. Il aurait dû avoir une chimio-radiothérapie au niveau cervical homolatéral et une épargne du cou controlatéral et des muqueuses.

Les résultats montraient un accord pour irradier à haute dose les ganglions cervicaux homolatéraux (résultats significatifs pour IV et V). Les niveaux cervicaux controlatéraux étaient considérés à bas risque, irradiation prophylactique des niveaux II à V et sans risque pour la région Ib.

Le cas 5 (tableau 9) un homme de 65 ans, PS 1, retraité jardinier, tabac 60 PA, 6 bières / jour, avec des comorbidités (diabète de type II, HTA, défibrillateur, AOMI, insuffisance rénale) avait un ganglion de type carcinome épidermoïde moyennement différencié TxpN2aM0 en niveau IIa, 3,2 cm avec rupture capsulaire. Le cas 5 est un cas typique et fréquent (tabagisme chronique, niveau II, carcinome épidermoïde conventionnel). Cependant les résultats des spécialistes de la tête et du cou révèlent une hétérogénéité des pratiques. Malgré les nombreuses comorbidités, il n'y avait pas d'accord sur la réalisation ou non de la chimiothérapie, (11 non sur 22), résultat non significatif probablement dû au terrain fragile du patient. 17 spécialistes sur 22 (77%) ont irradié l'oropharynx. Celui-ci étant le site primitif le plus probable pour un niveau II. En effet, d'après Lindberg, les niveaux ganglionnaires

métastatiques les plus atteints en cas de primitif oropharyngé sont : le niveau II homolatéral (78/164, soit 48%), le III homolatéral (31/164, soit 19%) et le II controlatéral (21/144, soit 13%) (17). Les autres sites muqueux montraient des avis partagés sur l'irradiation ou non avec des résultats non significatifs alors que l'approche la plus standard pour ce cas est une irradiation de toutes les muqueuses.

La prise en charge de l'irradiation cervicale était plus homogène avec des résultats significatifs pour irradier à haute dose les niveaux II et III et épargner les niveaux médians la et VI. Les niveaux cervicaux controlatéraux étaient considérés comme à risque bas III, IV, V. La littérature montre aussi cette tendance de vouloir soit épargner soit irradier à dose prophylactique les niveaux cervicaux controlatéraux (2,59,60,62,67,71).

Le cas 6 (tableau 10), un homme de 60 ans, PS 0, Tabac 40 PA avait une adénopathie de type carcinome peu différencié à double inflexion épidermoïde et neuro-endocrine, focalement en rupture capsulaire, niveau II droit, TxpN2aM0, 3 x 2 cm mobile non nécrotique, curage fonctionnel homolatéral.

Les résultats montrent un accord pour réaliser une amygdalectomie (16 oui sur 20 soit 80%) ($p=0,007$) probablement lié à l'atteinte du niveau II. De même, pour la chimiothérapie, 100% de oui, lié probablement à l'histopathologie (neuro-endocrine connu pour être chimiosensible) et l'extension extra-capsulaire ganglionnaire. Les praticiens ont irradié l'oropharynx (16 sur 20 soit 80%), probablement à cause du niveau II de la lésion. Il n'y avait pas d'accord unanime sur l'irradiation des autres sites. L'histopathologie neuro-endocrine indiquerait pourtant un primitif probable dans le larynx cependant que 9 praticiens sur 21 ont irradié celui-ci. Comme le cas 1 (carcinome à cellules fusiformes) le niveau ganglionnaire est un facteur décisionnel majeur contrairement à l'histopathologie moins bien connue. Les médecins spécialistes n'ont pas irradié les niveaux la et VI ($p \leq 0.05$) ce qui est probablement lié au fait que le ganglion était de niveau II, l'histopathologie n'a pas influencé la décision des médecins spécialistes. Ils étaient d'accord pour considérer à haut risque le niveau II homolatéral siège de la lésion. Les résultats étaient hétérogènes pour le reste de la région cervicale. Du fait de l'histopathologie à double inflexion épidermoïde et neuro-endocrine, orientant vers un primitif laryngé, l'irradiation cervicale aurait dû être bilatérale (avec les

niveaux médians inclus). Tout comme le carcinome à cellules fusiformes, la prise en charge des sous-types histopathologiques des CEC devrait être discutée avec le réseau du REFCOR.

Ces six cas cliniques sont des cas réels. Ils avaient eu un bilan diagnostic et d'extension avec une panendoscopie et une adénectomie diagnostique avec envoi en anatomo-pathologie et un curage ganglionnaire (sauf le cas 4) après confirmation histopathologique (extemporané). La radio-chimiothérapie après diagnostic par FNAB sans chirurgie première, n'a été appliquée chez aucun patient.

Nous avons irradié en radiothérapie tridimensionnelle, sélectivement pour améliorer la tolérance, certains volumes muqueux selon les hypothèses de site primitif.

Cinq patients sont en rémission (recul > 2 ans), avec xérostomie grade 1-2. Le cas 4 a eu un cancer pulmonaire primitif métachrone, et, est décédé de son cancer.

Cette enquête a montré une bonne cohérence des résultats pour l'amygdalectomie et la chimiothérapie mais pour les CTV les réponses étaient plus hétérogènes ce qui concorde avec la littérature.

L'hétérogénéité des réponses aux items entre les praticiens était différente selon les cas cliniques et celle-ci dépendait des facteurs de prise de décision tel que le niveau ganglionnaire le stade n (tnm) et/ou des facteurs plus récents tel que le statut HPV et les sous types histopathologiques des CEC :

- Lindberg a décrit les probabilités d'extension ganglionnaires cervicales métastatiques en fonction du site primitif de la tumeur. Des recommandations ont été établies (cf. chapitre 1.3) basées sur les corrélations radio-anatomiques et l'étude de l'extension des tumeurs.

- Le statut HPV positif est le plus souvent associé aux tumeurs oropharyngées et prédomine chez les non-fumeurs (cf chapitre 5.3) (103).

- D'après le REFCOR basé sur la revue de la littérature, les sous-types histopathologiques des variants des CEC sont des tumeurs différentes les unes des autres et ont chacune leurs sites muqueux de prédilection, où les primitifs ont plus tendances à se développer (cf chapitre 5.2) (36).

Les praticiens étaient plus facilement d'accord sur l'irradiation et l'épargne des sites muqueux et des niveaux ganglionnaires cervicaux des cas cliniques typiques tel le cas 2 (statut HPV +), le cas 3 (carcinome type lympho-épithélial) le cas 4 (carcinome indifférencié niveau IV) et le cas 5 (carcinome épidermoïde moyennement différencié chez un tabagique chronique). A l'inverse sur les cas 1 (carcinome à cellules fusiformes) et 6 (carcinome à double inflexion neuro-endocrine et épidermoïde) où le sous-type histopathologique complexifiait les données, les avis étaient plus divergents.

Le niveau ganglionnaire semble être un critère important dans la détermination des CTV muqueux. L'irradiation pan-muqueuse ne semble pas être une règle parmi les praticiens. Quand cela est possible, la cavité buccale est épargnée. Pour les cas de l'enquête, présentant un ganglion cervical métastatique de niveau II (cas 1, 2, 3, 5, et 6) l'oropharynx était le site muqueux le plus irradié. Paradoxalement, l'amygdalectomie était non consensuelle dans certains cas (cas 1 niveau Ib/Ila carcinome à cellules fusiformes et 3 niveau IIb/V carcinome lympho-épithélial) et cela même si le site muqueux probable était considéré comme l'oropharynx. De même les recommandations de Mendenhall, sur l'épargne du larynx et de l'hypopharynx, n'étaient pas suivies pour les cas 1, 4, 5, 6 excepté pour le cas 2 (statut HPV + avec une épargne du larynx et 3 avec une épargne du larynx et de l'hypopharynx) (38).

Bien que le niveau ganlionnaire soit le critère le plus important pour le choix du CTV des muqueuses pour la quasi-totalité des cas cliniques, le statut HPV a fortement influencé aussi dans le cas 2. En effet, il y avait un accord consensuel sur l'irradiation de l'oropharynx et les spécialistes étaient aussi d'accord sur l'épargne du larynx et de la cavité orale. Contrairement au cas 5 (CEC chez un tabagique chronique), où l'on retrouve un seul accord entre les médecins spécialistes sur l'irradiation de l'orophaynx.

Les investigateurs ont considéré seulement l'anatomo-pathologie comme critère influençant le CTV pour le cas 3 (carcinome lympho-épithélial) et cela même si le statut EBV n'était pas indiqué. Contrairement aux sous-types histopathologiques plus rares comme le carcinome à cellules fusiformes (cas 1, origine probable du primitive dans la cavité buccale, l'oropharynx et le larynx) et le carcinome à double inflexion carcinome épidermoïde et neuro-endocrine (cas 6, origine probable dans le larynx), le sous type histopathologique, n'a pas influencé le

choix d'irradiation des muqueuses. En effet, pour les cas 1 et 6, le niveau ganglionnaire a influencé l'irradiation oropharyngée (seul site muqueux avec un résultat significatif). La *figure 17* illustre l'ordre des critères décisionnels des "Clinical Target Volumes" muqueux et ganglionnaires en cas d'adénopathie cervicale de primitif inconnu.

Les médecins spécialistes étaient le plus souvent d'accord pour considérer à haut risque le niveau de l'atteinte lésionnelle, à risque intermédiaire les niveaux adjacents, et à risque intermédiaire ou bas les niveaux médians et controlatéraux. Les praticiens avaient des avis discordants sur l'irradiation ou non du rétropharynx.

On peut trouver dans la littérature une tendance de certains auteurs à irradier uniquement la région cervicale unilatérale (2,59,60,62,67,71). Notre enquête montre que les six patients ont été irradiés par la plupart des praticiens de manière bilatérale, en considérant les niveaux controlatéraux comme à risque intermédiaire ou bas. L'irradiation bilatérale cervicale a montré le plus de résultats significatifs pour les tumeurs de l'oropharynx (le cas 2 statut HPV +, le cas 3 carcinome lympho-épithélial et le cas 5 ganglion de type carcinome épidermoïde conventionnel, niveau II) et le nasopharynx (cas 3), probablement lié au risque de dissémination lymphatique bilatérale.

En conclusion, cette enquête montre des pratiques différentes selon les praticiens pour le contourage des CTV. L'irradiation pan-muqueuse et cervicale bilatérale est débattue et n'a été consensuelle qu'en cas de stade avancé (pN3). Les facteurs décisionnels majeurs étaient le niveau ganglionnaire et le stade n (TNM) et le statut HPV contrairement aux sous types histopathologiques des carcinomes épidermoïdes conventionnels.

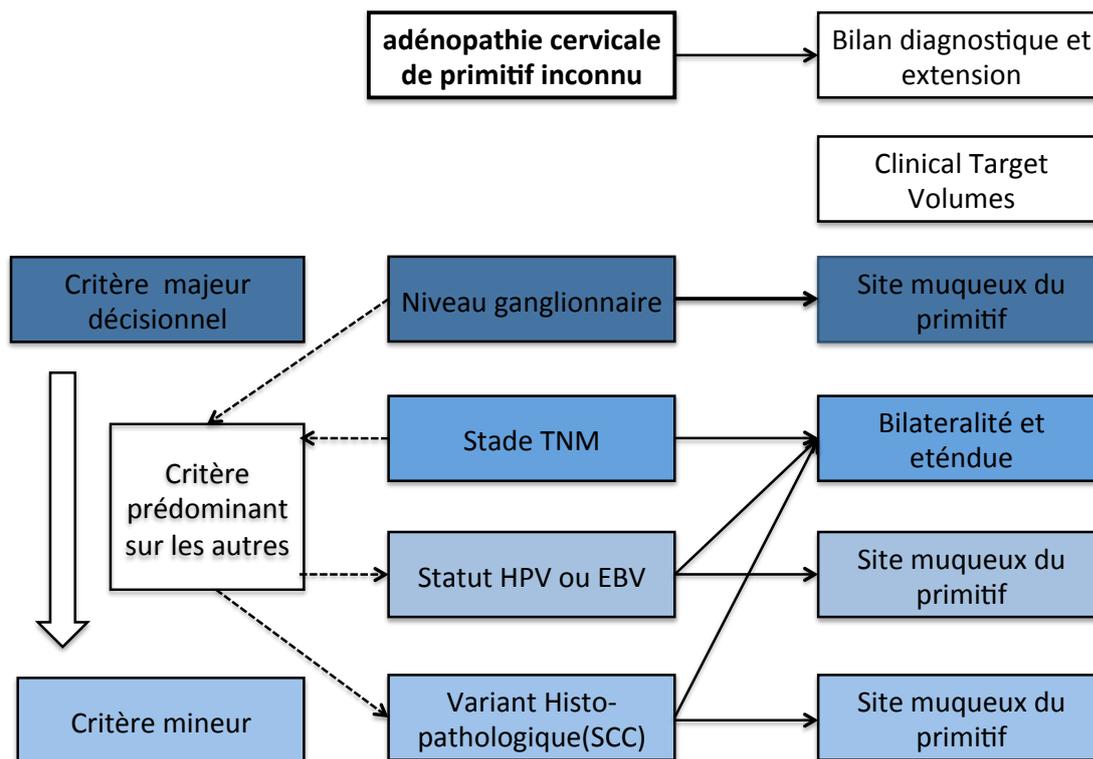


figure 17 : critères décisionnels des “Clinical Target Volumes” muqueux et ganglionnaires en cas d’adénopathie cervicale de primitif inconnu.

5.2 Sous type histopathologique : Approche sélective des volumes cibles des muqueuses par type histopathologique.

Les loges amygdaliennes et la base de la langue sont de loin les sites les plus habituels des tumeurs occultes primitives chez les patients présentant des métastases ganglionnaires cervicales de carcinome épidermoïde de primitif inconnu. Dans une série de 236 patients, ces deux sites représentaient près de 90% de tous les sites primitifs identifiés, qui sont d’anatomie complexe et difficile à évaluer (44).

L’irradiation des muqueuses réduit à la fois l’émergence de la tumeur primitive et la récurrence loco-régionale, sans impact sur la survie globale (7,61,104).

Une approche sélective de l'irradiation étendue des muqueuses a été décrite par Wallace et al (88). Comme la majorité des primitifs inconnus sont plus susceptibles de se trouver dans la région des amygdales et de la base de la langue, l'irradiation concerne l'oropharynx et le nasopharynx. Le larynx et l'hypopharynx n'ont été inclus que pour les patients présentant des métastases au niveau du territoire III. Selon ces critères, le taux global de contrôle des muqueuses à 5 ans était de 92% pour l'ensemble des patients et de 100% pour les 28 patients traités avec une irradiation limitée au nasopharynx et à l'oropharynx. Les récurrences au niveau des sites muqueux étaient le nasopharynx (1 patient), la cavité buccale (9 patients), et le larynx supraglottique (3 patients) (88).

Le risque d'émergence de cancer des muqueuses de la tête et du cou après irradiation est inférieur à 10% à 2 ans, et 15% à 5 ans, mais est supérieur à 20% à 10 ans (37). Ces taux sont comparables à l'incidence des deuxièmes localisations (environ 3% par an et le plus souvent situé dans le poumon et l'œsophage) chez les patients traités pour un cancer de la tête et du cou, tels que les carcinomes des amygdales et des sinus piriformes (35,60,105).

5.2.1 Carcinome épidermoïde conventionnel

Le carcinome épidermoïde conventionnel (CEC) (*figure 18*) est le type histologique le plus fréquent des cancers de la tête et du cou, (65 à 75% des cas) alors que les types indifférenciés (origine probable nasopharynx) et adénocarcinome (origine probable glande salivaire) sont respectivement de 22% et 13% (11). La plupart des carcinomes épidermoïdes ne sont pas bien différenciés avec plus ou moins des cellules kératinisées, sans autre spécificité. Il est appelé «commun» ou «conventionnel» par opposition aux autres sous-types ou variant, avec une histopathologie spécifique ou une évolution clinique différente du carcinome épidermoïde conventionnel. Cependant ces variants représentent 15% de tous les carcinomes épidermoïdes et peuvent être difficiles à diagnostiquer pour l'anatomopathologiste. Ils peuvent être séparés entre les carcinomes (épidermoïdes) verruqueux (*Figure 19*), papillaires, à cellules fusiformes anciennement appelés sarcomatoïdes (*Figure 20*), adénosquameux, indifférenciés et basaloïdes (56,106,107).

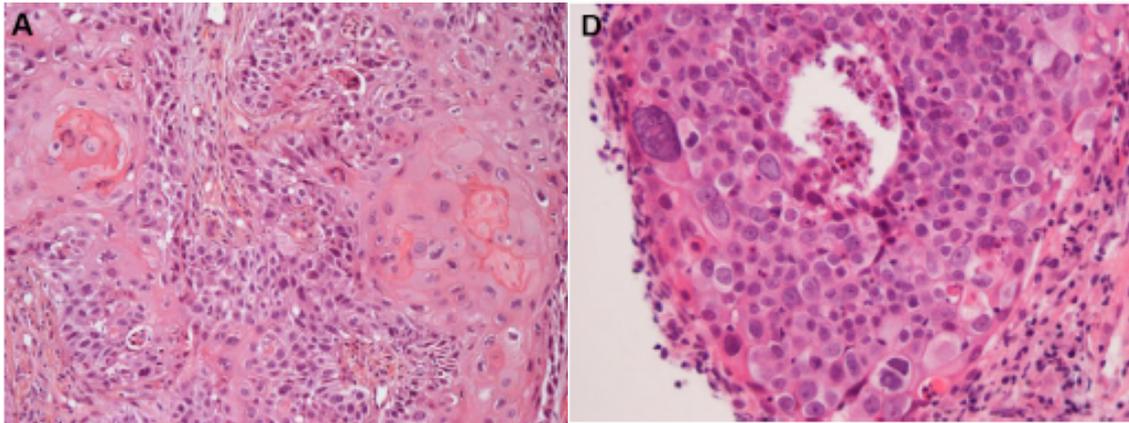


Figure 18 : Carcinome épidermoïde invasif conventionnel (56).

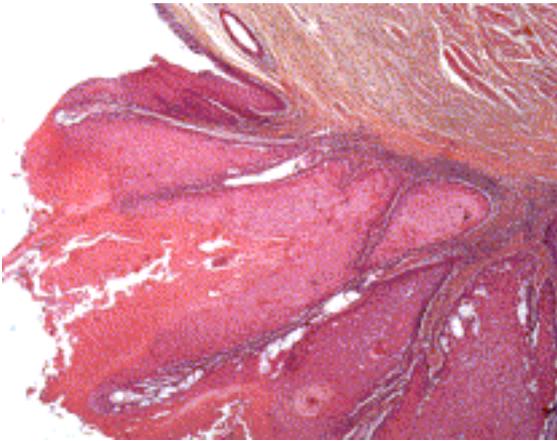


Figure 19 : Carcinome épidermoïde verruqueux (coloration Hématoxiline éosine HES $\times 4$). Il s'agit d'un carcinome très bien différencié, principalement exophytique (107).

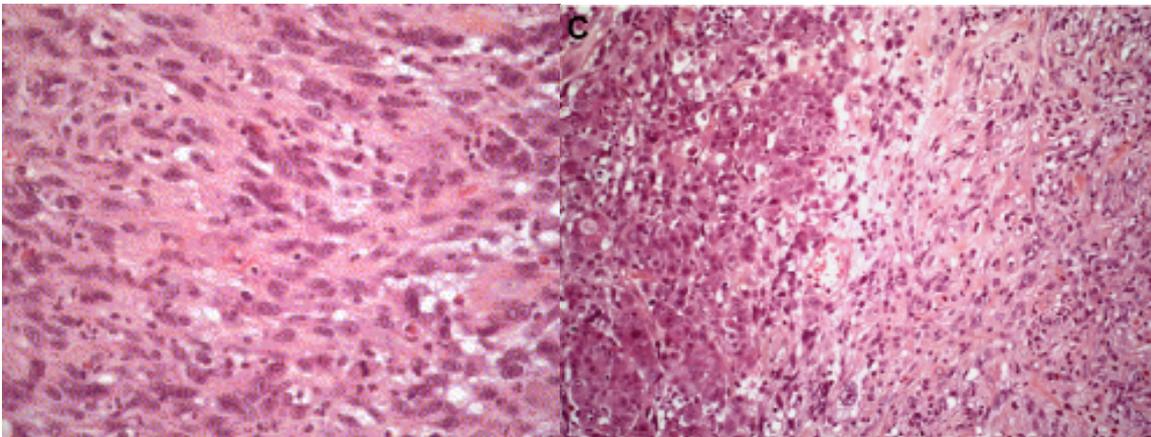


Figure 20 : Carcinome épidermoïde à cellules fusiformes (HES $\times 40$). Les cellules fusiformes montrent des atypies cytonucléaires marquées (107).

5.2.2 Carcinome lympho-épithélial

Le carcinome lympho-épithélial est une forme indifférenciée, non kératinisante, avec un riche infiltrat de lymphocytes T réactifs, qui est le plus souvent situé dans le nasopharynx, mais parfois peut être trouvé dans l'oropharynx.

Le carcinome indifférencié du nasopharynx a une forte corrélation avec l'infection par l'Epstein Barr Virus (EBV) (24). Le carcinome indifférencié non situé dans le nasopharynx est généralement associé à l'EBV dans les régions endémiques telles que l'Asie du Sud (108). Mais, dans les pays occidentaux et la plupart des autres régions du monde, la quasi-totalité des cas de carcinomes indifférenciés est EBV négative, et HPV + et P16+ (109–111). Les sites anatomiques les plus courants hors nasopharynx sont l'oropharynx et la majorité des glandes salivaires, mais d'autres sites tels que le larynx, trachée et hypopharynx ont été décrits (cas clinique) (108,112,113).

5.2.3 Carcinome adénoquameux

Dans les muqueuses de la tête et du cou, il existe des épithéliums stratifiés kératinisants au niveau du tissu gingival et du palais dur de la cavité buccale et de la langue, tandis que les épithéliums stratifiés non-kératinisants comprennent les tissus de la cavité buccale et du palais mou de l'hypopharynx, de l'œsophage et des cordes vocales. Les patients atteints d'un carcinome adénoquameux ont presque toujours une lésion primitive sous les clavicules. Cependant, si les ganglions sont situés au niveau de la partie supérieure du cou, on doit rechercher une tumeur primitive du larynx, de la cavité buccale, des glandes salivaires, de la thyroïde et des parathyroïdes (36).

La Figure 21 illustre un carcinome adénoquameux (HES × 10). Présence d'une double composante tumorale épidermoïde, en surface et adénocarcinomeuse, plus en profondeur.

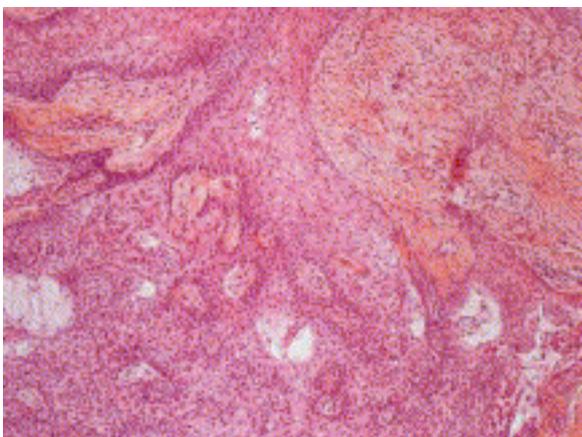


Figure 21 : Carcinome adénoquameux (HES × 10). Présence d'une double composante tumorale épidermoïde, en surface et adénocarcinomeuse, plus en profondeur (104).

5.2.4 Carcinome basaloïde squameux

Les carcinomes épidermoïdes squameux (CBS) de la tête et du cou, HPV-positifs sont histologiquement similaires aux cancers HPV du col de l'utérus avec deux sous types histologiques : basaloïde et malpighien (114). Le carcinome basaloïde squameux est considéré comme un cancer de la tête et du cou peu différencié avec une survie réduite pour les tumeurs HPV-négatives. Le type HPV-positif est associé à une survie significativement augmentée (115).

Par conséquent, les carcinomes basaloïdes squameux sont séparés en 2 entités distinctes avec des résultats très différents en fonction de leur statut HPV. L'immunohistochimie anti-34BE12 et l'absence de marqueurs neuroendocrines orientent le diagnostic des CBS. Les CBS comprennent généralement les deux composantes : les carcinomes épidermoïdes conventionnels et basaloïdes (in situ ou invasifs) dans des proportions variables.

La *Figure 22* montre un carcinome épidermoïde de type basaloïde (HES \times 20). Begum et al, ont montré que la prévalence de HPV-16 est liée au site oropharyngée des CBS et que cette association est peu fréquente ou absente en cas de cancer non-oropharyngé des CBS. A noter cependant que l'étude de Begum comporte peu de cas de cancers pharyngo-laryngés CBS et qu'elle peut sous-estimer la corrélation entre ces sites peu fréquents et le statut HPV (115). Les CBS métastasent plus souvent que les CEC avec des taux de 41% contre 6% pour les CBS et les CEC (110).

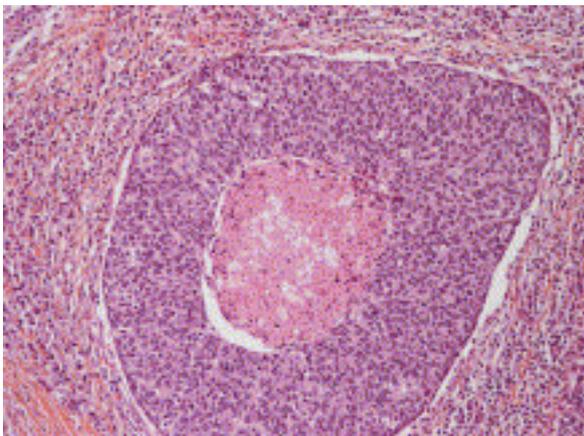


Figure 22 : Carcinome épidermoïde de type basaloïde (HES \times 20), les cellules tumorales sont de petite taille, basaloïdes, agencées en massif centrées par de la comédonécrose. À noter une disposition en palissade des cellules au pourtour des massifs tumoraux (108).

5.2.5 Carcinome muco-épidermoïde

Les carcinomes muco-épidermoïdes (*figure 23*) sont des tumeurs malignes des glandes salivaires le plus souvent. La plupart de ces tumeurs proviennent des glandes salivaires, en particulier celles du palais. Elles sont généralement composées de quantités variables de cellules épidermoïdes, de cellules intermédiaires et de cellules produisant du mucus. Le carcinome muco-épidermoïde provient des cellules de réserve de conduits excréteurs. Le mécanisme biologique est différent selon la différenciation des cellules tumorales. Les tumeurs de haut grade sont généralement considérées comme très agressives alors que les tumeurs de bas grade ressemblent davantage aux tumeurs bénignes (36).

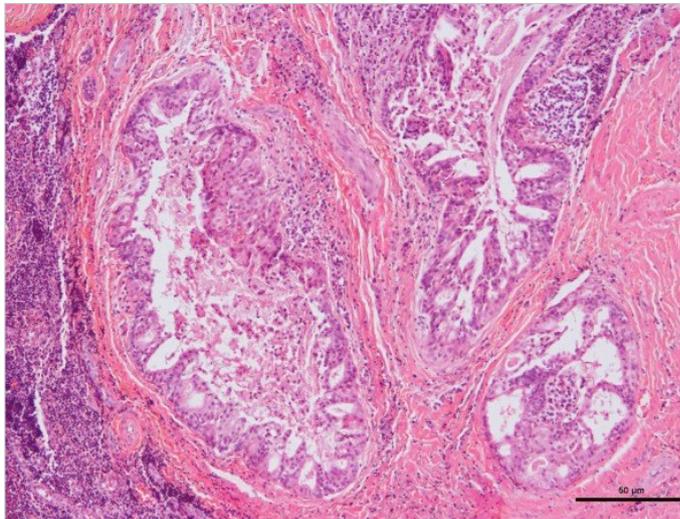


Figure 23 : carcinome mucoépidermoïde (116)

La radiothérapie post-opératoire a montré une diminution de la récurrence locale. Un essai clinique rétrospectif sur 43 patients atteints de cancers mucoépidermoïdes, a retrouvé 28 primitifs (65%) dans la parotide, 5 dans la cavité buccale, 4 dans l'oropharynx, 3 primitifs dans la glande sous-mandibulaire et des cas isolés dans le larynx, sinus maxillaire et épipharynx (117).

5.2.6 Carcinome à cellules fusiformes

Le carcinome à cellules fusiformes représente 3 % des carcinomes épidermoïdes. La survenue est généralement assez tardive au-delà de la 6ème décennie avec un sex ratio de 5 :1 pour les hommes. Le rôle du tabac et de l'alcool est démontré.

La tumeur est généralement exophytique et d'aspect polypoïde ou végétante. Souvent

ulcérée en surface, elle peut s'infecter et se présenter comme une masse purulente ou un abcès. Il s'agit d'une prolifération tumorale épithéliale présentant les caractères morphologiques architecturaux et cytologiques d'un sarcome :

- Architecture en faisceaux plus ou moins enchevêtrés
- Cellules oblongues au noyau central allongé, parfois ovoïdes et moins étalées
- Il faut rechercher l'association à un contingent malpighien in situ ou invasif, en particulier en surface avec zone de transition plus ou moins identifiable vers une composante fusiforme, qui permet d'affirmer le diagnostic. Au moindre doute diagnostique, il convient de réaliser une étude immunohistochimique.

Les localisations possibles sont:

- La cavité buccale et/ ou l'oropharynx réputées de pronostic péjoratif
- le larynx avec les formes polypoïdes précoces laryngées (T1-T2) de bons pronostics (80 % à 5 ans) (36).

5.2.7 Carcinome neuro-endocrine

Les carcinomes neuro-endocrines sont des tumeurs dont le facteur de risque principal est le tabac (60 à 100% des cas). L'âge de découverte est de 60 ans. La localisation la plus fréquente est le larynx sus-glottique (aryténoïde, margelle postérieure, avec un aspect pseudo-angiomateux), mais d'autres localisations sont rapportées de manière rare : cavité orale, oropharynx et hypopharynx.

Le diagnostic anatomo-pathologique repose sur des critères morphologiques qui orientent vers une différenciation neuro-endocrine, associée à une étude immunohistochimique qui confirme la différenciation neuroendocrine.

La classification a été définie par l'OMS en 1991.

Elle différencie 4 groupes :

- Tumeur carcinoïde typique (grade I)

Synonymes : carcinome neuroendocrine bien différencié, carcinoïde mature, Merkel différencié

- Tumeur carcinoïde atypique (grade II)

Synonymes : carcinome neuroendocrine moyennement différencié, tumeur carcinoïde maligne, carcinome neuroendocrine à larges cellules

- Carcinome neuroendocrine à petites cellules (grade III)

Synonymes : carcinome neuroendocrine peu différencié à petites cellules, petites cellules rondes, ovales ou fusiformes, Merkel peu différencié, cancers à petites cellules

- Carcinomes neuroendocrines à petites cellules composites.

Synonyme : neuroendocrine plus épidermoïde ou adénocarcinome

Facteurs pronostiques

Le pronostic est corrélé au diagnostic histopathologique avec par ordre décroissant :

- les tumeurs carcinoïdes typiques qui récidivent localement tardivement jusqu'à 10 ans

- les tumeurs carcinoïdes atypiques, les plus fréquentes avec une survie à 48 % à 5 ans et 10 % à 10 ans

- les carcinomes neuroendocrines à petites cellules avec une survie de 16 % à 2 ans et 5 % à 5 ans. Le facteur pronostique le plus important est le caractère limité ou disséminé de la maladie.

Le pronostic des carcinomes neuroendocrines à petites cellules composites est lié au contingent neuroendocrine. Le traitement est fonction de la classification OMS des carcinomes neuroendocrines. Le traitement des tumeurs carcinoïdes typiques relève de la chirurgie, conservatrice chaque fois que possible. Ils sont radio et chimio résistants (36).

5.3 Statut HPV

Le carcinome épidermoïde oropharyngé est fréquemment associé à la transcription du Human papilloma virus à haut risque (HPV). Les tumeurs liées aux HPV oncogènes 16 ou 18 ont généralement une morphologie non kératinisante (118,119). Elles montrent une forte expression de la protéine p16, et ont des mutations du gène p53 (120,121). HPV à risque élevé a été récemment déterminé comme facteur étiologique important pour un sous-type de carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Ils sont connus pour avoir une prédilection particulière pour les amygdales de l'oropharynx et sont caractérisés par une morphologie basaloïde non kératinisant et un fort immunomarquage de p16 (122). Identifier l'ADN HPV (polymerase chain reaction (PCR), hybridation in situ) ou l'ARN (reverse transcriptase

polymerase chain reaction (RT-PCR)) dans les ganglions lymphatiques permet de localiser le site du primitif dans l'oropharynx (102).

Les *Figures 24 et 25* montrent respectivement une hybridation in situ avec une sonde à ADN HPV oncogène, marquage nucléaire des cellules tumorales d'un carcinome épidermoïde ($\times 40$) et une immunohistochimie anti-p16, avec des cellules tumorales uniformément marquées (noyau et cytoplasme).

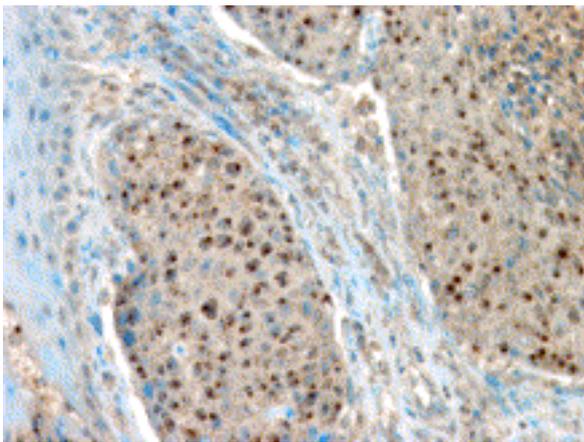


Figure 24 : Hybridation in situ avec une sonde à ADN HPV oncogène, marquage nucléaire des cellules tumorales d'un carcinome épidermoïde ($\times 40$) (107).

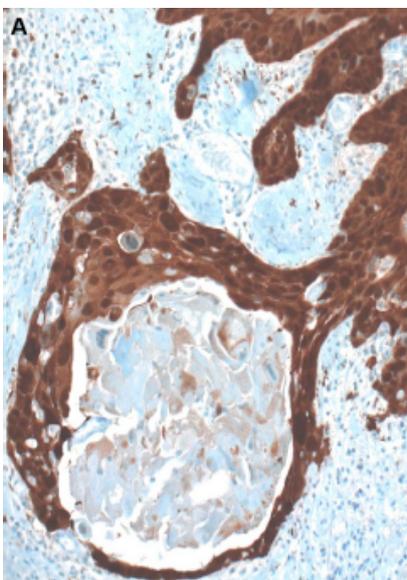


Figure 25 : Immunohistochimie anti-p16, les cellules tumorales sont uniformément marquées (noyau et cytoplasme).

5.4 Perspectives dans l'approche sélective des volumes cibles des muqueuses

5.4.1 Statut HPV (stratification des essais cliniques)

A 3 ans, la survie globale des patients atteints de cancer de l'oropharynx HPV positif est d'environ 82,4% (vs 57,1% pour les HPV négatif) (123). Compte tenu des taux élevés de réponse au traitement dans les tumeurs HPV positives, des taux similaires pourraient être obtenus avec des traitements moins lourds, voire une diminution de dose. Cela minimiserait les complications à long terme et les toxicités associées aux traitements actuels. Trois essais cliniques évaluent l'intérêt potentiel d'une diminution de la dose chez les patients atteints de cancer de l'oropharynx HPV-positif dans les différents traitements par radiochimiothérapie. Dans un essai de phase II, chez des patients atteints de CEC localement avancé HPV positifs, les investigateurs évaluent si les sujets qui ont reçu une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie dose standard avec modulation d'intensité (RCMI) associée au cétuximab, ont une différence de 2 ans sur la survie sans progression par rapport à ceux qui ont reçu une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie à faible dose en RCMI associée au cétuximab (NCT01084083/ECOG- E1308). Deux autres essais étudient d'autres protocoles de diminution de dose dans les cas des CEC HPV+, et devraient être achevés en 2015 (NCT01088802/J0988 et NCT01221753). Dans l'essai NCT01221753, l'utilisation de la chimiothérapie d'induction avec docetaxel/cisplatine/5-fluorouracil suivie d'une chimio-radiothérapie concomitante avec une dose modifiée est à l'étude dans les cas de cancer de l'oropharynx localement avancé. NCT01088802 est une étude de phase I / II sur la diminution des doses de radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante dans les cas favorables des cancers de l'oropharynx HPV positifs. Un autre essai, RTOG 1016, est un essai de non-infériorité de phase III qui permettra d'évaluer si la radiothérapie + cetuximab ou la radiothérapie + cisplatine ont des taux de survie comparables à 5 ans avec moins de toxicité aiguë pour les patients CEC HPV+ localement avancés à faible risque. RTOG 1016 a débuté en 2011. On peut chercher la présence du virus HPV par PCR HPV et p16 sur la cytoponction. Si les deux sont présents, cela oriente vers un primitif de l'oropharynx. Cependant cela ne dispense pas d'une amygdalectomie bilatérale et d'un TEP scanner. Par ailleurs, les ganglions du niveau IIA avec une anatomo-pathologie de carcinome indifférencié peuvent être liés à HPV. Un niveau IV de la même histologie doit plutôt faire évoquer un

primitif pulmonaire. En cas de niveau IV, une fibroscopie bronchique et un scanner thoracique sont préconisés pour rechercher le primitif pulmonaire (124).

5.4.2 Détection des primitifs par immunohistochimie

Des études récentes suggèrent qu'il serait possible de déterminer la localisation des primitifs à l'aide des différentes techniques d'immunohistochimie diagnostiques sur les ganglions métastatiques cervicaux. Park et al, (125) ont évalué les profils d'expression des cytokératines 5/6, 8/18, 10, 13, 14, 19, p16 et pRb, chez 101 patients atteints de CEC de la tête et du cou. Ils ont constaté que la cytokératine 10, était plus fréquemment exprimée dans les primitifs de la cavité buccale, alors que la cytokératine 19, était plus fréquemment observée dans les tumeurs provenant du pharynx et du larynx. L'expression de p16 et pRb était plus fréquemment observée dans les tumeurs de l'oropharynx. L'immunohistochimie permet de passer du concept de métastase de primitif inconnu à celui de primitif incertain (126).

5.5 Volumes Cibles Ganglionnaires

Les ganglions lymphatiques les plus fréquemment impliqués sont les niveaux ganglionnaires II et III, suivis des niveaux I, niveaux IV et V (10,23,104,127).

L'envahissement ganglionnaire unilatéral est le plus fréquent, alors que les ganglions cervicaux bilatéraux sont présents dans environ 10% des patients (70). Dans la plupart des groupes de patients, la taille moyenne des ganglions est de 5 cm (extrêmes entre 2 et 14 cm) et une prévalence de N2 (2,10,46,61,71).

Les métastases ganglionnaires sont généralement localisées au niveau moyen et supérieur du cou et secondaires aux cancers de la tête et du cou (35,39,128). Typiquement les patients atteints de métastases dans la région sus-claviculaire bénéficient d'une approche palliative lorsqu'un primitif d'origine sous-claviculaire est suspecté (poumon, œsophage, sein...), et sont exclus de l'analyse (2,19,34,39,61).

Les recommandations du « National Comprehensive Cancer Network guidelines » pour les CUP de la tête et du cou reflètent le manque de consensus sur leur prise en charge thérapeutique. Les guidelines donnent des recommandations de niveau IIa pour le traitement chirurgical, curage ganglionnaire du cou des territoires I à V suivi d'une radiothérapie des ganglions cervicaux bilatéraux et des muqueuses. Il y a aussi une recommandation de catégorie 3 pour irradier seulement les ganglions homolatéraux du cou, et une recommandation de catégorie 2B pour une radio-chimiothérapie postopératoire des ganglions N2/N3 ou ceux avec une extension extra-capsulaire. D'autres recommandations de catégorie 3, comprennent le traitement des ganglions N1 par radiothérapie seule. Les recommandations des doses de rayonnement sont comprises entre 50-60 Gy pour les muqueuses où l'on a de fortes chances de retrouver la tumeur primitive en fonction de la taille du champ et de l'utilisation de la chimiothérapie (60-64 Gy sur les zones particulièrement suspectes muqueuses). Sur les territoires ganglionnaires à haut risque métastatique les doses sont entre 60-66 Gy, sur les faibles risques 50 Gy, et sur les ganglions macroscopiques 70 Gy si la chirurgie n'a pas pu avoir lieu.

5.6 Doses d'irradiation requises

La dose habituellement administrée aux ganglions non réséqués est de 65 à 70 Gy, avec un fractionnement standard de 1,8 à 2 Gy par fraction, une dose de 50-56 Gy est nécessaire sur les territoires cervicaux non atteints. Sur les muqueuses, une dose de 60-66 Gy est recommandée (77). Si un curage ganglionnaire cervical a été effectué, la dose minimale pour la radiothérapie post-opératoire sur la zone opérée est de 54-60 Gy, à 2 Gy par fraction, et une dose de 64 à 66 Gy est recommandée s'il existe une extension extra-capsulaire. Lorsque la radiothérapie par RCMI est utilisée, le fractionnement peut varier entre les différentes aires, ainsi la dose élective aux ganglions non impliqués (controlatérale) peut être de 56 Gy, 1,75 Gy par fraction, tandis que la dose aux ganglions non réséqués peut être de 69 Gy à 2,16 Gy par fraction, et la dose aux sites putatifs des muqueuses est de 66 Gy à 2,06 Gy par fraction (77).

5.7 Chimiothérapie et thérapie ciblée concomitante

Une radio-chimiothérapie concomitante (cisplatine 100 mg/m² intra-veineux, J1, J22, J43 toutes les trois semaines, si absence d'insuffisance rénale et bon état général) dans les cancers localement avancés de la tête et du cou améliore le contrôle loco-régional et la survie globale, que ce soit sans ou après une chirurgie. La radiothérapie associée à l'erbitux (J1 400 mg/m² intra-veineux puis 250 mg/m² hebdomadaire) peut aussi être utilisée en cas de contre-indication au cisplatine (insuffisance rénale ou état général précaire) en cas de métastases cervicales en place. Cependant, il n'existe aucune étude randomisée chez les patients avec des CUP et la justification du traitement est basée sur des résultats de primitif connu de la tête et du cou et de petites séries de patients atteints de CEC de primitif inconnu. Dans un essai récent de Shehadeh et al, 37 patients ont été traités par un curage ganglionnaire suivi d'une radio-chimiothérapie concomitante avec de fortes doses de cisplatine et une irradiation bilatérale du cou et des muqueuses (129). Après une période médiane de suivi de 42 mois, 89% des patients étaient en vie. Seulement deux rechutes loco-régionales et quatre rechutes à distance ont été observées. Sur la base de ces données, il est justifié d'administrer un traitement systémique chez les patients N2b ou N3 (130,131). La radio-chimiothérapie concomitante a un fort niveau de preuve. L'extension extra-capsulaire et le résidu tumoral après la chirurgie sont des indications habituelles pour une poly-chimiothérapie contenant du platine associée à la radiothérapie adjuvante (132). Dans les situations de ganglions cervicaux non résécables (N2-N3), l'efficacité de la chimio-radiothérapie concomitante a été démontrée (132,133). Contrairement au bénéfice de la chimiothérapie concomitante lorsque le primitif est connu, les données sur le rôle de la chimiothérapie dans les CUP restent incertaines (81).

5.8 Chimiothérapie d'induction

L'incidence des métastases à distance est comprise entre 11% et 38%. Elle est corrélée au stade ganglionnaire et à l'extension extra-capsulaire (6,87).

Avec l'amélioration du contrôle loco-régional et la diminution de l'incidence de la récurrence au niveau des muqueuses, le problème des métastases et sa conséquence sur la survie globale devient un enjeu important. Il n'existe aucune preuve sur le traitement néoadjuvant chez les patients atteints de CUP, mais la Société Européenne d'Oncologie Médicale suggère une chimiothérapie à base de platine avant la radiothérapie chez certains patients avec une maladie N3 (130). Des résultats encourageants émanent d'études utilisant la chimiothérapie d'induction et montrent une réduction des taux de métastases à distance d'environ 50% par rapport à la série radio-chimiothérapie concomitante (de 20% à 10% approximativement). Ainsi, la chimiothérapie d'induction (3 cycles de 21 jours : docétaxel 75 mg/m²/j iv J1/ cisplatine 100 mg/m² iv J1/ 5FU 1000 mg/m² iv J1 à J5 ou 4 cycles de 21 jours docétaxel 75 mg/m²/j iv J1/ cisplatine 75 mg/m² iv J1 / 5 FU J1 à 5) est une stratégie prometteuse pour la recherche clinique chez les patients avec un primitif inconnu (133).

6 Conclusion

Cette enquête montre une variabilité des réponses entre les différents spécialistes de la tête et du cou en terme de « clinical target volumes ». L'irradiation pan-muqueuse et cervicale bilatérale est débattue. L'irradiation pan-muqueuse n'était pas le standard mais est encore utilisé dans certain cas (pN3, probablement à cause de la RCMI qui a permis une baisse des toxicités tardive). L'irradiation bilatérale était commune pour tous les cas cliniques (pN2) avec une dose prophylactique au niveau du cou controlatéral. La revue de la littérature montre aussi des pratiques différentes selon les instituts et suggère une irradiation unilatérale ou une chirurgie seule, en cas de pN1. Les CUP cervicaux nécessitent une redéfinition des volumes cibles ganglionnaires mais aussi muqueux sur la base de 4 éléments de décision principaux : le niveau ganglionnaire, le stade ganglionnaire, le statut HPV/EBV et les données histopathologiques (immunohistochimie pour les carcinomes indifférenciés et variants histopathologiques des épidermoïdes). L'index thérapeutique peut être optimisé par une sélection personnalisée prudente des volumes cibles irradiés de façon prioritaire par RCMI pour limiter les toxicités tardives avec l'aide du REFCOR. Une enquête ambispective (rétrospective et prospective) devrait débuter pour examiner ces facteurs plus spécifiquement.

7 Références :

1. COMESS MS, BEAHR OH, DOCKERTY MB. Cervical metastasis from occult carcinoma. *Surg Gynecol Obstet.* mai 1957;104(5):607-617.
2. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen 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.* mai 2000;55(2):121-129.
3. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck.* janv 2013;35(1):123-132.
4. Bataini JP, Rodriguez J, Jaulerry C, Brugere J, Ghossein NA. Treatment of metastatic neck nodes secondary to an occult epidermoid carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* sept 1987;97(9):1080-1084.
5. Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP. *Clin Transl Oncol.* juin 2009;11(6):340-348.
6. Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2001;50(3):727-733.
7. Coster JR, Foote RL, Olsen KD, Jack SM, Schaid DJ, DeSanto LW. Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(4):743-749.
8. Patel RS, Clark J, Wyten R, Gao K, O'Brien CJ. Squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site: a « selective treatment » approach. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* déc 2007;133(12):1282-1287.
9. Adams JR, O'Brien CJ. Unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck: a review of diagnosis, treatment and outcomes. *Asian J Surg.* avr 2002;25(2):188-193.
10. Strojan P, Anicin A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumour. *Radiother Oncol.* oct 1998;49(1):33-40.
11. Issing WJ, Taleban B, Tauber S. [Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of the head and neck region with unknown primary. A survey of 167 patients]. *Laryngorhinootologie.* sept 2003;82(9):659-665.
12. Aslani M, Sultanem K, Voung T, Hier M, Niazi T, Shenouda G. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: Is there a need for neck dissection? *Head & Neck.* 2007;29(6):585-90.
13. Ligey A, Gentil J, Créhange G, Montbarbon X, Pommier P, Peignaux K, 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. *Radiother Oncol.* déc 2009;93(3):483-487.

14. D'Souza G, Zhang HH, D'Souza WD, Meyer RR, Gillison ML. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer. *Oral Oncol.* févr 2010;46(2):100-104.
15. Robbins K SA. COnsensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1 mai 2008;134(5):536-538.
16. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* déc 2003;69(3):227-236.
17. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer.* juin 1972;29(6):1446-1449.
18. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg.* oct 1990;160(4):405-409.
19. Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Otorhinolaryngol.* juill 2002;259(6):325-333.
20. Boscolo-Rizzo P, Da Mosto MC, Gava A, Marchiori C. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: analysis of 82 cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2006;68(4):189-194.
21. Vorwerk H, Hess CF. Guidelines for delineation of lymphatic clinical target volumes for high conformal radiotherapy: head and neck region. *Radiation Oncology.* 2011;6(1):97.
22. Werner JA, Dünne AA, Myers JN. Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. *Head Neck.* avr 2003;25(4):322-332.
23. Cantù G, Bimbi G, Miceli R, Mariani L, Colombo S, Riccio S, et al. Lymph node metastases in malignant tumors of the paranasal sinuses: prognostic value and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* févr 2008;134(2):170-177.
24. Nicholls JM, Agathangelou A, Fung K, Zeng X, Niedobitek G. The association of squamous cell carcinomas of the nasopharynx with Epstein-Barr virus shows geographical variation reminiscent of Burkitt's lymphoma. *J Pathol.* oct 1997;183(2):164-168.
25. Mourouzis C, Boynton A, Grant J, Umar T, Wilson A, Macpheson D, et al. Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis – UK experience. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* déc 2009;37(8):443-447.
26. O'Hara J, Ferlito A, Takes RP, Rinaldo A, Strojjan P, Shaha AR, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck metastasizing to the parotid gland--a review of current recommendations. *Head Neck.* déc 2011;33(12):1789-1795.
27. Košec A, Svetina L, Lukšić I. Significance of clinical stage, extent of surgery and outcome in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Oral Maxillofac Surg.* janv 2013;42(1):82-88.

28. Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg.* mars 2010;39(3):235-242.
29. Klussmann JP, Ponert T, Mueller RP, Dienes HP, Guntinas-Lichius O. Patterns of lymph node spread and its influence on outcome in resectable parotid cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* août 2008;34(8):932-937.
30. Réseau d'expertise Français sur les Tumeurs ORL Rares (REFCOR). Tumeurs malignes primitives des glandes salivaires [Internet]. 2009. Disponible sur: <http://www.orphrance.org/article.php?id=34>
31. Hemminki K, Bevier M, Hemminki A, Sundquist J. Survival in cancer of unknown primary site: population-based analysis by site and histology. *Ann Oncol.* juill 2012;23(7):1854-1863.
32. Vaamonde P, Martín Martín C, del Río Valeiras M, Labella Caballero T. [A study of cervical metastases from unknown primary tumor]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* oct 2002;53(8):601-606.
33. Yalin Y, Pingzhang T, Smith GI, Ilankovan V. Management and outcome of cervical lymph node metastases of unknown primary sites: a retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* déc 2002;40(6):484-487.
34. Tong C-C, Luk M-Y, Chow S-M, Ngan K-C, Lau W-H. Cervical nodal metastases from occult primary: undifferentiated carcinoma versus squamous cell carcinoma. *Head Neck.* avr 2002;24(4):361-369.
35. Kirschner MJ, Fietkau R, Waldfahrer F, Iro H, Sauer R. [Therapy of cervical lymph node metastases of unknown primary tumor]. *Strahlenther Onkol.* juill 1997;173(7):362-368.
36. B Baujat, J Thariat, Ac Baglin, V Costes, S Testelin, E Reyt, F Janot et les membres du REFCOR. Réseau d'Expertise Français sur les cancers ORL Rares. Tumeurs malignes primitives des voies aérodigestives supérieures en excluant le carcinome épidermoïde de type « commun » [Internet]. 2009. Disponible sur: <http://www.orphrance.org/article.php?id=34>
37. Parsons JT, Million RR, Mendenhall WM. Regional lymph node irradiation. *Recent Results Cancer Res.* 1994;134:81-87.
38. Chawla S, Kim S, Dougherty L, Wang S, Loevner LA, Quon H, et al. Pretreatment diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of local treatment response in squamous cell carcinomas of the head and neck. *AJR Am J Roentgenol.* janv 2013;200(1):35-43.
39. Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck.* déc 1998;20(8):739-744.
40. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer.* 1 déc 2004;101(11):2641-2649.
41. Kwee TC, Basu S, Cheng G, Alavi A. FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mars 2010;37(3):635-644.

42. Wong WL, Batty V. Role of PET/CT in maxillo-facial surgery. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. juin 2009;47(4):259-267.
43. Rödel RMW, Matthias C, Blomeyer BD, Wolff HA, Jung K, Christiansen H. Impact of distant metastasis in patients with cervical lymph node metastases from cancer of an unknown primary site. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. sept 2009;118(9):662-669.
44. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, Werning JW, Kirwan J, Morris CG, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope*. déc 2009;119(12):2348-2354.
45. Righi PD, Sofferman RA. Screening unilateral tonsillectomy in the unknown primary. *Laryngoscope*. mai 1995;105(5 Pt 1):548-550.
46. Lapeyre M, Malissard L, Peiffert D, Hoffstetter S, Toussaint B, Renier S, et al. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary: is a tonsillectomy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 1997;39(2):291-296.
47. McQuone SJ, Eisele DW, Lee DJ, Westra WH, Koch WM. Occult tonsillar carcinoma in the unknown primary. *Laryngoscope*. nov 1998;108(11 Pt 1):1605-1610.
48. Randall DA, Johnstone PA, Foss RD, Martin PJ. Tonsillectomy in diagnosis of the unknown primary tumor of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. janv 2000;122(1):52-55.
49. Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE, Agrawal A. Tonsillectomy vs. deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors. *Laryngoscope*. janv 2009;119(1):102-106.
50. 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*. mars 2001;124(3):331-333.
51. 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*. juin 2008;46(4):283-287.
52. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, Khan Z, Sciubba J, Pai SI, et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. *Head Neck*. juill 2008;30(7):898-903.
53. Perkins SM, Spencer CR, Chernock RD, Haughey BH, Nussenbaum B, Adkins DR, et al. Radiotherapeutic management of cervical lymph node metastases from an unknown primary site. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. juill 2012;138(7):656-661.
54. Yildirim G, Morrison WH, Rosenthal DI, Sturgis EM, Papadimitrakopoulou VA, Schwartz DL, et al. Outcomes of patients with tonsillar carcinoma treated with post-tonsillectomy radiation therapy. *Head Neck*. avr 2010;32(4):473-480.
55. Iganej S, Kagan R, Anderson P, Rao A, Tome M, Wang R, et al. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse. *Head Neck*. mars 2002;24(3):236-246.
56. Badoual C, Righini C, Barry B, Bertolus C, Nadéri S, Morinière S, et al. Pre-therapeutic histological and cytological assessment in head and neck squamous cell carcinomas. *French*

- Society of Otorhinolaryngology Guidelines--2012. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* déc 2012;129(6):319-326.
57. Ferlito A, Robbins KT, Shah JP, Medina JE, Silver CE, Al-Tamimi S, et al. Proposal for a rational classification of neck dissections. *Head & Neck.* 2011;33(3):445-50.
 58. Thariat J, Hamoir M, Janot F, De Mones E, Marcy P-Y, Carrier P, et al. [Neck dissection following chemoradiation for node positive head and neck carcinomas]. *Cancer Radiother.* déc 2009;13(8):758-770.
 59. Glynne-Jones RG, Anand AK, Young TE, Berry RJ. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an occult primary: a conservative approach to the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* févr 1990;18(2):289-294.
 60. Weir L, Keane T, Cummings B, Goodman P, O'Sullivan B, Payne D, et al. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radiother Oncol.* juin 1995;35(3):206-211.
 61. Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, Goepfert H, Geara F, Ang KK. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head Neck.* déc 1998;20(8):674-681.
 62. Reddy SP, Marks JE. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 1997;37(4):797-802.
 63. Jesse RH, Perez CA, Fletcher GH. Cervical lymph node metastasis: unknown primary cancer. *Cancer.* avr 1973;31(4):854-859.
 64. Dunst J, Sauer R, Weidenbecher M. [Cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor]. *Strahlenther Onkol.* mars 1988;164(3):129-135.
 65. De Braud F, Heilbrun LK, Ahmed K, Sakr W, Ensley JF, Kish JA, et al. Metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary localized to the neck. Advantages of an aggressive treatment. *Cancer.* 15 juill 1989;64(2):510-515.
 66. Wang RC, Goepfert H, Barber AE, Wolf P. Unknown primary squamous cell carcinoma metastatic to the neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* déc 1990;116(12):1388-1393.
 67. Marcial-Vega VA, Cardenes H, Perez CA, Devineni VR, Simpson JR, Fredrickson JM, et al. Cervical metastases from unknown primaries: radiotherapeutic management and appearance of subsequent primaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* oct 1990;19(4):919-928.
 68. Harper CS, Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Cancer in neck nodes with unknown primary site: role of mucosal radiotherapy. *Head Neck.* déc 1990;12(6):463-469.
 69. Maulard C, Housset M, Brunel P, Rozec C, Ucla L, Delanian S, et al. [Primary cervical lymph nodes of epidermoid type. Results of a series of 123 patients treated by the association surgery-radiotherapy or irradiation alone]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1992;109(1):6-13.
 70. Oen AL, de Boer MF, Hop WC, Knegt P. Cervical metastasis from the unknown primary tumor. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1995;252(4):222-228.

71. Sinnathamby K, Peters LJ, Laidlaw C, Hughes PG. The occult head and neck primary: to treat or not to treat? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1997;9(5):322-329.
72. Fernández JA, Suárez C, Martínez JA, Llorente JL, Rodrigo JP, Alvarez JC. Metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary tumour: prognostic factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. avr 1998;23(2):158-163.
73. Friesland S, Lind MG, Lundgren J, Munck-Wikland E, Fernberg JO. Outcome of ipsilateral treatment for patients with metastases to neck nodes of unknown origin. *Acta Oncol*. 2001;40(1):24-28.
74. Argiris A, Smith SM, Stenson K, Mittal BB, Pelzer HJ, Kies MS, et al. Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary. *Ann Oncol*. août 2003;14(8):1306-1311.
75. Christiansen H, Hermann RM, Martin A, Nitsche M, Schmidberger H, Pradier O. Neck lymph node metastases from an unknown primary tumor retrospective study and review of literature. *Strahlenther Onkol*. juin 2005;181(6):355-362.
76. Klem ML, Mechalakos JG, Wolden SL, Zelefsky MJ, Singh B, Kraus D, et al. Intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer of unknown primary: toxicity and preliminary efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2008;70(4):1100-1107.
77. Madani I, Vakaet L, Bonte K, Boterberg T, De Neve W. Intensity-modulated radiotherapy for cervical lymph node metastases from unknown primary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 juill 2008;71(4):1158-1166.
78. Lu H, Yao M, Tan H. Unknown primary head and neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy: to what extent the volume should be irradiated. *Oral Oncol*. juin 2009;45(6):474-479.
79. Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J, Ang KK, Morrison WH, Weber RS, et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head-and-neck primary site: M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2010;78(4):1005-1010.
80. Sher DJ, Balboni TA, Haddad RI, Norris CM Jr, Posner MR, Wirth LJ, et al. Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy for unknown primary of head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2011;80(5):1405-1411.
81. Chen AM, Farwell DG, Lau DH, Li B-Q, Luu Q, Donald PJ. Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2011;81(2):346-352.
82. Shoushtari A, Saylor D, Kerr K-L, Sheng K, Thomas C, Jameson M, et al. Outcomes of patients with head-and-neck cancer of unknown primary origin treated with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 2011;81(3):e83-91.
83. Lou J, Guo L, Zhao J, Wang S. [Squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site: a retrospective analysis of treatment strategies and prognosis]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. janv 2013;48(1):32-36.

84. Suárez C, Llorente JL, Nuñez F, Diaz C, Gomez J. Neck dissection with or without postoperative radiotherapy in supraglottic carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg.* juill 1993;109(1):3-9.
85. Rodrigo JP, Maseda E, Maldonado M, Aldama P, Puente M, Llorente JL, et al. [Efficacy of postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a prospective randomised clinical trial]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* nov 2004;55(9):415-419.
86. Strojan P, Ferlito A, Langendijk JA, Corry J, Woolgar JA, Rinaldo A, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. a review of therapeutic options. *Head Neck.* févr 2013;35(2):286-293.
87. Jerezek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Rev.* avr 2004;30(2):153-164.
88. Wallace A, Richards GM, Harari PM, Kirwan JM, Morris CG, Katakam H, et al. Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am J Otolaryngol.* août 2011;32(4):286-290.
89. Patel UA, Brennan TE. Disparities in head and neck cancer: assessing delay in treatment initiation. *Laryngoscope.* août 2012;122(8):1756-1760.
90. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol.* 1 févr 2003;21(3):555-563.
91. Beldi D, Jerezek-Fossa BA, D'Onofrio A, Gambaro G, Fiore MR, Pia F, et al. Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site: retrospective analysis of 113 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2007;69(4):1051-1058.
92. Huang C-C, Tseng F-Y, Yeh T-H, Wen Y-H, Hsu C-J, Ko J-Y, et al. Prognostic factors of unknown primary head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* sept 2008;139(3):429-435.
93. Lefebvre JL, Coche-Dequeant B, Van JT, Buisset E, Adenis A. Cervical lymph nodes from an unknown primary tumor in 190 patients. *Am J Surg.* oct 1990;160(4):443-446.
94. Davidson BJ, Spiro RH, Patel S, Patel K, Shah JP. Cervical metastases of occult origin: the impact of combined modality therapy. *Am J Surg.* nov 1994;168(5):395-399.
95. Medini E, Medini AM, Lee CK, Gapany M, Levitt SH. The management of metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary. *Am J Clin Oncol.* avr 1998;21(2):121-125.
96. Blanchard P. Le cou radique : toxicités aiguës et chroniques de la radiothérapie cervico-faviale. 16 oct 2012;
97. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* févr 2011;12(2):127-136.
98. Urban D, Gluck I, Pfeffer MR, Symon Z, Lawrence YR. Lymph node ratio predicts the benefit of post-operative radiotherapy in oral cavity cancer. *Radiother Oncol.* janv 2013;106(1):74-79.

99. Ch'ng S, Oates J, Gao K, Foo K, Davies S, Brunner M, et al. Prospective quality of life assessment between treatment groups for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 29 mai 2013;
100. Villeneuve H, Després P, Fortin B, Filion E, Donath D, Soulières D, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary cancer: a single-institution experience with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 avr 2012;82(5):1866-1871.
101. Bourhis,, Blanchard Pierre, Yun Gan Tao, Nicolas Daly-Schveitzer. *Radiothérapie des carcinomes des voies aériennes digestives supérieures (institut Gustave Roussy)*. 2011.
102. El-Mofty SK, Zhang MQ, Davila RM. Histologic identification of human papillomavirus (HPV)-related squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes: a reliable predictor of the site of an occult head and neck primary carcinoma. *Head Neck Pathol*. sept 2008;2(3):163-168.
103. Zengel P, Assmann G, Mollenhauer M, Jung A, Sotlar K, Kirchner T, et al. Cancer of unknown primary originating from oropharyngeal carcinomas are strongly correlated to HPV positivity. *Virchows Arch*. sept 2012;461(3):283-290.
104. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mai 2001;50(1):55-63.
105. Jones AS, Phillips DE, Cook JA, Field JK, Gati I. Non-squamous malignancy in lymph nodes: the occult primary. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. août 1993;18(4):311-316.
106. Barnes L, Ferlito A, Altavilla G, MacMillan C, Rinaldo A, Doglioni C. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: clinicopathological features and differential diagnosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. janv 1996;105(1):75-82.
107. Badoual C, Péré H, Cros J, Roussel H. Carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures : quoi de neuf en 2009. *Annales de Pathologie*. sept 2009;29(4):265-273.
108. Chan JK, Yip TT, Tsang WY, Poon YF, Wong CS, Ma VW. Specific association of Epstein-Barr virus with lymphoepithelial carcinoma among tumors and tumorlike lesions of the salivary gland. *Arch Pathol Lab Med*. oct 1994;118(10):994-997.
109. Iezzoni JC, Gaffey MJ, Weiss LM. The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Clin Pathol*. mars 1995;103(3):308-315.
110. Carpenter DH, El-Mofty SK, Lewis JS Jr. Undifferentiated carcinoma of the oropharynx: a human papillomavirus-associated tumor with a favorable prognosis. *Mod Pathol*. oct 2011;24(10):1306-1312.
111. Singhi AD, Stelow EB, Mills SE, Westra WH. Lymphoepithelial-like carcinoma of the oropharynx: a morphologic variant of HPV-related head and neck carcinoma. *Am J Surg Pathol*. juin 2010;34(6):800-805.
112. Abdulla AK, Mian MY. Lymphoepithelial carcinoma of salivary glands. *Head Neck*. déc 1996;18(6):577-581.

113. Frank DK, Cheron F, Cho H, DiCostanzo D, Sclafani AP. Nonnasopharyngeal lymphoepitheliomas (undifferentiated carcinomas) of the upper aerodigestive tract. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* avr 1995;104(4 Pt 1):305-310.
114. Desai PC, Jaglal MV, Gopal P, Ghim S-J, Miller DM, Farghaly H, et al. Human papillomavirus in metastatic squamous carcinoma from unknown primaries in the head and neck: a retrospective 7 year study. *Exp Mol Pathol.* oct 2009;87(2):94-98.
115. Begum S, Westra WH. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck is a mixed variant that can be further resolved by HPV status. *Am J Surg Pathol.* juill 2008;32(7):1044-1050.
116. Ritwik P, Cordell KG, Brannon RB. Minor salivary gland mucoepidermoid carcinoma in children and adolescents: a case series and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports.* 2012;6(1):182.
117. Ozawa H, Tomita T, Sakamoto K, Tagawa T, Fujii R, Kanzaki S, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the head and neck: clinical analysis of 43 patients. *Jpn J Clin Oncol.* juin 2008;38(6):414-418.
118. Chernock RD, El-Mofty SK, Thorstad WL, Parvin CA, Lewis JS Jr. HPV-related nonkeratinizing squamous cell carcinoma of the oropharynx: utility of microscopic features in predicting patient outcome. *Head Neck Pathol.* sept 2009;3(3):186-194.
119. Wilczynski SP, Lin BT, Xie Y, Paz IB. Detection of human papillomavirus DNA and oncoprotein overexpression are associated with distinct morphological patterns of tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Pathol.* janv 1998;152(1):145-156.
120. Lewis JS Jr, Thorstad WL, Chernock RD, Haughey BH, Yip JH, Zhang Q, et al. p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status. *Am J Surg Pathol.* août 2010;34(8):1088-1096.
121. Dai M, Clifford GM, le Calvez F, Castellsagué X, Snijders PJF, Pawlita M, et al. Human papillomavirus type 16 and TP53 mutation in oral cancer: matched analysis of the IARC multicenter study. *Cancer Res.* 15 janv 2004;64(2):468-471.
122. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 3 mai 2000;92(9):709-720.
123. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 1 juill 2010;363(1):24-35.
124. Vent J, Haidle B, Wedemeyer I, Huebbers C, Siefer O, Semrau R, et al. p16 Expression in carcinoma of unknown primary: Diagnostic indicator and prognostic marker. *Head Neck.* 23 janv 2013;
125. Park JM, Jung CK, Choi YJ, Lee KY, Kang JH, Kim MS, et al. The use of an immunohistochemical diagnostic panel to determine the primary site of cervical lymph node metastases of occult squamous cell carcinoma. *Hum Pathol.* mars 2010;41(3):431-437.
126. Varadhachary G. New Strategies for Carcinoma of Unknown Primary: The Role of Tissue-of-Origin Molecular Profiling. *Clin Cancer Res.* 1 août 2013;19(15):4027-4033.

127. Klop WM, Balm AJ, Keus RB, Hilgers FJ, Tan IB. [Diagnosis and treatment of 39 patients with cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of unknown primary origin, referred to Netherlands Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek Hospital, 1979-98]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 8 juill 2000;144(28):1355-1360.
128. Koivunen P, Laranne J, Virtaniemi J, Bäck L, Mäkitie A, Pulkkinen J, et al. Cervical metastasis of unknown origin: a series of 72 patients. *Acta Otolaryngol.* juill 2002;122(5):569-574.
129. Shehadeh NJ, Ensley JF, Kucuk O, Black C, Yoo GH, Jacobs J, et al. Benefit of postoperative chemoradiotherapy for patients with unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* déc 2006;28(12):1090-1098.
130. Briasoulis E, Pavlidis N, Felip E. Cancers of unknown primary site: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* mai 2009;20 Suppl 4:154-155.
131. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* juill 2009;92(1):4-14.
132. Ahmed KA, Robbins KT, Wong F, Salazar JE. Efficacy of concomitant chemoradiation and surgical salvage for N3 nodal disease associated with upper aerodigestive tract carcinoma. *Laryngoscope.* nov 2000;110(11):1789-1793.
133. Corry J, Rischin D. Induction chemotherapy in head and neck cancer: closer to an answer? *Lancet Oncol.* févr 2011;12(2):113-114.

8 Résumés :

8.1 Résumé et poster CONGRES SFRO 2013

Variabilité inter-observateur de la définition des volumes cibles muqueux en situation d'adénopathie cervicale sans porte d'entrée retrouvée (CUP)

Introduction : L'objectif était d'évaluer les volumes muqueux irradiés en situation de CUP selon site ganglionnaire (n), statut human papilloma virus (HPV) et sous-type histologique.

Matériels et méthodes: Une enquête des pratiques était réalisée sur cas cliniques anonymes. La variabilité était mesurée par le pourcentage de médecins prescrivant cette irradiation par site muqueux et par cas.

Résultats : Cas 1, l'irradiation comportait : NP 63%, O 74%, CB 54%, L 37%, hypopharynx (H) 53%. Le cas 2, l'irradiation comportait : NP 47%, O 82%, CB 35%, L 29 %, H 47%. Cas 3, l'irradiation comportait : NP 71%, O 79%, CB 21%, L 29%, H 29%. Cas 4, l'irradiation comportait: NP 85%, O 79%, CB 36%, L 71%, H 79%. Cas 5, l'irradiation comportait : NP 79%, O 86%, CB 29%, L 36%, H 79%. Nous avons irradié en 3D, sélectivement pour améliorer la tolérance, certains volumes muqueux selon des hypothèses de site primitif : cas 1, nIb, carcinome épidermoïde (CE) à cellules fusiformes : primitif probable buccal (CB). Cas 2, nII, ganglion kystique, 4 cm, HPV +: primitif probable oropharyngé (O). Cas 3, nV, lymphoépithelial : primitif probable nasopharyngé (NP). Cas 4, 100 PA, nIV, 7 cm, indifférencié, avec extension extra-capsulaire. Cas 5, nII, 3cm, CE et neuroendocrine : primitif probable laryngé (L). Quatre patients sont en rémission (recul > 2 ans), avec xérostomie grade 1-2. Le cas 4 eut un cancer pulmonaire primitif.

Conclusion : Des disparités variables mais importantes étaient constatées dans la définition des volumes cibles muqueux. Ceci pourrait s'expliquer par une prise en compte variable de la morbidité. Il est important d'indiquer le sous-type histologique et le statut HPV et de recourir au Réseau d'Expertise français sur les cancers ORL rares.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2013.07.118>

Variabilité inter-observateur de la définition des volumes cibles muqueux en situation d'adénopathie cervicale sans porte d'entrée retrouvée (CUP)

I. TROUSSIER^a, Y. POINTREAU^b, V. CALUGARU^c, X.S. SUN^d, N. MEERT^e, A. COUTTE^f, B. BAUJAT^g, R.J. BENSADOUN^h, O. VERESEZANⁱ, J. THARIAT^j

^a pôle régional cancérologie, CHU de la Milétrie, 2, rue de la Milétrie, BP 557, 86021 Poitiers cedex, ^b centre Jean Bernard, clinique Victor Hugo, 18, Rue Victor Hugo, 72000 Le Mans, ^c institut Curie, 26, Rue d'Ulm, 75005 Paris, ^d centre hospitalier Emile-Muller, 20, avenue du Dr-René-Laennec, 68100 Mulhouse, ^e Grand Hôpital de Charleroi Grand'Rue, 3 6000 Charleroi, Belgique ^f CHU Amiens, Place Victor Pauchet, 80054 Amiens Cedex, ^g CHU Tenon, AP-HP 4, rue de la Chine, 75020 Paris, ^h Centre Henri Bequerel, Rue d'Amiens, 76000 Rouen, ⁱ centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice

Introduction : une radiothérapie panmuqueuse et ganglionnaire cervicale bilatérale, standard basée sur des études rétrospectives pour prévenir l'émergence d'un primitif muqueux infra clinique et une récurrence ganglionnaire, est grevée d'une importante morbidité. Sur ce constat, de nombreuses institutions adaptent leurs volumes.

Objectif : évaluer les volumes muqueux irradiés en présence d'adénopathie cervicale sans primitif retrouvé (CUP) selon : le niveau ganglionnaire, le statut human papilloma virus (HPV) et le sous-type histopathologique. **Matériels et méthodes :** une enquête des pratiques a été réalisée sur cas cliniques anonymes soumis à des experts en ORL. La variabilité était mesurée par le pourcentage de médecins prescrivant cette irradiation par site muqueux et par cas.

Résultats : il existait une grande variabilité des volumes irradiés, notamment muqueux, suggérant que pour la majorité des experts, l'irradiation panmuqueuse n'est plus indiquée dans un grand nombre de cas. Certains critères comme le statut HPV (primitif muqueux) étaient intégrés dans le choix des volumes alors que les sous types histopathologiques étaient pas ou peu pris en compte. Trois exemples de stratégie sont rapportés ci-dessous.

Cas HPV, femme de 55 ans, non fumeuse, ganglion de type carcinome épidermoïde, statut HPV +, ganglion kystique de niveau IIb, TxpN2a, primitif probable oropharyngé : accord en majorité pour irradier l'oropharynx (82%) et épargner le larynx (29%) et la cavité buccale (21%).

Forte influence du tableau HPV sur les CTV

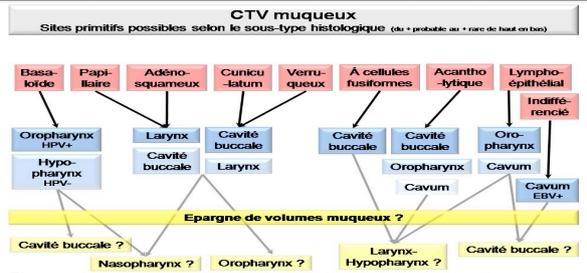
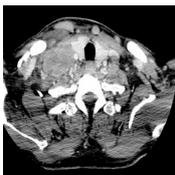


Figure 1 : l'origine des variants histopathologiques de cancers épidermoïdes selon le REFCOR 2008, avec la question d'une épargne de certains volumes muqueux (1).



Cas indifférencié, niveau IV droit, homme 70 ans, algérien, 100 PA, ganglion de type carcinome indifférencié, TxpN3M0, avec extension extra-capsulaire, primitifs probables nasopharynx, hypopharynx ou sous-claviculaire (pulmonaire) : accord en majorité pour irradier de manière étendue les muqueuses (médiane 71-85%) excepté la cavité buccale (36%).

Forte influence de l'histopathologie, l'ethnie et le niveau sur les CTV

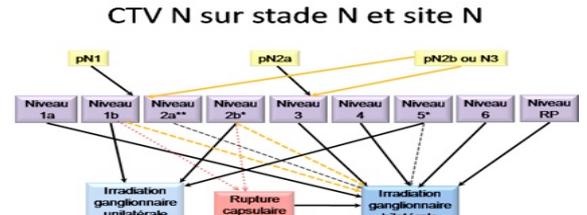
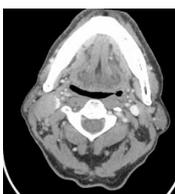


Figure 2 : clinical target volumes (CTV) ganglionnaire (N) unilatéral ou bilatéral selon le stade, l'extension extra-capsulaire et le niveau ganglionnaire (1).



Cas variant histopathologique, homme 60 ans, tabac 40 PA, ganglion de type carcinome épidermoïde et neuroendocrine, de niveau II droit, TxpN2a, avec extension extra-capsulaire, primitif probable oropharyngé : accord en majorité des radiothérapeutes pour irradier l'oropharynx (86%) et avis divergents pour épargner ou non les autres muqueuses.

Pas d'influence du variant histopathologique sur les CTV

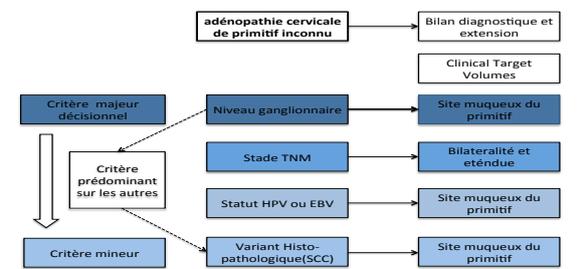


Figure 3 : critères décisionnels des Clinical Target Volumes muqueux et ganglionnaires en cas d'adénopathie cervicale de primitif inconnu

Conclusion : des disparités étaient constatées dans la définition des volumes cibles muqueux. Les points de vue diffèrent selon la balance bénéfique-risque de la morbidité d'une irradiation panmuqueuse. Il est important d'intégrer en routine l'ensemble des critères suivants : le niveau cervical, le stade N (TNM), le sous-type histopathologique et le statut HPV/EBV afin de définir au mieux les volumes cibles muqueux et ganglionnaires et de recourir au Réseau d'Expertise Français des Cancers ORL Rares (REFCOR).

Référence : Troussier I, Barry B, Baglin AC, Leysalle A, Janot F, Baujat B, Fakhry N, Sun XS, Marcy PY, Dufour X, Bensadoun RJ, Thariat J Volumes cibles en radiothérapie des adénopathies cervicales de primitif inconnu; état des lieux et pistes vers une approche sélective raisonnée sous l'égide du REFCOR (Réseau d'Expertise Français des Cancers ORL). Cancer Radiothérapie 2013

8.2 Résumé et article mise au point Cancer Radiothérapie septembre 2013

Objectif :

L'objectif de cette revue de la littérature était d'évaluer les pratiques en cas de métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé (carcinoma of unknown primary CUP) en termes d'irradiation des muqueuses et ganglionnaires et de les discuter afin de définir une stratégie personnalisée de sélection des volumes à irradier.

Matériel et méthodes :

Une recherche de la littérature a été réalisée avec les mots clés suivants : adénopathie cervicale, primitif inconnu, cancer voies aérodigestives supérieures, radiothérapie, curage, carcinome épidermoïde.

Résultats :

Les adénopathies cervicales (carcinomes épidermoïdes dans plus de 2/3 des cas) de primitif inconnu après confirmation diagnostique ont pour bilan étiologique un scanner, un TEP scanner au 18 FDG, une panendoscopie et une amygdalectomie. Dans un certain nombre de situations cliniques, les CUP sont traitées par curage et irradiation ganglionnaire et muqueuse non sélective étendue du nasopharynx à l'hypopharynx afin de contrôler la maladie ganglionnaire et de prévenir l'émergence d'un primitif métachrone à partir d'un primitif infra-clinique lors du diagnostic d'adénopathie. Il pourrait être justifié du fait de la morbidité majeure de proposer une sélection des volumes cibles ganglionnaires et muqueux par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité plutôt qu'une irradiation étendue systématique sur la base de quatre critères décisionnels essentiels : le niveau ganglionnaire, le stade ganglionnaire, le statut HPV/EBV, les données immunohistochimiques avec les variants histologiques.

Conclusion :

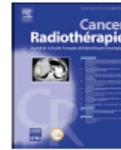
Il ne s'agit pas de proposer une recommandation en l'absence de niveau de preuve suffisant mais de repositionner le problème de ces irradiations pan-muqueuses, associées à une importante toxicité, et en conséquence de proposer une redéfinition sélective personnalisée des volumes cibles. Ces critères de décision devront être évalués prospectivement au regard de l'index thérapeutique obtenu.

Mots clés : adénopathie cervicale, primitif inconnu, cancer, ORL/voies aérodigestives supérieures, radiothérapie, curage, carcinome épidermoïde



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Volumes cibles en radiothérapie des adénopathies cervicales de primitif inconnu : état des lieux et pistes vers une approche sélective raisonnée sous l'égide du Refcor (Réseau d'expertise français des cancers ORL rares)

Target volumes in cervical lymphadenopathies of unknown primary: Toward a selective customized approach? On behalf of REFCOR

I. Troussier^a, B. Barry^b, A.C. Baglin^c, A. Leysalle^d, F. Janot^e, B. Baujat^f, N. Fakhry^g, X.S. Sun^h, P.Y. Marcyⁱ, X. Dufour^k, R.J. Bensadoun^a, J. Thariat^{d,j,*}

^a Service d'oncologie radiothérapie, PRC, CHU de la Milétrie, 2, rue de la Milétrie, BP 557, 86021 Poitiers cedex, France

^b Service de chirurgie tête et cou, groupe hospitalier Bichat-Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

^c Service d'anatomopathologie, institut de cancérologie Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

^d Service de radiothérapie, centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice, France

^e Service de chirurgie tête et cou, institut de cancérologie Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

^f Service de chirurgie tête et cou, CHU Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^g Service de chirurgie tête et cou, CHU Timone, AP-HM, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France

^h Service de radiothérapie, centre hospitalier Émile-Muller, 20, avenue du Dr-René-Laennec, 68100 Mulhouse, France

ⁱ Service de radiologie, centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice, France

^j Institut universitaire de la face et du cou, université de Nice Sophia-Antipolis, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice, France

^k Service de chirurgie tête et cou, CHU de la Milétrie, 2, rue de la Milétrie, BP 557, 86021 Poitiers cedex, France

INFORMATIONS

Historique de l'article :

Reçu le 10 juin 2013
Reçu sous la forme révisée
le 27 juin 2013
Accepté le 3 juillet 2013

Mots clés :

Adénopathie cervicale
Primitif inconnu
Cancer
ORL/voies aérodigestives supérieures
Radiothérapie
Curage
Carcinome épidermoïde

RÉSUMÉ

L'objectif de cette revue de la littérature était d'évaluer les pratiques en cas de métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé, en termes d'irradiation des muqueuses et ganglionnaires et de les discuter afin de définir une stratégie personnalisée de sélection des volumes à irradier. Une recherche de la littérature a été réalisée avec les mots clés suivants : adénopathie cervicale, primitif inconnu, cancer voies aérodigestives supérieures, radiothérapie, curage, carcinome épidermoïde. Les adénopathies cervicales (carcinomes épidermoïdes dans plus des deux tiers des cas) de primitif inconnu après confirmation diagnostique font l'objet d'un bilan étiologique, une scanographie, une TEP-scanographie au (¹⁸F)-fluorodésoxyglucose (FDG), une panendoscopie et une amygdalotomie. Dans un certain nombre de situations cliniques, les métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé sont traitées par curage et irradiation ganglionnaire et muqueuse non sélective étendue du nasopharynx à l'hypopharynx afin de contrôler la maladie ganglionnaire et de prévenir l'émergence d'un cancer primitif métachrone à partir d'un cancer infraclinique lors du diagnostic d'adénopathie. Il pourrait être justifié du fait de la morbidité majeure de proposer une sélection des volumes cibles ganglionnaires et muqueux par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité plutôt qu'une irradiation étendue systématique sur la base de quatre critères décisionnels essentiels : le niveau ganglionnaire, le stade ganglionnaire, le statut selon les papillomavirus humains (HPV) et le virus d'Epstein-Barr (EBV), les données immuno-histochimiques avec les variants histologiques. Il ne s'agit pas de proposer une recommandation en l'absence de niveau de preuve suffisant mais de repositionner le problème de ces irradiations pan-muqueuses, associées à une importante toxicité, et en conséquence de proposer une redéfinition sélective personnalisée des volumes cibles. Ces critères de décision devront être évalués prospectivement au regard de l'indice thérapeutique obtenu.

© 2013 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jthariat@hotmail.com (J. Thariat).

A B S T R A C T

Keywords:
Cervical lymph node metastases
Unknown primary
Head and neck
Radiotherapy
Neck dissection
Squamous cell carcinoma

The treatment of carcinomas of unknown primary revealed by cervical lymphadenopathy is based on neck dissection and nodal and pan-mucosal irradiation to control the neck and avoid the emergence of a metachronous primary. The aim of this review was to assess diagnostic and therapeutic approaches and criteria that may be used for a customized selective approach to avoid severe toxicities of pan-mucosal irradiation. A literature search was performed with the following keywords: cervical lymphadenopathy, unknown primary, upper aerodigestive tract, cancer, radiotherapy, squamous cell carcinoma, variants. The diagnostic workup includes a head and neck scanner or MRI, (¹⁸F)-FDG PET CT, a panendoscopy and tonsillectomy. Squamous cell carcinoma represents over two thirds of cases. The number of metastatic cervical nodes, nodal level, and histological variant (associated with HPV/EBV status) may determine the primary site origin and might be weighted for the determination of radiation target volumes on a multidisciplinary basis. A selective customized approach is relevant to decrease radiation toxicity only if neck and mucosal control is not impaired. Although no recommendation can yet be made in the absence of sufficient level of evidence, the relevance of systematic pan-mucosal irradiation appears questionable in a number of clinical situations. Accordingly, a customized selective redefinition of target volumes may be discussed and be prospectively evaluated in relation to the therapeutic index obtained.

© 2013 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La première métastase ganglionnaire cervicale de site primitif inconnu (ou *carcinoma of unknown primary* [CUP]) a été décrite en 1957 [1]. Les métastases ganglionnaires cervicales de site primitif inconnu ont actuellement une incidence annuelle de l'ordre de 0,34 cas pour 100 000/an et représentent 3 % des cancers des voies aérodigestives supérieures. Parmi ces métastases ganglionnaires cervicales de site primitif inconnu, 75 % ou plus sont des carcinomes épidermoïdes généralement sans autre précision de sous-type histologique et 15–20 % sont des carcinomes indifférenciés. Les adénopathies cervicales de primitif inconnu (autrement désignées sans porte d'entrée retrouvée) posent plusieurs questions tant sur le bilan diagnostique et étiologique que sur la prise en charge. Après confirmation diagnostique (par cytoponction), un bilan étiologique comprenant une scanographie, une TEP-scanographie au (¹⁸F)-fluorodésoxyglucose (FDG), une panendoscopie et une amygdaléctomie, est réalisé à la recherche d'un primitif. Les métastases ganglionnaires cervicales de site primitif inconnu sont historiquement traitées par curage et irradiation ganglionnaire et muqueuse non sélective étendue du nasopharynx à l'hypopharynx. Il s'agit en effet de contrôler la maladie ganglionnaire et de prévenir l'émergence d'un cancer primitif métachrone en traitant un cancer encore infraclinique au niveau des muqueuses des voies aérodigestives incidence d'un cancer primitif métachrone est estimée à 25 % en l'absence d'irradiation, contre 4–11 % après irradiation [2–4] (sous réserve des deuxièmes cancers primitifs, potentiellement inclus dans ces données, mais définis néanmoins comme apparaissant cinq ans après le premier cancer). La morbidité d'une irradiation ganglionnaire cervicale bilatérale et muqueuse du nasopharynx à l'hypopharynx est majeure. L'expérience clinique montre que parmi les patients survivant à long terme après ces irradiations étendues, les séquelles laryngées et musculaires par la fibrose des tissus peuvent aboutir à des trachéotomies et/ou des gastrostomies d'alimentation chez des patients dont le larynx n'est plus fonctionnel ou qui souffrent d'une sténose post-radique de la bouche œsophagienne. Il est donc justifié de proposer une sélection des volumes cibles ganglionnaires et muqueux plutôt que d'une irradiation étendue systématique. Du fait de la rareté des métastases ganglionnaires cervicales de site primitif inconnu, le niveau de preuve n'est actuellement basé que sur des études rétrospectives n'incluant généralement que des séries de moins de 100 patients. De plus, une description précise de l'étendue du curage et des volumes irradiés est rarement fournie dans les publications. Nous avons analysé les pratiques dans la littérature en cas de métastase ganglionnaire cervicale de site

primitif inconnu en termes d'irradiation des muqueuses et ganglionnaires et les discutons à la lumière des critères histocliniques qui permettraient de mieux sélectionner de façon personnalisée les volumes à irradier. Cette approche implique une analyse de l'histoire clinique des cancers des voies aérodigestives supérieures où un primitif muqueux draine préférentiellement vers certains territoires ganglionnaires et vice versa un territoire ganglionnaire atteint suggère l'origine du primitif. Cette approche implique également de prendre en compte les spécificités de sites muqueux associés à certains sous-types histologiques, et notamment des variants des carcinomes épidermoïdes classiques. Elle doit aussi intégrer des changements épidémiologiques comme celui lié à l'incidence croissante des cancers liés aux virus oncogènes des papillomavirus humains (*human papilloma virus* [HPV]) et à la prévalence du virus d'Epstein-Barr (EBV) qui, en dépit de leur pronostic plus favorable, ont volontiers une présentation initiale ganglionnaire.

Il ne s'agit pas de proposer une recommandation en l'absence de niveau de preuve suffisant mais de repositionner le problème de ces irradiations pan-muqueuses, associées à une importante toxicité, et en conséquence de proposer une redéfinition sélective personnalisée des volumes cibles. Ces critères de décision devront être évalués prospectivement au regard de l'indice thérapeutique obtenu.

2. Méthodes

Une recherche de la littérature française et anglaise a été réalisée avec les mots clés suivants : adénopathie cervicale, primitif inconnu, cancer, ORL/voies aérodigestives supérieures, radiothérapie, curage, carcinome épidermoïde.

3. Résultats et discussion

Le terrain est toujours pris en compte dans les décisions de traitement car en cas d'intoxication alcoolotabagique, la probabilité d'apparition d'un deuxième primitif après rémission d'une métastase cervicale ganglionnaire sans primitif retrouvé est supérieure à 10 %. La complexification et l'excès de morbidité associés à un nouveau traitement en terrain irradié incitent à limiter les indications d'irradiation. Inversement, des éléments en faveur d'un cancer lié au papillomavirus humain chez un non-fumeur, compte tenu du pronostic plus favorable relatif de ces cancers, ne doivent pas pousser vers une intensification thérapeutique (volumes larges) mais plutôt faire proposer des stratégies sélectives et économes en termes de volumes et doses d'irradiation. Dans les deux cadres

Pour citer cet article : Troussier I, et al. Volumes cibles en radiothérapie des adénopathies cervicales de primitif inconnu : état des lieux et pistes vers une approche sélective raisonnée sous l'égide du Refcor (Réseau d'expertise français des cancers ORL rares). Cancer Radiother (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2013.07.132>

nosologiques liés au terrain, il apparaît donc qu'une approche sélective bien évaluée est pertinente.

3.1. Bilan diagnostique/confirmation anatomocytopathologique

Devant une adénomégalie suspecte sans anomalie muqueuse ou cutanée à l'examen clinique (mode de révélation de 90 % ou plus des métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé), le bilan diagnostique et étiologique nécessite une confirmation cytologique et/ou histologique. Une cytoponction à l'aiguille fine est généralement réalisée sous contrôle clinique en cas d'adénopathie palpable, ou sous contrôle échographique, de première intention devant une adénopathie cervicale sans cause évidente. La sensibilité et la spécificité d'une cytoponction sont de l'ordre de 90 % pour des équipes entraînées. En cas de métastase kystique, le taux de faux négatifs peut dépasser 40 % et il convient de ponctionner sous échographie la paroi ganglionnaire solide (de l'ordre de 2 mm d'épaisseur) pour augmenter les performances de cet examen. Une cervicotomie avec adénectomie ou un curage diagnostique peut être nécessaire ; une biopsie ganglionnaire ne saurait être recommandée.

Après confirmation diagnostique anatomocytopathologique, le bilan étiologique réalisé à la recherche d'un primitif repose plusieurs modalités dont un scanner et/ou une IRM de la tête et du cou. Une TEP-scanographie au (¹⁸F)-FDG est réalisée, idéalement avant tout geste invasif (hors cytoponction) et notamment avant la réalisation de biopsies muqueuses (National Comprehensive Cancer Network [NCCN], *guidelines* 2012). Lorsque la TEP-scanographie n'est pas réalisée avant les biopsies, un délai supérieur ou égal à trois semaines est généralement requis pour limiter le taux de faux positifs ; ce délai ne devant néanmoins pas faire retarder inutilement la prise en charge. Le taux de détection d'un cancer primitif par TEP-scanographie est de 15 à 45 %, ces valeurs dépendant de l'exhaustivité du bilan préalable et de l'association à un scanner. Une panendoscopie des voies aérodigestives supérieures est réalisée sous anesthésie générale. Elle permet dans le même temps la réalisation d'une amygdalectomie systématique, au minimum homolatérale (taux de détection de 18 à 45 %), voire bilatérale (taux de détection du côté opposé à l'adénopathie de 10 à 23 %). Des biopsies étagées systématiques, du nasopharynx à l'oropharynx, ne sont plus recommandées mais des biopsies de la base de langue peuvent se discuter en cas d'hypertrophie ou au cas par cas. La mise en évidence d'un carcinome in situ ou de dysplasie doit faire réitérer les recherches ou conclure à une métastase cervicale ganglionnaire sans primitif retrouvé, sauf en cas de présomption forte laissée à l'appréciation des médecins référents.

Le taux de détection avec la scanographie seule était de 15 à 20 % dans les années 1990 (Million, 1994). La rentabilité de la démarche diagnostique avec le conjonction des modalités suscitées est depuis les années 2000 de 60 à 98 % [5–7]. Les développements de l'anatomopathologie (immuno-histochimie et techniques d'hybridation) ont également contribué à améliorer encore les performances de la démarche diagnostique à la recherche du primitif en cas de métastase cervicale ganglionnaire sans primitif retrouvé.

3.2. Prédiction du site primitif

L'émergence d'un cancer primitif métachrone est actuellement de l'ordre de 10 % dans les cinq années qui suivent le diagnostic de métastase cervicale ganglionnaire sans primitif retrouvé. Elle a diminué au cours du temps probablement du fait de l'amélioration des performances de l'imagerie initiale. Ce pourcentage correspond aussi à l'émergence d'un deuxième cancer des voies aérodigestives supérieures chez des patients ayant eu un premier cancer dans cette localisation, le plus souvent lié au terrain alcoolotabagique.

Au-delà de cinq ans, la terminologie voudrait qu'il s'agisse plutôt d'un deuxième cancer primitif. Cependant, la distinction entre un cancer primitif métachrone et un deuxième cancer primitif est à ce jour impossible. Le développement d'outils moléculaires et génomiques permettra peut-être d'identifier des profils comparatifs (sous réserve de l'évolution clonale et de l'hétérogénéité tumorale). La détermination probabiliste du site primitif repose donc actuellement sur plusieurs critères tels que le niveau ganglionnaire, le stade ganglionnaire, et plus récemment le statut selon les papillomavirus humains et le virus d'Epstein-Barr ainsi que le sous-type histologique. Ces deux derniers critères étant désormais intégrés dans la démarche diagnostique et thérapeutique. Cette démarche doit idéalement être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

3.2.1. Détermination probabiliste du site primitif en fonction du niveau ganglionnaire

En cas d'adénopathie cervicale révélatrice isolée, le primitif est amygdalien ou situé dans la base de langue dans 90 %. Après examen clinique, environ 30 % des adénopathies restent de primitif inconnu. Les niveaux les plus souvent atteints sont dans l'ordre décroissant II (IIa en particulier), III et IV. Néanmoins, 50 % des adénopathies sus-claviculaires proviennent d'un cancer primitif sous-claviculaire (poumon, sein, digestif, gynécologique). L'atteinte des métastases ganglionnaires cervicales de site primitif inconnu est bilatérale dans moins de 10 % des cas [8–11]. La dissémination métastatique des cancers des voies aérodigestives supérieures vers les ganglions lymphatiques cervicaux suit des voies prévisibles, excepté chez des patients déjà opérés ou irradiés dans la région cervicale [12,13]. D'après les études de corrélations anatomochirurgicales, une adénopathie du niveau I indiquerait en premier lieu une atteinte de la cavité buccale, une adénopathie du niveau IIa, un cancer oropharyngé (amygdales palatines, base de langue), une adénopathie du niveau III un cancer hypopharyngé, une adénopathie du niveau V ou IIb ou rétro-pharyngée, un cancer du nasopharynx [9,14]. Une atteinte du niveau VI (ganglion delphien) est le plus souvent en rapport avec une atteinte laryngée (généralement évoluée et donc exceptionnellement occulte).

Néanmoins, des sauts de relais (*skip metastases*) sont rapportés jusqu'à 6 % des cas de cancers de cavité buccale [15]. Les *skip metastases* se traduisent par des métastases du niveau III ou IV sans atteinte ganglionnaire décelable dans les premiers relais.

3.2.2. Détermination probabiliste du site primitif en fonction du stade ganglionnaire

Les métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé se présentent, par ordre de fréquence décroissant, sous forme d'adénopathie isolée et de stade N2a, d'adénopathies multiples homolatérales de stade N2b ou isolé de stade N1. Une atteinte bilatérale de type N2c ou N3 n'est observée que dans moins de 10 % des cas [16].

En cas d'adénopathie isolée, la détermination probabiliste du site primitif est réalisée en fonction du niveau ganglionnaire. La présence d'adénopathies multiples complexifie de facto la recherche probabiliste du cancer primitif en cas d'atteinte ganglionnaire dépassant plusieurs aires de drainage. Dans ces cas, l'immuno-histochimie et les techniques d'hybridation ou la PCR (*polymerase chain reaction*) peuvent contribuer à la recherche d'une étiologie et doivent être proposées de principe. Une confrontation de ces données moléculaires aux données anatomocliniques sera idéalement réalisée dans une démarche de caractérisation des métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé dans les années à venir.

Pour citer cet article : Troussier I, et al. Volumes cibles en radiothérapie des adénopathies cervicales de primitif inconnu : état des lieux et pistes vers une approche sélective raisonnée sous l'égide du Refcor (Réseau d'expertise français des cancers ORL rares). *Cancer Radiother* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2013.07.132>

3.2.3. Détermination probabiliste du site primitif en fonction du statut selon les papillomavirus humains et le virus d'Epstein-Barr
Une présentation kystique que l'on pourrait définir comme une adénopathie comportant une coque régulière de 2 mm et de contenu liquide homogène, doit être distinguée d'une présentation nécrotique. Elle est évocatrice d'un cancer lié aux papillomavirus humain. Une révélation ou une augmentation de volume brutale chez un non-fumeur est également plus volontiers en faveur d'un cancer lié aux papillomavirus humains.

Une cytoponction permet la recherche des papillomavirus humain ou du virus d'Epstein-Barr sur étalement. La positivité de la recherche du statut HPV (immuno-histochimie avec marquage anti-p16, hybridation in situ, PCR, etc.) renforce la plausibilité d'un cancer oropharyngé en cas d'adénopathie de niveau II et fait privilégier une irradiation bilatérale au-delà d'un stade N2a en raison de la possibilité de drainage croisé notamment pour les cancers de base de langue occultes. La positivité d'une hybridation in situ/EBER (*Epstein-Barr encoding region*) ou plus rarement PCR (infection par le virus d'Epstein-Barr) fera évoquer un cancer du nasopharynx en cas de forme peu ou pas différenciée, a fortiori s'il s'agit d'une adénopathie de niveau 2b ou 5. La seule cytoponction est généralement jugée insuffisante en raison de possibilité de faux positif, en cas par exemple de kyste branchial bénin renfermant des cellules épithéliales et qui peut être confondu avec un authentique carcinome épidermoïde.

3.2.4. Détermination probabiliste du site primitif en fonction du sous-type histologique

Les carcinomes épidermoïdes représentent plus de 90 % des cancers des voies aérodigestives supérieures et plus de 75 % des métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé. Cette histologie est majoritairement associée à des cancers de l'oropharynx, de la cavité buccale, du larynx ou de l'hypopharynx. Des carcinomes épidermoïdes peuvent également être rencontrés, mais de façon plus anecdotique, dans les sinus maxillaires et ethmoïdal, qui représentent 3 à 4 % des cancers de la tête et du cou. Les cancers de l'ethmoïde représentent 10 % des cancers des sinus de la face. Ce sont des adénocarcinomes dans 50 % des cas et dans 30 % des carcinomes épidermoïdes, a contrario des cancers du sinus maxillaire représentés dans 80 % des cas par des carcinomes épidermoïdes. Les extensions ganglionnaires sont relativement rares dans les cancers de l'ethmoïde et représentent moins de 10 % des cas. Les tumeurs des fosses nasales sont à 85 % des carcinomes épidermoïdes et à 5 % des esthésioneuroblastomes. Ces dernières ont une propension à atteindre les ganglions (niveau 2) de l'ordre de 25 %.

Certains carcinomes épidermoïdes peuvent être issus des glandes salivaires mais sont dans ces cas, dans leur immense majorité, dus à l'évolution ganglionnaire d'un cancer cutané de la face de type carcinome épidermoïde différencié d'origine cutanée, anciennement appelé spino-cellulaire. L'évolution ganglionnaire de ces cancers cutanés survient volontiers chez le sujet âgé de plus de 65 ans ayant des antécédents d'exérèse de cancer localisé à la tempe, à la région auriculaire ou au front, se fait en premier lieu vers la parotide (adénopathie intra-parotidienne), ou le niveau IIb. La plupart des carcinomes des glandes salivaires sont des adénocarcinomes (ou d'autres tumeurs comme les carcinomes adénoïdes kystiques, les carcinomes mucoépidermoïdes, etc.). Les extensions ganglionnaires de ces tumeurs sont rares, de l'ordre de 10 % ou moins et le diagnostic différentiel avec un carcinome épidermoïde est généralement aisé.

Le niveau de preuve d'une irradiation muqueuse « classique », a fortiori étendue, du nasopharynx à l'hypopharynx, est faible au regard de l'origine des adénocarcinomes. En effet, la probabilité que l'adénopathie soit issue d'un adénocarcinome de glande salivaire accessoire est extrêmement faible à triple titre : la faible propension aux métastases ganglionnaires, la plus grande probabilité de

ces formes dans la cavité buccale (palais, langue mobile, plancher), l'immuno-histochimie qui apporte théoriquement des éléments diagnostiques/étiologiques forts. De plus, les formes ganglionnaires basses (du niveau IV, sus-claviculaires) des adénocarcinomes doivent de principe évoquer une origine en dehors des voies aérodigestives supérieures. Il est probable que ces adénocarcinomes de présentation ganglionnaire ne relèvent que d'une chirurgie ganglionnaire, voire d'une radiothérapie adjuvante. Celle-ci ne serait alors que réalisée sur les volumes cibles ganglionnaires homolatéraux à l'exclusion des muqueuses. Les sarcomes métastases exceptionnelles dans les relais ganglionnaires cervicaux et dans ces rares cas, sont des formes particulières (épithélioïdes, angiosarcomes), volontiers périphériques des membres et non du cou et sortent donc du cadre des métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé.

Dans le cas des formes indifférenciées (où l'anamnèse et l'origine ethnique et par exemple la recherche du virus d'Epstein-Barr par hybridation in situ, ISH), l'apport d'un bilan d'imagerie exhaustif et de l'immuno-histochimie est essentiel.

3.2.4.1. Formes histopathologiques dans les études des métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé dans la littérature.

Les séries rétrospectives publiées de métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé ont inclus des populations de patients hétérogènes (avec différents types histologiques, à savoir, des carcinomes épidermoïdes, des carcinomes indifférenciés et des adénocarcinomes) [10,17–25]. Compte tenu de l'histoire clinique radicalement différente des carcinomes épidermoïdes et des adénocarcinomes, évoquée ci dessus, il nous apparaît que la problématique des volumes muqueux et même ganglionnaires à irradier ne concerne en fait que les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes indifférenciés (avec une précaution particulière pour les formes de niveau IV).

Les adénocarcinomes de primitif inconnu se manifestant par une adénopathie cervicale correspondent d'après nous à une autre entité nosologique et ne relevant probablement pas d'une irradiation muqueuse étendue. Le cas des formes indifférenciées ne peut être exclu de la problématique métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé et il existe à ce jour peu d'arguments à notre connaissance pour traiter ces formes indifférenciées différemment des carcinomes épidermoïdes peu différenciés (on peut d'ailleurs trouver des carcinomes indifférenciés dans l'amygdale ou l'hypopharynx).

Il faut noter que la plupart des carcinomes épidermoïdes invasifs sont donnés sans autre indication histologique et peuvent être alors qualifiés de carcinomes épidermoïdes classiques. Cependant, il existe un nombre considérable de variants des carcinomes épidermoïdes, dont le remembrement est difficile, mais pour lesquels la démarche du Réseau d'expertise français des cancers ORL rares (Refor) dans le cadre du plan Cancer et du soutien de l'Inca (institut national du cancer) aux tumeurs rares en 2008 a permis de souligner les spécificités aussi bien en termes de localisation de primitif que de pronostic (cf site Refcor et SFORL, Société française d'oto-rhino-laryngologie ; Fig. 1).

3.2.4.2. Sous-type histologique comme indicateur probabiliste du site primitif.

Si le site ganglionnaire atteint est le premier élément d'orientation probabiliste vers un site primitif et le carcinome épidermoïde l'histologie la plus fréquente en cas de métastase cervicale ganglionnaire sans primitif retrouvé. En complément, l'étude du sous-type histologique (variant de carcinome épidermoïde) peut également être un indicateur du site primitif. Cette démarche intégrée permettrait d'affiner la sélection des volumes muqueux à irradier plutôt que d'avoir une systématique d'irradiation étendue des muqueuses, indépendamment des caractéristiques anatomiques et histologiques de l'adénopathie isolée.

Pour citer cet article : Troussier I, et al. Volumes cibles en radiothérapie des adénopathies cervicales de primitif inconnu : état des lieux et pistes vers une approche sélective raisonnée sous l'égide du Refcor (Réseau d'expertise français des cancers ORL rares). Cancer Radiother (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2013.07.132>

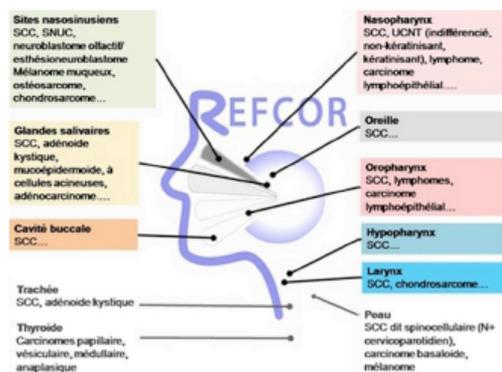


Fig. 1. Principaux types histologiques en fonction des sites anatomiques de la tête et du cou ; SCC : squamous cell carcinoma comprenant aussi bien les carcinomes épidermoïdes conventionnels que les variants des épidermoïdes ; UCNT : undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type, carcinome du nasopharynx classiquement indifférencié selon l'ancienne classification organisation mondiale de la santé OMS 3, mais avec des formes plus ou moins kératinisantes, moins volontiers associées au virus d'Epstein-Barr chez les sujets caucasiens selon l'ancienne classification de l'OMS 1 ou 2.

Par exemple, un ganglion cervical de la région postérieure, du niveau Ib ou V, indique un primitif possible dans le nasopharynx, d'autant plus s'il s'agit d'un carcinome peu différencié ou d'un carcinome lympho-épithélial, ou si le génome du virus Epstein-Barr (EBV) est trouvé dans le ganglion. Les niveaux Ia et Ib indiquent une tumeur possible dans la cavité buccale, en particulier si la ponction ganglionnaire révèle un carcinome épidermoïde. Par ailleurs, les ganglions parotidiens et rétro-auriculaires indiquent une tumeur de la parotide ou une tumeur de la peau comme site d'origine le plus probable.

Selon l'AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) en 2012, les carcinomes verruqueux sont situés respectivement dans 73 % et 11 % des cas dans la cavité buccale et le larynx. Les carcinomes à cellules fusiformes sont dans trois quarts des cas dans le larynx, puis par ordre décroissant dans l'hypopharynx et le tractus nasosinusien. Ils surviennent chez des sujets de 60 ans et sont liés au tabac dans 90 % des cas. Les carcinomes épidermoïdes papillaires sont par ordre décroissant situés dans le larynx, le tractus nasosinusien, l'oropharynx et sont dans ce dernier cas liés aux papillomavirus humains 6 et 11 avec une hybridation et un marquage anti-p16 souvent positifs. Les carcinomes adénosquameux sont par ordre décroissant situés dans le larynx, la cavité buccale, les sinus, le nasopharynx. Ils sont majoritairement liés au tabac, comportent une surexpression de p53 et ne sont pas liés aux papillomavirus humains. Les carcinomes épidermoïdes acantholytiques sont de diagnostic difficile en raison de leur aspect pseudo glandulaire et pseudo vasculaire. Ils concernent par ordre de fréquence décroissant la cavité buccale (lèvre vermillon, de pronostic plus favorable, langue), le larynx ou le tractus nasosinusien. Les carcinomes épidermoïdes basaloïdes sont par ordre décroissant de fréquence situés dans l'oropharynx (base de langue, amygdale) et dans ces cas sont liés aux papillomavirus humains. Ils ont volontiers une présentation métastatique ganglionnaire et un stade avancé au diagnostic. Les carcinomes indifférenciés sont volontiers liés au virus d'Epstein-Barr, rarement aux papillomavirus humains. Ils sont préférentiellement en rapport avec un site nasopharyngé mais peuvent être issus de sites pharyngolaryngés et de tous les sites des voies aérodigestives supérieures. Parmi ces carcinomes indifférenciés, une entité de description récente, les carcinomes indifférenciés de la ligne médiane (*middle line nut carcinomas*)

surviennent chez des sujets de moins de 50 ans et sont de pronostic très défavorable. Ils sont majoritairement issus du nasopharynx. Il est conseillé devant une métastase cervicale ganglionnaire sans primitif retrouvé indifférencié lié ou non aux papillomavirus humains, avec ou sans territoires minoritaires de carcinome épidermoïde différencié, de demander une immuno-histochimie anti-protéine nut et un FISH (*fluorescence in situ hybridation*) à la recherche du réarrangement caractéristique de cette entité. Les carcinomes épidermoïdes à inflexion neuroendocrine sont à considérer comme des carcinomes épidermoïdes après analyse immuno-histochimique éliminant un authentique carcinome neuroendocrine.

3.3. Traitement

La séquence de traitement n'est pas consensuelle. En effet, une cervicotomie exploratrice première avec curage ganglionnaire est fréquente en France. La discussion porte alors sur la réalisation d'une irradiation adjuvante.

Une radiothérapie de première intention, éventuellement potentialisée par chimiothérapie selon le stade ganglionnaire, suivie de curage en cas de reliquat clinique, ou de fixation sur la TEP-scanographie, est plus rarement pratiquée (ce d'autant plus qu'une cervicotomie avec curage permet un diagnostic anatomopathologique plus fiable qu'une seule cytoponction). Elle est indiquée lorsque la taille du ganglion et/ou l'état général du patient ne permettent pas un geste chirurgical. La biopsie chirurgicale du ganglion ou un prélèvement au trocart ne sont qu'exceptionnellement faits dans le but de confirmer le diagnostic avant de débuter un traitement. La mise en route d'une radiothérapie et/ou d'une chimiothérapie sur le seul argument d'une cytoponction est déconseillée du fait des difficultés d'interprétation et du risque de faux positif sur la cytoponction (SFORL : Bilan préthérapeutique des cancers épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures : Dr D. de Raucourt, Dr S. Morinière).

3.3.1. Chirurgie ganglionnaire/curage

L'étendue du curage est fonction du stade initial et en cas de traitement non chirurgical premier de la réponse ganglionnaire à ce traitement. En cas de curage premier, il n'est plus recommandé de pratiquer un curage radical systématique et un curage conservateur ou radical modifié est souvent préconisé. En cas de traitement non chirurgical premier, une biopsie ganglionnaire ou idéalement une adénectomie est nécessaire afin de confirmer le diagnostic. En ce qui concerne le traitement des reliquats ganglionnaires lorsqu'une stratégie radiothérapie première plutôt qu'un curage premier est choisie, le curage est alors orienté par l'imagerie réalisée après l'irradiation [26]. Il n'y a pas de recommandation sur l'étendue du curage mais il est habituel de faire un curage limité à la zone anatomique du reliquat ganglionnaire vu sur la TEP. Des études sont en cours afin de déterminer si l'absence de fixation sur la TEP permet de surseoir à un geste chirurgical.

3.3.2. Radiothérapie

3.3.2.1. Irradiation ganglionnaire. Les métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé de stade cN1 ou pN1 sans rupture capsulaire peuvent être traitées par modalité thérapeutique unique, à savoir un curage sélectif ou une irradiation, car une irradiation adjuvante ne semble pas apporter de bénéfice par rapport à un curage seul en termes de contrôle ganglionnaire et muqueux ni de survie globale [27,28]. Pour ces patients, une radiothérapie de rattrapage peut être envisagée en cas de récurrence ganglionnaire [4]. Cependant, les séries permettant de proposer cette stratégie comportent moins de 20 patients. La présence de nécrose, la notion d'engainements périnerveux (sur la pièce de curage) ou autres critères histopronostiques défavorables peuvent faire discuter un traitement complémentaire.

Pour citer cet article : Troussier I, et al. Volumes cibles en radiothérapie des adénopathies cervicales de primitif inconnu : état des lieux et pistes vers une approche sélective raisonnée sous l'égide du Refcor (Réseau d'expertise français des cancers ORL rares). *Cancer Radiother* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2013.07.132>

En cas d'adénopathie de stade N2a (de plus de 3 cm de diamètre), les données sont controversées. Dans la série de Iganej, le taux de contrôle tumoral était de seulement 81 % après curage ganglionnaire pour des métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé de stade pN1 ou pN2a sans rupture capsulaire contre 89 % après une association thérapeutique. Le traitement optimal et en particulier le rapport bénéfice risque d'une irradiation après un curage (volumes cibles ganglionnaires et muqueux à définir) dans cette situation restent à définir au cas par cas [52].

Plusieurs études rétrospectives de patients traités pour métastase cervicales ganglionnaire sans primitif retrouvé avec ou sans curage ganglionnaire cervical ont suggéré que les rechutes cervicales seraient plus fréquentes que l'émergence d'un primitif muqueux de la tête et du cou [5,24,29,30]. Le taux de contrôle ganglionnaire varie entre 67 % et 100 % et celui de survie à cinq ans entre 41 % et 79 % après curage étendu suivi de radiothérapie, soit limitée au site ganglionnaire atteint et à l'axe muqueux, soit étendue aux deux côtés et à l'axe muqueux [31,32]. Pour des cancers évolués (des stades N2b-N3), un traitement radiochirurgical est supérieur à la chirurgie ou la radiothérapie seule mais la séquence optimale n'est pas consensuelle [33]. Pour ces stades et en cas de rupture capsulaire, une irradiation ganglionnaire est quasi systématique après la chirurgie, au moins dans le site ganglionnaire opéré. En revanche, la latéralisation des volumes ganglionnaires est discutée et les volumes cibles muqueux sont très variables selon les institutions et situations cliniques.

3.3.2.2. Volumes cibles ganglionnaires.

3.3.2.2.1. Irradiation ganglionnaire unilatérale contre bilatérale. Une seule étude randomisée, menée par l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) et le groupe oncologie radiothérapie de tête et du cou (Gortec), a évalué, à notre connaissance, si la durée de vie sans maladie obtenue par une irradiation cervicale homolatérale pourrait être équivalente à celle obtenue par une irradiation plus étendue comprenant la muqueuse et les ganglions cervicaux bilatéraux. Cette étude a été fermée prématurément pour défaut d'inclusions (V Grégoire, ClinicalTrials.gov NCT00047125). Une revue de la littérature suggère un meilleur taux contrôle locorégional après résection ganglionnaire et irradiation cervicale bilatérale par rapport à une irradiation homolatérale [3,31].

En outre, l'analyse des données de la littérature suggère que les patients traités par un curage ganglionnaire cervical et une irradiation bilatérale du cou et de l'axe du pharynx auraient une probabilité plus élevée de contrôle locorégional et de survie par rapport à ceux ayant un curage ganglionnaire cervical suivi d'une irradiation homolatérale ou d'une radiothérapie seule [3]. Des marges de résection saines, une radiothérapie adjuvante bilatérale du cou et des muqueuses des voies aérodigestives supérieures, une radiothérapie non retardée, l'absence d'extension extra-capsulaire sont des facteurs pronostiques indépendants de survie [31,34,35]. En revanche, Weir et al. ont comparé les résultats de 85 patients traités par irradiation localisée ganglionnaire des niveaux cervicaux initialement atteints par rapport à 59 patients traités par irradiation ganglionnaire et muqueuse [18]. Il n'y avait aucune différence de probabilité de survie à cinq ans entre les deux groupes de traitement, avec néanmoins plus de cancers primitifs (six contre un) dans le groupe traité par irradiation cervicale unilatérale seule. Dans la série de Grau et al., 26 patients avaient reçu une irradiation du cou homolatérale seulement et 277 patients irradiation bilatérale élective du cou et des muqueuses [5]. Les patients traités par irradiation cervicale unilatérale avaient un risque relatif accru de 1,9 ($p = 0,05$) de rechute sus-claviculaire (souvent de traitement de rattrapage difficile).

Ligey et al. ont retrouvé également des taux de survie globale similaires à cinq ans après des irradiations postopératoires, unilatérale

Tableau 1
Résultats des études sur la radiothérapie unilatérale ou bilatérale.

Médiane	Irradiation ganglionnaire unilatérale	Irradiation ganglionnaire bilatérale
Références	Sinnathamby et al., 1997 [24] Grau et al., 2000 [5] Reddy et al., 1997 [44] Glynn-Jones, 1990 [45] Weir et al., 1995 [36] Marcial-Vega et al., 1990 [46]	Grau et al., 2000 [5] Reddy et al., 1997 [44] Colletier et al., 1998 [30] Marcial-Vega et al., 1990 [46] Strojan et al., 1998 [13] Medini et al., 1998 [47] Lefebvre et al., 1990 [48] Maulard et al., 1992 [49] Davidson et al., 1994 [50] Nguyen et al., 1994 [42] Harper et al., 1990 [51]
Taux moyen de primitif métachrones des muqueuses des voies aérodigestives supérieures	8 % (5–44)	10 % (2–13)
Taux moyen de récurrence au niveau du cou	52 % (31–63)	19 % (8–49)
Taux moyen de dissémination métastatique à distance	38 % Glynn-Jones, 1990 [45]	19 % (11–23)
Survie globale moyenne à cinq ans	37 % (22–41)	50 % (34–63)

(59 patients) et bilatérale (36 patients), respectivement 22 % et 23 % [37]. Le taux de rechute ganglionnaire était de 34 % après irradiation cervicale unilatérale et 25 % après irradiation bilatérale, sans différence significative ($p = 0,21$). Un cancer primitif occulte est survenu chez 12 % après l'irradiation unilatérale et 6 % après l'irradiation bilatérale.

Compte tenu de la morbidité induite par l'irradiation cervicale ganglionnaire bilatérale et les sites putatifs des muqueuses, il semble prudent de déterminer si cette dernière approche pourrait être réservée à un sous-ensemble défini de patients. Les données sur séries rétrospectives les plus récentes tendent à suggérer que l'irradiation homolatérale est d'indication croissante et pourrait être suffisante [37,38] (Tableau 1, Fig. 2).

Il ressort de la littérature qu'une irradiation bilatérale améliore d'au moins dix points le contrôle ganglionnaire et diminue par deux l'émergence de cancers primitifs. Cependant, ce bénéfice sur le contrôle locorégional ne se traduit pas en avantage de survie. La réalisation de traitements de rattrapage est probablement une

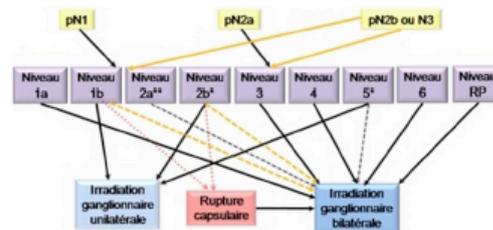


Fig. 2. Uni- ou bilatéralité des volumes cibles ganglionnaires en fonction du niveau et du stade ganglionnaires. Les atteintes N2c (TNM) font l'objet d'une irradiation bilatérale.

Pour citer cet article : Troussier I, et al. Volumes cibles en radiothérapie des adénopathies cervicales de primitif inconnu : état des lieux et pistes vers une approche sélective raisonnée sous l'égide du Refcor (Réseau d'expertise français des cancers ORL rares). Cancer Radiother (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2013.07.132>

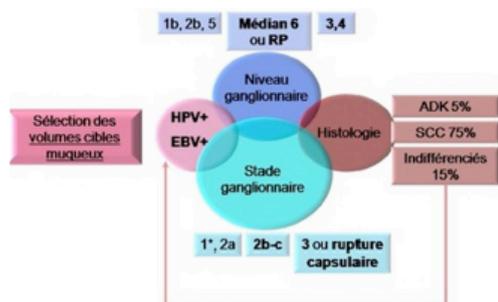


Fig. 3. Uni- ou bilatéralité des volumes cibles ganglionnaires selon le niveau ganglionnaire, le stade ganglionnaire, le statut selon les papillomavirus humains (HPV), le virus d'Epstein-Barr (EBV) et l'histologie. RP: rétropharyngé; ADK: adénocarcinome; SCC: carcinome épidermoïde; en gras: bilatéralité des volumes cibles anatomocliniques; *: irradiation ou curage sélectif.

explication à l'absence de gain en survie par une irradiation étendue et est à examiner plus précisément dans les études ultérieures. En pratique, une irradiation unilatérale semble pouvoir être discutée pour certains niveaux ganglionnaires et stades mais elle ne semble pas appropriée pour des patients présentant des métastases ganglionnaires bilatérales ni pour des niveaux ou éléments additionnels (papillomavirus humains, virus d'Epstein-Barr, variant) suggérant un primitif de drainage bilatéral. L'unilatéralité doit être très prudemment mesurée en cas d'invasion massive unilatérale (nombre et territoires des métastases ganglionnaires) ou de grade histologique défavorable.

3.3.2.2. Étendue des volumes cibles ganglionnaires. Dans le cas d'adénopathies multiples dans plusieurs niveaux ganglionnaires, une réduction des volumes muqueux irradiés peut être plus difficile à argumenter. Une proposition de volumes cibles ganglionnaires est ci-dessous indiquée sur la base de l'argumentaire précédemment développé. Une proposition de l'unilatéralité ou bilatéralité des volumes cibles ganglionnaires selon le niveau ganglionnaire, le stade ganglionnaire, le statut selon les papillomavirus humains et le virus d'Epstein-Barr et l'histologie est illustrée Fig. 3.

3.3.2.3. Volumes cibles muqueux. Cette question est extrêmement peu abordée dans la littérature actuellement. L'irradiation muqueuse intéresse habituellement les volumes muqueux étendus du nasopharynx à l'hypopharynx et comprend ainsi oropharynx et larynx en totalité. L'irradiation de la cavité buccale n'est habituellement pas mentionnée et il est donc difficile d'en préciser les indications à travers la littérature. Les sinus et les aires concernées par les glandes salivaires ne sont pas irradiés. La morbidité d'une irradiation pan-muqueuse pharyngée du nasopharynx à l'hypopharynx est élevée avec plus de 50% de mucites aiguës de grade 3.

Compte tenu du fait que la majorité des cancers primitifs inconnus issus de sites oropharyngés, certaines institutions ont opté dès les années 1990 pour une exclusion du larynx et de l'hypopharynx des volumes irradiés [6,39].

Adénocarcinomes exclus, les carcinomes épidermoïdes mentionnés sans autre précision dans les études métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé ont potentiellement une histoire naturelle différente selon qu'il s'agit d'un carcinome épidermoïde classique ou d'un variant (comprenant les basaloides, les sarcomatoïdes autrement nommés à cellules fusiformes). Or, ces variants ont des sites d'origine variables et sont variablement liés au terrain et au statut selon les papillomavirus humains et le virus d'Epstein-Barr. La caractérisation d'un de ces sous-types a

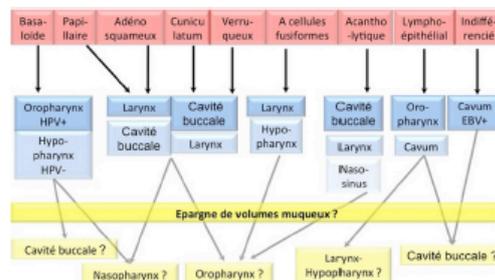


Fig. 4. Variants histologiques et site primitif supposé. Les variants des carcinomes épidermoïdes comprennent les carcinomes verruqueux, les carcinomes à cellules fusiformes (anciennement nommés carcinomes sarcomatoïdes), les carcinomes adéno-squameux, les carcinomes indifférenciés, les carcinomes épidermoïdes basaloides, les carcinomes épidermoïdes papillaires, les carcinomes épidermoïdes acantholytiques. Les carcinomes lympho-épithéliaux (autrement nommés carcinomes indifférenciés de type nasopharyngien pour éviter une confusion avec un lymphome) sont des carcinomes indifférenciés ou peu différenciés avec infiltrat lymphocytaire. Ils sont ou non rattachés aux carcinomes épidermoïdes selon les sources. Ces sous-types sont aussi caractérisés par statut selon les papillomavirus humains. Ainsi, les carcinomes épidermoïdes classiques, basaloides, papillaires sont volontiers liés aux papillomavirus humains et dans 85% avec un HPV16. De haut en bas : du plus probable au plus rare.

donc potentiellement des implications thérapeutiques en terme de sélection des volumes cibles muqueux notamment. La Fig. 4 montre ainsi l'origine des variants de cancers épidermoïdes selon le Refcor en 2008, et pose la question d'une épargne de certains volumes muqueux.

3.3.2.4. Techniques d'irradiation. La technique d'irradiation classique comportait des faisceaux latéraux opposés étendu du nasopharynx en haut (mi sphénoïde) au cartilage thyroïde, en dessous duquel était utilisé un faisceau antérieur irradiant les aires sus-claviculaires avec une brique médiane cachant le larynx et l'hypopharynx [6]. Cette technique ne permettant pas une épargne des glandes salivaires, plusieurs institutions ont ensuite utilisé la RCMi dans cette indication en gardant la logique d'épargne laryngée pour préserver la fonction de déglutition et éviter des sténoses œsophagiennes [39].

L'équipe du MD Anderson Cancer Center a rapporté des taux de non émergence d'un primitif muqueux, de contrôle ganglionnaire et de survie à cinq ans par RCMi respectivement de 98%, 94% et 89% [40]. Il faut pour ces études un recul d'au moins cinq ans pour pouvoir réellement observer l'émergence d'un primitif. L'irradiation conventionnelle et la RCMi donne des résultats identiques en termes de toxicité aiguë. Cependant, la RCMi améliore potentiellement la qualité de vie en diminuant le taux de xérostomie mais aussi de dysphagie et de fibrose, comme l'a suggéré l'étude de Nutting et al. pour des cancers de primitif connu [41]. Le contrôle local dépend étroitement de la définition des volumes cibles. Des volumes muqueux inutilement grands doivent être pros- crits, même par RCMi, au risque de ne pas pouvoir réaliser une épargne des organes à risque (toxicité s'y rapportant) et de préserver la qualité de vie à long terme.

Les bénéfices attendus d'une RCMi sont une meilleure épargne des organes à risque et une amélioration de la qualité de vie. Principalement, grâce à l'épargne des parotides avec une diminution de la xérostomie (effet secondaire tardif), plexus brachial, moelle, mandibule etc., mais la technique d'irradiation n'influence pas la définition des volumes cibles ganglionnaires ni muqueux. Par ailleurs, Ligey et al. ont montré un meilleur taux de contrôle locorégional avec la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou la RCMi qu'avec la radiothérapie bidimensionnelle

Pour citer cet article : Troussier I, et al. Volumes cibles en radiothérapie des adénopathies cervicales de primitif inconnu : état des lieux et pistes vers une approche sélective raisonnée sous l'égide du Refcor (Réseau d'expertise français des cancers ORL rares). Cancer Radiother (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2013.07.132>

chez 95 patients traités entre 1990 et 2007 (78 % contre 40 %, $p = 0,026$) [37]. Néanmoins, il peut y avoir un biais de sélection dans ces études rétrospectives : la plupart des patients qui ont reçu une radiothérapie bidimensionnelle ont été traités il y a plus de 20 ans, lorsque les procédures de diagnostic étaient moins sophistiquées et des métastases à distance ont pu ne pas être détectées. Compte tenu de la supériorité la RCMI dans la couverture du volume cible et de l'épargne des organes à risque, celle-ci peut être bénéfique pour les patients ayant des métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé surtout si l'irradiation des muqueuses et du cou controlatéral est prescrite. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle a été comparée à la RCMI : il n'y avait pas de différence significative survie globale ni de contrôle locorégional entre les deux techniques d'irradiation [42,43].

Deux études ont cependant montré une amélioration de la thérapeutique avec la RCMI par rapport à l'irradiation classique, en particulier sur l'épargne de dose de la glande parotide controlatérale et des structures de l'oreille interne et moyenne homolatérale [43]. L'incidence de la xérostomie tardive grave était de 58 % avec la radiothérapie classique et de 11 % avec la RCMI. De même la toxicité œsophagienne de grade 3 et plus (alimentation uniquement liquide) passe de 42 % à 17 % avec la RCMI, confirmé lors de la fibroscopie œsogastroduodénale six mois après le traitement (après un an de 33 % contre 0 %). La RCMI démontre également son efficacité sur l'ensemble des cas de toxicité en passant de grade 3 et plus en passant de 63 % avec irradiation classique contre 29 %, [43]. En outre, dans une étude comparative, aucune différence de toxicité aiguë des muqueuses de grade 3 n'a été observée entre les deux techniques de radiothérapie, contrairement à la xérostomie de grade 3 (53,4 % contre 11,8 %), à la dysphagie (26,7 % contre 0 %) et à la fibrose cutanée (26,7 % contre 0 %) à six mois [42].

4. Conclusion

Les métastases cervicales ganglionnaires cervicales sans primitif retrouvé de niveau cervical nécessitent une redéfinition des volumes cibles ganglionnaires mais aussi muqueux sur la base de quatre éléments de décision principaux : le niveau ganglionnaire, le stade ganglionnaire, le statut HPV ou EBV et les données immunohistochimiques (notamment pour les carcinomes indifférenciés) et les variants histologiques des carcinomes épidermoïdes (Fig. 3), les adénocarcinomes devant être exclus de ces séries de patients. L'indice thérapeutique peut être optimisé par une sélection personnalisée prudente des volumes cibles irradiés de façon prioritaire avec modulation d'intensité pour limiter la toxicité tardive [44].

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Comess MS, Behars OH, Dockerty MB. Cervical metastasis from occult carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1957;104:607–17.
- [2] Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP. *Clin Transl Oncol* 2009;11:340–8.
- [3] Nieder C, Grégoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:727–33.
- [4] Coster JR, Foote RL, Olsen KD, Jack SM, Schaid DJ, DeSanto LW. Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:743–9.
- [5] Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2000;55:121–9.

- [6] Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck* 1998;20:739–44.
- [7] Rödel RMW, Matthias C, Blomeyer BD, Wolff HA, Jung K, Christiansen H. Impact of distant metastasis in patients with cervical lymph node metastases from cancer of an unknown primary site. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118:662–9.
- [8] Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990;160:405–9.
- [9] Grégoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reychie H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2000;56:135–50.
- [10] Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc Eufos Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2002;259:325–33.
- [11] Boscolo-Rizzo P, Da Mosto MC, Gava A, Marchiori C. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: analysis of 82 cases. *Orl J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec* 2006;68:189–94.
- [12] Aslani M, Sultanem K, Voung T, Hier M, Niazi T, Shenouda G. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: Is there a need for neck dissection? *Head Neck* 2007;29:585–90.
- [13] Strojjan P, Anicin A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumour. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 1998;49:33–40.
- [14] Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972;29:1446–9.
- [15] Lodder WL, Sewnaik A, den Bakker MA, Meeuwis CA, Kerrebijn JDF. Selective neck dissection for N0 and N1 oral cavity and oropharyngeal cancer: are skip metastases a real danger? *Clin Otolaryngol* 2008;33:450–7.
- [16] Strojjan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck* 2013;35:123–32.
- [17] Kirschner MJ, Fietkau R, Waldfahrer F, Iro H, Sauer R. Therapy of cervical lymph node metastases of unknown primary tumor. *Strahlenther Onkol* 1997;173:362–8.
- [18] Vaamonde P, Martín Martín C, del Río Valeiras M, Labela Caballero T. A study of cervical metastases from unknown primary tumor. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2002;53:601–6.
- [19] Yalin Y, Pingzhang T, Smith GI, Ilankovan V. Management and outcome of cervical lymph node metastases of unknown primary sites: a retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40:484–7.
- [20] Talmi YP, Wolf GT, Hazuka M, Krause CJ. Unknown primary of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1996;110:353–6.
- [21] Oen AL, de Beer MF, Hop WC, Knegt P. Cervical metastasis from the unknown primary tumor. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 1995;252:222–8.
- [22] Koivunen P, Laranne J, Virtaniemi J, Bäck L, Mäkitie A, Pulkkinen J, et al. Cervical metastasis of unknown origin: a series of 72 patients. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2002;122:569–74.
- [23] Tong CC, Luk MY, Chow SM, Ngan KC, Lau WH. Cervical nodal metastases from occult primary: undifferentiated carcinoma versus squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2002;24:361–9.
- [24] Sinnathamby K, Peters LJ, Laidlaw C, Hughes PG. The occult head and neck primary: to treat or not to treat? *Clin Oncol R Coll Radiol* 1997;9:322–9.
- [25] Lapeyre M, Malissard L, Peiffert D, Hoffstetter S, Toussaint B, Renier S, et al. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary: is a tonsillectomy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:291–6.
- [26] Thariat J, Hamoir M, Janot F, de Mones E, Marcy PY, Carrier P, et al. Place du curage ganglionnaire après chimioradiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures avec atteinte ganglionnaire initiale (nasopharynx exclu). *Cancer Radiother* 2009;13:758–70.
- [27] Suárez C, Llorente JL, Nuñez F, Diaz C, Gomez J. Neck dissection with or without postoperative radiotherapy in supraglottic carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109:3–9.
- [28] Rodrigo JP, Maseda E, Maldonado M, Aldama P, Puente M, Llorente JL, et al. Efficacy of postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a prospective randomised clinical trial. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2004;55:415–9.
- [29] Fernández JA, Suárez C, Martínez JA, Llorente JL, Rodrigo JP, Alvarez JC. Metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary tumour: prognostic factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;23:158–63.
- [30] Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, Goepfert H, Geera F, Ang KK. 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.
- [31] Jereczek-Fossa BA, Jasse J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Rev* 2004;30:153–64.
- [32] Strojjan P, Ferlito A, Langendijk JA, Corry J, Woolgar JA, Rinaldo A, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. a review of therapeutic options. *Head Neck* 2013;35:286–93.
- [33] Wallace A, Richards GM, Harari PM, Kirwan JM, Morris CG, Katakam H, et al. Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am J Otolaryngol* 2011;32:286–90.

Pour citer cet article : Troussier I, et al. Volumes cibles en radiothérapie des adénopathies cervicales de primitif inconnu : état des lieux et pistes vers une approche sélective raisonnée sous l'égide du Refcor (Réseau d'expertise français des cancers ORL rares). *Cancer Radiother* (2013). <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2013.07.132>

- [34] Beldi D, Jereczek-Fossa BA, D'Onofrio A, Gambaro G, Fiore MR, Pia F, et al. Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site: retrospective analysis of 113 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1051–8.
- [35] Huang CC, Tseng FY, Yeh TH, Wen YH, Hsu CJ, Ko JY, et al. Prognostic factors of unknown primary head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:429–35.
- [36] Weir L, Keane T, Cummings B, Goodman P, O'Sullivan B, Payne D, et al. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radiother Oncol* 1995;35:206–11.
- [37] Ligey A, Gentil J, Créhange G, Montbarbon X, Pommier P, Peignaux K, 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. *Radiother Oncol* 2009;93:483–7.
- [38] Perkins SM, Spencer CR, Chernock RD, Haughey BH, Nussenbaum B, Adkins DR, et al. Radiotherapeutic management of cervical lymph node metastases from an unknown primary site. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138:656–61.
- [39] Lu H, Yao M, Tan H. Unknown primary head and neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy: to what extent the volume should be irradiated. *Oral Oncol* 2009;45:474–9.
- [40] Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J, Ang KK, Morrison WH, Weber RS, et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head and neck primary site: M.D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1005–10.
- [41] Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127–36.
- [42] Madani I, Vakaet L, Bonte K, Boterberg T, De Neve W. Intensity-modulated radiotherapy for cervical lymph node metastases from unknown primary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1158–66.
- [43] Chen AM, Farwell DG, Lau DH, Li BQ, Luu Q, Donald PJ. Radiation therapy in the management of head and neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:346–52.
- [44] Maingon P, Créhange G, Chamois J, Khoury C, Truc G. Radiothérapie avec modulation d'intensité pour les cancers de la tête et du cou: le standard. *Cancer Radiother* 2011;15:473–6.
- [45] Glynne-Jones RG, Anand AK, Young TE, Berry RJ. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an occult primary: a conservative approach to the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:289–94.
- [46] Marcial-Vega VA, Cardenas H, Perez CA, Devineni VR, Simpson JR, Fredrickson JM, et al. Cervical metastases from unknown primaries: radiotherapeutic management and appearance of subsequent primaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:919–28.
- [47] Medini E, Medini AM, Lee CK, Gapany M, Levitt SH. The management of metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary. *Am J Clin Oncol* 1998;21:121–5.
- [48] Lefebvre JL, Coche-Dequeant B, Van JT, Buisset E, Adenis A. Cervical lymph nodes from an unknown primary tumor in 190 patients. *Am J Surg* 1990;160:443–6.
- [49] Maulard C, Housset M, Brunel P, Rozec C, Ucla L, Delanian S, et al. [Primary cervical lymph nodes of epidermoid type. Results of a series of 123 patients treated by the association surgery-radiotherapy or irradiation alone]. *Ann Otolaryngol Chir Cervico Faciale Bull* 1992;109:6–13.
- [50] Davidson BJ, Spiro RH, Patel S, Patel K, Shah JP. Cervical metastases of occult origin: the impact of combined modality therapy. *Am J Surg* 1994;168:395–9.
- [51] Harper CS, Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Cancer in neck nodes with unknown primary site: role of mucosal radiotherapy. *Head Neck* 1990;12:463–9.
- [52] Iganaj S, Kagan R, Anderson P, Rao A, Tome M, Wang R, 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.

Pour citer cet article : Troussier I, et al. Volumes cibles en radiothérapie des adénopathies cervicales de primitif inconnu : état des lieux et pistes vers une approche sélective raisonnée sous l'égide du Refcor (Réseau d'expertise français des cancers ORL rares). *Cancer Radiother* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2013.07.132>

8.3 Résumé et article soumis à Radiotherapy Oncology octobre 2013

Cervical node of unknown primary: patterns of care and factors influencing the choice of clinical target volumes

Idriss Troussier, Chamorey Emmanuel, Leysalle Axel, Lapeyre Michel, Baujat Bertrand, Sun Xu Shan, Pointreau Yoann, Valentin Calugaru, Qiong Pan, Veresezan Ovidiu, Schultz Philippe, Malard Olivier, Bujor Laurentiu, Moriniere Sylvain, Chamois Jérôme, Coutte Alexandre, Michel Xavier, Huguet Florence, Fouillet Bertrand, Roth Vincent, Servagi-Vernat Stephanie, Meert Nicolas, Gallocher Olivier, Drouet Franck, Lang Philippe, Bensadoun René-jean, Juliette Thariat

Affiliations

- Idriss Troussier, Oncologie Radiothérapie, PRC, CHU Poitiers, France
- Emmanuel Chamorey, Statistiques, Centre Antoine Lacassagne -,Nice, France
- Axel Leysalle, Oncologie Radiothérapie, Centre Antoine Lacassagne - Nice, France
- Michel Lapeyre, Oncologie Radiothérapie, Centre Jean Perrin, CLCC d'Auvergne, France
- Bertrand Baujat, Professeur, Chirurgie tête et cou, APHP CHU Tenon, Paris, France
- Xu Shan Sun, Oncologie Radiothérapie, CHRU Besançon 25030 cedex, France
- Yoann Pointreau, Oncologie Radiothérapie, Clinique Victor Hugo, Le Mans, France
- Valentin Calugaru, Oncologie Radiothérapie, institut Curie, Paris, France
- Quiong Pan, Oncologie Radiothérapie, APHP Hôpital Henri Mondor, Créteil, France
- Veresezan Ovidiu, Oncologie Radiothérapie, centre Henri Becquerel, Rouen, France
- Schultz Philippe, Chirurgie tête et cou, CHU Strasbourg, France
- Olivier Malard, Professeur, Chirurgie tête et cou, CHU de Nantes, France
- Laurentiu Bujor, Oncologie Radiothérapie, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisbonne, Portugal
- Sylvain Morinière, Chirurgie tête et cou, CHU de Tours, France
- Jérôme Chamois, Oncologie Radiothérapie, Centre Hospitalier Privé 35760 Saint Grégoire, France
- Alexandre Coutte, Oncologie Radiothérapie, Hôpital Sud Avenue René Laënnec 80054 Amiens cedex, France
- Xavier Michel, Oncologie Radiothérapie, CHR Metz-Thionville, France
- Florence Huguet, Oncologie Radiothérapie, APHP CHU Tenon, Paris, France
- Bertrand Fouillet, Chirurgie tête et cou, CHU Poitiers, France
- Vincent Roth, Easy CRF manager, Nice, France
- Stephanie Servagi Vernat, Oncologie Radiothérapie, CHRU Besançon, France
- Nicolas Meert, Oncologie Radiothérapie, GHdC, Site St Joseph, Gilly, Charleroy, Belgique
- Olivier Gallocher, Oncologie Radiothérapie, Capiro Polyclinique du Parc, Toulouse, France
- Franck Drouet, Oncologie Radiothérapie, CLCC René Gauduchau, Nantes, France
- Philippe Lang, Oncologie Radiothérapie, CHRU Carémeau Nimes, France
- René-Jean Bensadoun, Professeur, Chef de service, Oncologie Radiothérapie, PRC, CHU Poitiers, France
- Juliette Thariat, Oncologie Radiothérapie. Centre Antoine Lacassagne - Institut Universitaire de la Face et du Cou –Nice, France

Contributions

I Troussier, J Thariat, V Roth designed the study and cases, did some statistics, wrote the manuscript and reviewed the final manuscript

E Chamorey did the statistics and reviewed the final manuscript

V Roth designed the electronic case report form-based survey

No disclosure, no conflict of interest

Corresponding author

Thariat Juliette. Department of Radiation Oncology. Centre Antoine Lacassagne - Institut Universitaire de la Face et du Cou – Université Nice Sophia Antipolis. 33 av Valombrose. 06189 Nice, France

Tel 33492031269 / Fax 33492031570

Email: jthariat@hotmail.com

Abstract

Background: the definition of target volumes in cancer of cervical metastatic node from an unknown primary has been controversial with respect to irradiation of the neck and mucosal. We investigated practice homogeneity among physicians involved in head and neck cancer in terms of clinical target volumes and studied the influence of node level, nodal stage, HPV status and histological on decision-making.

Material and methods: a six case report-based practice survey was proposed to 23 physicians. Non-parametric Chi2 tests and Kappa statistics were performed to assess homogeneity and inter-physician agreement with respect to irradiation of mucosal and nodal volumes.

Results: clinical target volume (CTV) patterns and inter-observer consistency were highly dependent on the individual case presentation. Pan-mucosal irradiation was only indicated in case F of extensive nodal disease. Bilateral neck irradiation was commonly performed. The overall kappa score for CTV determination across cases (pan-mucosal yes/no, ipsilateral neck yes/no, contralateral neck yes/no, median neck yes/no) was 0.241. Separate analyses investigating the role of four items (nodal level II/other, nodal stage 2/3, HPV status positive/negative or not appropriate, histological variant yes/no) of the clinical vignettes in the overall consistency in CTV determination showed Kappa scores of 0.23 and 0.16 for level II versus other levels, 0.195 and 0.273 for nodal stage 2 and 3, 0.214 and 0.177 for HPV-positive and negative cases, and 0.228 and 0.166 for common squamous cell carcinoma and histological variant.

Discussion: this practice survey illustrates variable agreement between head and neck physicians in terms of clinical target volumes. Pan-mucosal and bilateral neck irradiation are debated. In addition to node level and nodal stage, the HPV status, and the specific straight pattern histological variants seem to be of increasing importance of the selection of clinical target volume in cup.

Key words 6: cervical lymph node metastases, unknown primary, head and neck, radiotherapy, clinical target volume, squamous cell carcinoma

Background

Cancer of unknown primary metastatic of cervical lymph node (CUP) represent around 3% of all head and neck cancer cases (1)(2). Irradiation of the head and neck mucosal and node levels aims to prevent the emergence of primary to treat an occult primary and to control the neck. The definition of target volumes in CUP has been controversial with respect to irradiation of the neck and mucosa (3). While the current standard is supposedly panmucosal irradiation and irradiation of the two sides of the neck, the toxicity and morbidity of a panmucosal irradiation from the nasopharynx to the hypopharynx included is high (4). Many authors have attempted to propose decreased target volumes (5)(6). The only one randomized clinical trial attempted closed early due to slow patient accrual (ClinicalTrials.gov NCT00047125). The level of evidence thus remains limited retrospective studies of 100 cases or so.

We investigated practice homogeneity among physicians involved in head and neck cancer in terms of clinical target volumes (CTV) and studied the influence of node level, nodal stage, HPV status and histologic subtypes on decision making.

Material and methods

The study included a six clinical scenari based practice survey (JT) posted on a secured encrypted website platform easy-crf.com/cup and made available to 23 physicians in the head and neck cancer field. The anonymized cases were chosen for a history of cervical N2-3 cancer node of unknown primary origin with a follow-up of greater than two years and known outcomes. They were representative of a variety of situations including heavy smoker, conventional squamous cell carcinoma (SCC), history and presentation suggestive of HPV or atypical histology including histologic SCC variants. Items also included tonsillectomy and chemotherapy, as illustrated in [tables 1a-f](#). All patients had upfront neck dissection following panendoscopy with histology proven cervical adenopathy from unknown primary. A brief outline of the cases is presented below at the top of [tables 1a-f](#) with corresponding descriptive statistics illustrating management according to physicians. The literature search was restricted from 2005 to 2013 ([table 2](#)).

The SPSS v12 software was used to perform non-parametric Chi2 tests testing decision distributions for each CTV item. In brief, according to the null hypothesis, similar numbers of investigators would choose either one option (no irradiation) or the other (irradiation) for irradiation of mucosal sites and risk dose selection of nodal levels if decision making was by chance. The alternative hypothesis would identify specific patterns of decision making (statistical significance for p values ≤ 0.05). Agreement was defined by the fact that decision among physicians investigators is not based on chance (chance being defined as inhomogeneity among physicians, possibly due to the absence of published consensus or unambiguous guidelines) as estimated by percentages of physicians significantly

different from 50% in case of binary decision. Agreement is defined as strong if p value is below or equal to 0.001 and weak if it is between 0.005 and 0.001.

Kappa concordance coefficients were performed to assess inter-rater agreement with respect to irradiation of mucosal and nodal irradiation and each CTV individually. A Kappa coefficient of over 0,75 indicates excellent concordance, 0,40 to 0.75 fair to good, and below 0.40 poor. Graphical and analytical factorial analysis using promax rotation were established to identify item components involved in decision-making. These components were obtained from factorial analysis and grouping of classes of CTV.

Results:

Physicians' decisions to irradiate mucosal and neck target volume are detailed by individual CTV for the six clinical conditions in [table 1a-f](#).

Kappa statistics showed that each CTV item assessed individually across cases reached poor or null agreement between physicians. Best Kappa value (0.211) was achieved for irradiation of ipsilateral level II.

Factorial analyses identified three dimensions of CTV, i.e. each mucosal volume (excluding the oral cavity) represented scale 1, latero cervical nodes scale 2, median and ipsilateral retropharyngeal nodes scale 3. Using a multi-trait multi-method matrix, the three dimensions of the factorial plan were confirmed. While scale 1 for mucosal volumes and scale 2 for laterocervical nodes showed good internal correlation, grouping of scale 3 items appeared inconsistent. Kappa scores were 0.185, 0.122 and 0.151 for inter-rater concordance with respect to irradiation of volumes included in each dimension (scale).

After binary transformation into pan-mucosal irradiation (yes if at least 3 mucosal volumes were irradiated/no), ipsilateral irradiation (yes regardless of dose/no), controlateral irradiation (yes regardless of dose /no), median node irradiation (yes regardless of dose /no), the overall Kappa score was 0.241. Individual Kappa scores were 0.172 for case A, 0.236 for case B, 0.273 for case C, 0.139 for case D, 0.049 for case E and 0.414 for case F. Thus, only case F reached fair to good agreement while others corresponded to poor agreement. The overall kappa score for CTV determination across cases (pan-mucosal yes/no, ipsilateral neck yes/no, controlateral neck yes/no, median neck yes/no) was 0.241.

Analyses of the role of four items (nodal level II/other, nodal stage 2/3, HPV status positive/negative or not appropriate, histologic variant yes/no) of the clinical vignettes for overall consistency in CTV determination showed Kappa scores of 0.23 and 0.16 for level II versus other levels, 0.195 and 0.273

for nodal stage 2 and 3, 0.214 and 0.177 for HPV-positive and negative cases, and 0.228 and 0.166 for common SCC and non SCC/histologic SCC variants.

Discussion

This CUP case report based practice survey shows lack of homogeneity between head and neck physicians in terms of clinical target volumes, in consistency with the recent literature ([Table 2](#)). Agreement between practitioners to irradiate each CTV was dependent on the case presentation. We investigated whether such inhomogeneity was dependent on “classical” decision-making factors (node level, nodal stage) and/or more recent criteria, such as HPV status and histologic subtypes. Node level, nodal stage and HPV status were major decision making determinants while variants of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) were hardly taken into account, although some variants likely originate from specific primary sites ([figure 2](#)). Most cases presented with level II involvement (cases A, B, D, E). Lindberg has described probabilities of nodal extension depending on primary tumor sites for HNSCC (7). For example, nodal oropharyngeal primaries have metastatic nodes in levels: II, III, V, IV, Ib, Ia in 54%, 19%, 8%, 5%, 3% and 1%, respectively (7). Further, guidelines were established by the Groupe d’Oncologie Radiothérapie des tumeurs de la Tête et du Cou (GORTEC) for nodal irradiation depending on primary. While a reverse logic might be expected, no recommendation exists for the irradiation of mucosal and nodal areas in a context of CUP. There was overall no clear agreement to irradiate specific mucosal volumes based on nodal level. Indeed, a case-by-case analysis showed that the oropharynx, metastatic node and high risk nodal levels (usually contiguous), reached the best inter-observer agreement.

Case A ([Table 1a](#)) illustrates a typical clinical situation in a heavy smoker. There was (weak) agreement between physicians to irradiate the oropharynx and ipsilateral II, III level node. The agreement to irradiate the oropharynx likely reflected a correlation between primary and level II node. Other CTV revealed variety in practice among physicians. Overall, there was no suggestion that pan-mucosal irradiation was a standard approach in case A. The management of the neck was more consensual with ipsilateral neck irradiation (except for median nodes not irradiated). Some heterogeneity was however seen between estimation of risk levels (low or intermediate risk for distant nodes in levels IV and V). About two thirds of physicians considered irradiation of the controlateral levels II, III, IV and even V at a low/intermediate dose while the other third did not irradiate the controlateral neck, reflecting a tendency similar to that observed in the literature to omit controlateral neck irradiation (1)(8-12). The typical HPV case (case B, [table 1b](#)) was consensual (more items reached significance) in terms of definition of target volumes. P16 HPV-related SCC has a better prognosis than tobacco-related HNSCC regardless of treatment. Sixty percent of oropharyngeal cancers are HPV-positive compared to less than 10% for cancers of other primary sites (13). There was strong agreement to irradiate the oropharynx while preserving the larynx and oral cavity. However, data regarding irradiation of the nasopharynx and hypopharynx were conflicting. HPV-positive carcinomas, despite better prognosis, often present with bulky, often cystic, nodal metastases (14). There was agreement to irradiate the whole neck at a high dose on level II and intermediate dose

on level III. There was no reduction of dose compared to what is performed in non-HPV cancers. Of note, de-escalation is currently proposed in several trials, with a decreased dose on target volumes (endpoint local control with equivalence design)(15)(16). The whole controlateral neck was often also irradiated, mostly at a low dose, with the exception of level Ib. Most lymphoepithelial carcinomas arise from the nasopharynx or oropharynx and may be associated with Epstein Barr virus infection. EBV status was not specified in case C ([table 1c](#)). There was strong agreement among physicians to irradiate the oropharynx and nasopharynx. Lymphoepithelial carcinomas often present with nodal metastases. There was agreement to irradiate the neck from levels II to V while there were conflicting results for level Ib and retropharyngeal nodes. There was also agreement to irradiate the controlateral neck prophylactically. Most physicians recommended chemotherapy despite the absence of poor prognosis factors, probably on nodal size and relatively good chemosensitivity of that histology. Case D had a fusiform variant of SCC (level Ib-IIa, [table 1d](#)). There was weak agreement to irradiate the oropharynx. Although fusiform SCC more likely originates from the oral cavity, half the physicians only recommended irradiation of the oral cavity. There was similar heterogeneity for the nasopharynx and hypopharynx. Most physicians spared the larynx although this did not reach significance. A majority of physicians irradiated the contiguous median level Ia at a low/intermediate dose. There was weak agreement to irradiate the controlateral neck at a low dose but 6/10 physicians recommended no irradiation. The strong variation among physicians for each item (mucosal areas and nodal volumes) was possibly due to a confounding role of histology. In case E (SCC with neuro-endocrine component, level II, [table 1e](#)), there was good agreement for chemotherapy, probably because of the neuro-endocrine component and focal extracapsular nodal spread (case E). There was good agreement to irradiate the oropharynx. The reason for this observation seems unclear considering that neuroendocrine carcinomas mostly originate from the larynx (17). Variation was observed for other mucosal sites. Similar to fusiform SCC variant, the histology seemed confounding. There was agreement not to irradiate the median nodes (Ia and also pre-laryngeal level VI nodes). There was agreement to irradiate the ipsilateral neck from levels Ib to IV (none recommended absence of irradiation), with decreasing doses from level Ib to more distant nodal areas III, IV, V). There was wide heterogeneity regarding the decision to irradiate the ipsilateral retropharyngeal nodes. There was no agreement between physicians to irradiate the controlateral neck. Rare tumors (cases D, E) are typically managed more heterogeneously. Cases with rare histologic components/variants should be submitted to multidisciplinary networks specialized in the management of rare head and neck tumors. For case F (undifferentiated, pN3, level IV, [table 1f](#)), overall, there was agreement on extended mucosal irradiation (with exclusion of oral cavity) among physicians. It is likely that undifferentiated form and ethnical origin suggested a nasopharyngeal primary. This was corroborated by a strong agreement to irradiate the nasopharynx. The heavy tobacco consumption probably influenced the decision to also irradiate the hypopharynx and larynx. There was agreement on irradiation of latero-cervical nodes, with most physicians recommending high dose probably because of nodal size and extracapsular spread. There was strong agreement on controlateral neck irradiation for the same reasons and the typically median spread of nasopharyngeal primaries. Despite strong agreement on many items ([table 1f](#)) and best overall kappa score, the patient, a heavy smoker, died two years later

of undifferentiated lung carcinoma ipsilateral to cervical node. In retrospect, this patient should probably have been irradiated on the diseased neck only. The literature suggests that metastases to nodes in the lower neck (level IV) often arise from cancer below the clavicles (2).

Only case F was advocated pan-mucosal irradiation, most likely because of extensive nodal disease. Pan-mucosal irradiation was not recommended in the other cases. Most survey cases had presenting nodes in level II, the oropharynx was commonly irradiated, regardless of tonsillectomy. Contrary to Mendenhall's recommendation, the larynx and hypopharynx were not spared (18). In the literature, for patients treated with conventional radiotherapy, grade ≥ 3 acute mucositis rates yield over 50% and this often results into protracted radiotherapy course. Additionally, severe late xerostomia and severe late dysphagia occur in over 50% and 25% of patients, respectively (19). In this survey, one unexpected observation was that oral cavity sparing was commonly advocated ([table 1a-f](#)). The literature shows that the tonsil and base of tongue represent 90% of primaries in a context of CUP (20). Moreover, most case presentations consisted of level II nodes, suggesting an oropharyngeal primary. Oral cavity sparing prevents excessive severe mucositis (21) and chronic dry mouth (1)(11)(12)(22-25). On the other hand, the literature suggests that the advent of intensity modulated radiation therapy (IMRT) can influence the decision for extensive irradiation as it can translate in lower late toxicity rates. According to recent publications, some with IMRT, the rate of emergence of mucosal primaries, is about 0 to 4% after pan-mucosal irradiation, and 0 to 5.5% after selected volume irradiation ([Table 2](#)). There is clearly an unmet need in terms of recommendations on mucosal target volumes in the era of widely used IMRT and systematic FDG-PET/CT.

There was agreement to irradiate ipsilateral neck levels II to V while level Ib was often spared and there was variation between physicians regarding their decision to irradiate retropharyngeal nodes. Most physicians used three dose levels rather than just two and intermediate doses were recommended to nodes contiguous to the metastatic node. Overall, node level seemed to weight most in the determination of selected mucosal target volumes. Nodal stage influenced the extent of irradiation mucosal volumes, as shown in case F. Although this strategy might have been influenced by histology in two cases (HPV-positive (B) and lymphoepithelial (C)) cases prone to extended nodal disease and by extensive nodal disease in case F, this tendency was also observed in conventional SCC. Compared to typical presentations, additional histologic subtype items complicated the decision-making process as over 50% of clinical decisions were decided by chance among physicians, according to statistical analysis ([table 1 d-e](#), p not significant). As illustrated by case E, only node level was accounted for the determination of mucosal sites to be irradiated (17). All our patients had anterior neck dissection though not all chemoradiation was anterior given the need to obtain reliable histology (FNA reliability being low) (26). All six cases had unilateral nodal stage 2 or 3. As shown by the REFCOR based on the current literature, subtypes or variants from SCC have distinct disease patterns and primaries.

In the literature, neck failure rates vary between 31 and 63% (median 52%) with bilateral neck irradiation and 8 and 49% (median 19%) with unilateral neck irradiation (1)(8-12)(23-30). Corresponding primary emergence rates vary between 5 and 44% (median 8%) with bilateral neck

irradiation and 2 and 13% (median 10%) with unilateral neck irradiation (1)(8- 12)(23-30). These data must be taken with caution owing to the role of associated mucosal volumes. Contrary to a trend toward unilateral neck irradiation in the literature, most cases had bilateral neck irradiation (1)(8-12). Advanced nodal stage (N2c, N3) is usually by bilateral irradiation, in the literature(3)(15)(31). For example, case F was irradiated on the whole neck and more extensively than other N2 cases.

HPV is increasingly involved in head and neck cancer and HPV-related HNSCC often present with metastatic nodes. This criteria, is thus of major importance in the context of CUP. Additionally, as shown by the REFCOR, based on the current literature, some histologies or SCC variants are associated with HPV status. Although node level seemed the most important criterion for the determination of mucosal target volumes across cases, the HPV status was an even more important criterion as suggested by case B where the consensus for mucosal irradiation sites was better than in case A (typical HPV-negative smoker). EBV may be another important criterion. There was good agreement for the lymphoepithelial patient to be irradiated on the nasopharynx and oropharynx (even in the absence of data on EBV status) and good agreement for case F Mediterranean patient with undifferentiated carcinoma. Conversely, for rare histologies such as fusiform SCC variant (case D) (17)(32) and SCC with neuroendocrine component (17), histology did not influence the choice of the mucosal target volumes (both cases showed agreement to be irradiated on the oropharynx based on the nodal level).

In conclusion, this survey illustrates variable agreement between head and neck physicians in terms of clinical target volumes. Pan-mucosal and bilateral neck irradiation is debated. Pan-mucosal was unusual in that survey and was rather dictated by extensive nodal disease. Conversely, the literature suggests that pan-mucosal irradiation is yet commonly used (possibly due to favorable impact of IMRT on late toxicities). Bilateral irradiation was common in the survey with contralateral neck irradiated at a low dose. The literature suggests a trend toward unilateral neck irradiation in early nodal stage. In addition to node level and nodal stage, the HPV status, and the specific spread pattern of histologic variants seem to be of increasing importance of the selection of clinical target volume in CUP (**figure**). An ambispective study have been started to examine these factors more specifically.

Références :

1. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mai 2000;55(2):121-129.
2. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck*. janv 2013;35(1):123-132.
3. Strojan P, Ferlito A, Langendijk JA, Corry J, Woolgar JA, Rinaldo A, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. a review of therapeutic options. *Head Neck*. févr 2013;35(2):286-293.
4. Dunst J, Sauer R, Weidenbecher M. [Cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor]. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgengesellschaft Al*. mars 1988;164(3):129-135.
5. Lou J, Guo L, Zhao J, Wang S. [Squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site: a retrospective analysis of treatment strategies and prognosis]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. janv 2013;48(1):32-36.
6. Shoushtari A, Saylor D, Kerr K-L, Sheng K, Thomas C, Jameson M, et al. Outcomes of patients with head-and-neck cancer of unknown primary origin treated with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 2011;81(3):e83-91.
7. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*. juin 1972;29(6):1446-1449.
8. Marcial-Vega VA, Cardenas H, Perez CA, Devineni VR, Simpson JR, Fredrickson JM, et al. Cervical metastases from unknown primaries: radiotherapeutic management and appearance of subsequent primaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. oct 1990;19(4):919-928.
9. Glynne-Jones RG, Anand AK, Young TE, Berry RJ. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an occult primary: a conservative approach to the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. févr 1990;18(2):289-294.
10. Weir L, Keane T, Cummings B, Goodman P, O'Sullivan B, Payne D, et al. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juin 1995;35(3):206-211.
11. Reddy SP, Marks JE. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 1997;37(4):797-802.
12. Sinnathamby K, Peters LJ, Laidlaw C, Hughes PG. The occult head and neck primary: to treat or not to treat? *Clin Oncol R Coll Radiol Gt Br*. 1997;9(5):322-329.
13. El-Mofty SK, Zhang MQ, Davila RM. Histologic identification of human papillomavirus (HPV)-related squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes: a reliable predictor of the site of an occult head and neck primary carcinoma. *Head Neck Pathol*. sept 2008;2(3):163-168.
14. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, Khan Z, Sciubba J, Pai SI, et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. *Head Neck*. juill 2008;30(7):898-903.

15. Lu H, Yao M, Tan H. Unknown primary head and neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy: to what extent the volume should be irradiated. *Oral Oncol.* juin 2009;45(6):474-479.
16. Zengel P, Assmann G, Mollenhauer M, Jung A, Sotlar K, Kirchner T, et al. Cancer of unknown primary originating from oropharyngeal carcinomas are strongly correlated to HPV positivity. *Virchows Arch Int J Pathol.* sept 2012;461(3):283-290.
17. B Baujat, J Thariat, Ac Baglin, V Costes, S Testelin, E Reyt, F Janot et les membres du REFCOR. Réseau d'Expertise Français sur les cancers ORL Rares. Tumeurs malignes primitives des voies aérodigestives supérieures en excluant le carcinome épidermoïde de type «□commun□» [Internet]. 2009. Disponible sur: <http://www.orlfrance.org/article.php?id=34>
18. Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck.* déc 1998;20(8):739-744.
19. Madani I, Vakaet L, Bonte K, Boterberg T, De Neve W. Intensity-modulated radiotherapy for cervical lymph node metastases from unknown primary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2008;71(4):1158-1166.
20. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, Werning JW, Kirwan J, Morris CG, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope.* déc 2009;119(12):2348-2354.
21. Ch'ng S, Oates J, Gao K, Foo K, Davies S, Brunner M, et al. Prospective quality of life assessment between treatment groups for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 29 mai 2013;
22. Wang RC, Goepfert H, Barber AE, Wolf P. Unknown primary squamous cell carcinoma metastatic to the neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* déc 1990;116(12):1388-1393.
23. Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, Goepfert H, Geara F, Ang KK. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head Neck.* déc 1998;20(8):674-681.
24. Strojjan P, Anicin A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumour. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* oct 1998;49(1):33-40.
25. Medini E, Medini AM, Lee CK, Gapany M, Levitt SH. The management of metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary. *Am J Clin Oncol.* avr 1998;21(2):121-125.
26. Badoual C, Righini C, Barry B, Bertolus C, Nadéri S, Morinière S, et al. Pre-therapeutic histological and cytological assessment in head and neck squamous cell carcinomas. French Society of Otorhinolaryngology Guidelines--2012. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* déc 2012;129(6):319-326.
27. Lefebvre JL, Coche-Dequeant B, Van JT, Buisset E, Adenis A. Cervical lymph nodes from an unknown primary tumor in 190 patients. *Am J Surg.* oct 1990;160(4):443-446.
28. Maulard C, Housset M, Brunel P, Rozec C, Ucla L, Delanian S, et al. [Primary cervical lymph nodes of epidermoid type. Results of a series of 123 patients treated by the association surgery-radiotherapy or irradiation alone]. *Ann Oto-Laryngol Chir Cervico Faciale Bull Société Oto-Laryngol Hôpitaux Paris.* 1992;109(1):6-13.
29. Davidson BJ, Spiro RH, Patel S, Patel K, Shah JP. Cervical metastases of occult origin: the impact of combined modality therapy. *Am J Surg.* nov 1994;168(5):395-399.

30. Harper CS, Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Cancer in neck nodes with unknown primary site: role of mucosal radiotherapy. *Head Neck*. déc 1990;12(6):463-469.
31. Aslani M, Sultanem K, Voung T, Hier M, Niazi T, Shenouda G. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: Is there a need for neck dissection? *Head Neck*. 2007;29(6):585-90.
32. Troussier I, Barry B, Baglin AC, Leysalle A, Janot F, Baujat B, et al. Volumes cibles en radiothérapie des adénopathies cervicales de primitif inconnu : état des lieux et pistes vers une approche sélective raisonnée sous l'égide du Refcor (Réseau d'expertise français des cancers ORL rares). *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. [cité 5 oct 2013]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321813003065>
33. Christiansen H, Hermann RM, Martin A, Nitsche M, Schmidberger H, Pradier O. Neck lymph node metastases from an unknown primary tumor retrospective study and review of literature. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgengesellschaft Al*. juin 2005;181(6):355-362.
34. Klem ML, Mechalakos JG, Wolden SL, Zelefsky MJ, Singh B, Kraus D, et al. Intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer of unknown primary: toxicity and preliminary efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2008;70(4):1100-1107.
35. Ligez A, Gentil J, Créhange G, Montbarbon X, Pommier P, Peignaux K, 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. *Radiother Oncol*. déc 2009;93(3):483-487.
36. Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J, Ang KK, Morrison WH, Weber RS, et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head-and-neck primary site: M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2010;78(4):1005-1010.
37. Sher DJ, Balboni TA, Haddad RI, Norris CM Jr, Posner MR, Wirth LJ, et al. Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy for unknown primary of head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2011;80(5):1405-1411.
38. Chen AM, Farwell DG, Lau DH, Li B-Q, Luu Q, Donald PJ. Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2011;81(2):346-352.

Tables

Table 1a

Case A: 65 year-old male, PS 1,60 PY, heavy drinker, diabetes, severe cardiovascular comorbidities, kidney failure, moderately differentiated, SCC, TxpN2a M0, level IIa, 3.2 cm, ECS+ (AWOD 1 y follow-up)			
Tonsillectomy	No = 2	Yes = 21*	0.000
Chemotherapy	No = 11*	Yes = 10	NS
	Site not irradiated	Site irradiated	
Mucosal sites			
Nasopharynx	12*	10	NS
Oropharynx	5	17*	0.011
Oral cavity	13	9*	NS
Larynx	11*	11	NS
Hypopharynx	8*	14	NS
Nodal areas			
Median nodes			
Ia	No = 15*	L = 3 I = 4 H = 1	0.000
VI	No = 14	L = 4* I = 2 H = 1	0.000
Ipsilateral nodes			
Ib	No = 2	L = 3 I = 11* H = 7	0.032
II	No = 0	L = 0 I = 0 H = 23*	0.000
III	No = 0	L = 1 I = 8 H = 14*	0.004
IV	No = 0	L = 6 I = 13* H = 4	NS
V	No = 2	L = 6 I = 8* H = 7	NS
Retropharyngeal	No = 3	L = 12* I = 7 H = 1	0.006
Controlateral nodes			
Ib	No = 11	L = 5* I = 6 H = 0	NS
II	No = 4	L = 8* I = 8 H = 2	NS
III	No = 4	L = 11* I = 6 H = 1	0.022
IV	No = 5	L = 13* I = 4 H = 0	0.036
V	No = 9	L = 11* I = 2 H = 0	0.048
Retropharyngeal	No = 8*	L = 11 I = 3 H = 0	NS

Table 1a: Case A, the oropharynx was the only mucosal irradiated with weak agreement. There was strong agreement to irradiate lateral node levels II, III at a trend for low/intermediate dose irradiation of the low ipsilateral and whole controlateral neck.

Table 1b

Case B: 55 year old female, non-smoker, moderately differentiated SCC, p16+, cystic node, "presenting as amygdaloïd cyst", level IIa, 4 cm ECS -, (AWOD 3 y follow-up)			
Tonsillectomy	No = 1	Yes = 24*	0.000
Chemotherapy	No = 14*	Yes = 10	NS
	Site not irradiated	Site irradiated	NS
Mucosal sites			
Nasopharynx	13*	11	NS
Oropharynx	4	20*	0.001
Oral cavity	17*	7	0.041
Larynx	19*	5	0.004
Hypopharynx	14*	10	NS
Nodal areas			
Median nodes			
Ia	No = 14	L = 7 I = 2 H = 2	0.001
VI	No = 17*	L = 5 I = 1 H = 0	0.000
Ipsilateral nodes			
Ib	No = 2	L = 6 I = 11* H = 6	NS
II	No = 0	L = 1 I = 3 H = 21*	0.000
III	No = 0	L = 2 I = 13* H = 10	0.021
IV	No = 0	L = 11* I = 11 H = 3	NS
V	No = 1	L = 13* I = 7 H = 4	0.006
Retropharyngeal	No = 3*	L = 11 I = 7 H = 4	NS
Controlateral nodes			
Ib	No = 14*	L = 6 I = 5 H = 0	NS
II	No = 6	L = 12* I = 7 H = 0	NS
III	No = 7	L = 14* I = 4 H = 0	0.042
IV	No = 9	L = 14* I = 2 H = 0	0.013
V	No = 13	L = 9* I = 2 H = 0	0.021
Retropharyngeal	No = 11*	L = 11 I = 2 H = 1	0.002

Table 1b : Case B, the oropharynx was the only mucosal CTV irradiated and the larynx and oral cavity were spared. Ipsilateral nodal CTV were considered for intermediate to high risk for upper/median levels and low dose irradiation in the low and posterior neck. Contralateral node levels were considered at low or no risk.

Table 1c

Case C: 55 year old male, Italian male, tobacco 60 PY, lymphoepithelial carcinoma, level V, 3.5 cm ECS-, (AWOD 5y follow up)			
Tonsillectomy	No = 12	Yes = 7*	NS
Chemotherapy	No = 7*	Yes = 15	NS
	Site not irradiated	Site irradiated	
Mucosal sites			
Nasopharynx	5	16*	0.016
Oropharynx	4	17*	0.005
Oral cavity	18*	3	0.001
Larynx	14*	7	0.000
Hypopharynx	14*	7	0.000
Nodal areas			
Mediannodes			
Ia	No = 17*	L = 3 I = 2 H = 0	0.000
VI	No = 12*	L = 7 I = 3 H = 0	NS
Ipsilateral nodes			
Ib	No = 6*	L = 7 I = 7 H = 2	NS
II	No = 0	L = 4 I = 11* H = 7	NS
III	No = 0	L = 2 I = 12* H = 8	0.032
IV	No = 1	L = 4 I = 12* H = 5	0.008
V	No = 0	L = 1 I = 4 H = 17*	0.000
Retropharyngeal	No = 5	L = 6* I = 7 H = 4	NS
Contralateral nodes			
Ib	No = 12*	L = 6 I = 3 H = 0	0.05
II	No = 4	L = 9* I = 6 H = 2	NS
III	No = 4	L = 9* I = 8 H = 0	NS
IV	No = 4	L = 13* I = 4 H = 0	0.021
V	No = 4	L = 12* I = 4 H = 1	0.005
Retropharyngeal	No = 6	L = 8* I = 5 H = 2	NS

Table 1c: Case C, the nasopharynx and oropharynx were consistently irradiated with and the larynx, hypopharynx and oral cavity were spared. Most ipsilateral node levels were considered for intermediate/ high dose irradiation and contralateral node levels for low dose irradiation.

Table 1d

Case D: 40 year old male, PS 0, engineer, tobacco 10 PY +, cannabis user, fusiform cell SCC Tx level Ib-IIa M0, pN2a 3.1 cm, ECS- (AWOD 3 y follow up)			
Tonsillectomy	No = 8	Yes = 15*	NS
Chemotherapy	No = 9	Yes = 14*	NS
	Site not irradiated	Site irradiated	
Mucosal sites			
Nasopharynx	10*	13	NS
Oropharynx	6	17*	0.022
Oral cavity	12	11*	NS
Larynx	16*	7	NS
Hypopharynx	12*	11	NS
Nodal areas			
Mediannodes			
Ia	No = 4	L = 7 I = 8*H = 4	NS
VI	No = 14*	L = 7 I = 1 H = 0	0.003
Ipsilateral nodes			
Ib	No = 0	L = 2 I = 6 H = 15*	0.003
II	No = 0	L = 2 I = 6 H = 15*	0.003
III	No = 0	L = 4 I = 11* H = 8	NS
IV	No = 1	L = 11* I = 9 H = 2	0.005
V	No = 3	L = 12* I = 6 H = 2	0.014
Retropharyngeal	No = 6*	L = 8 I = 6 H = 2	NS
Controlateral nodes			
Ib	No = 8	L = 5 I = 7* H = 3	NS
II	No = 6	L = 8 I = 8* H = 1	NS
III	No = 6	L = 12 I = 5* H = 0	NS
IV	No = 10*	L = 12 I = 1 H = 0	0.011
V	No = 12*	L = 10 I = 1 H = 0	0.011
Retropharyngeal	No = 10*	L = 8 I = 3 H = 1	0.022

Table 1d: Case D, the oropharynx was irradiated by a majority of physicians. Ipsilateral level II-III and IV-V node levels were considered for high-to-intermediate and intermediate-to-low dose irradiation, respectively. There was overall poor consensus for irradiation and risk assessment in terms of dose for contralateral nodes.

Table 1e

Case E: 60 year old male, PS 0, 40 PY, right non necrotic node, 3 cm, poorly differentiated SCC with neuro-endocrine component, focally ECS+, level II (AWOD 2y follow up)			
Tonsillectomy	No = 4	Yes = 16	0.007
Chemotherapy	No = 0	Yes = 21	0.000
	Site not irradiated	Site irradiated	
Mucosal sites			
Nasopharynx	7	13*	NS
Oropharynx	4	16*	0.007
Oral cavity	13*	7	NS
Larynx	11*	9	NS
Hypopharynx	9*	11	NS
Nodal areas			
Mediannodes			
Ia	No = 14*	L = 3 I = 2 H = 1	0.000
VI	No = 15*	L = 4 I = 1 H = 1	0.000
Ipsilateral nodes			
Ib	No = 3	L = 2 I = 8 H = 8*	NS
II	No = 0	L = 0 I = 1 H = 20*	0.000
III	No = 0	L = 0 I = 10* H = 11	NS
IV	No = 0	L = 8* I = 10 H = 3	NS
V	No = 2	L = 7* I = 4 H = 8	NS
Retropharyngeal	No = 3*	L = 8 I = 4 H = 5	NS
Controlateral nodes			
Ib	No = 10*	L = 7 I = 4 H = 0	NS
II	No = 5	L = 7* I = 7 H = 2	NS
III	No = 5	L = 8* I = 7 H = 1	NS
IV	No = 6	L = 11* I = 4 H = 0	NS
V	No = 8	L = 7* I = 6 H = 0	NS
Retropharyngeal	No = 6	L = 10* I = 3 H = 2	NS

Table 1e: Case E, the oropharynx was consistently irradiated. There was no consensus for the risk attributed to each nodal CTV level except for high dose in involved level II and no irradiation of median nodes.

Table 1f

Case F: 70 years old Arab male, PS 1, 80 PY, undifferentiated carcinoma Tx pN3 M0 level IV, 7 cm ECS+, Death of other cancer (lung ipsilateral to node 2 years later)			
Tonsillectomy	No = 13	Yes = 8*	NS
Chemotherapy	No = 0	Yes = 21*	0.000
	Site not irradiated	Site irradiated	
Mucosal sites			
Nasopharynx	4	17*	0.005
Oropharynx	5	17*	0.011
Oral cavity	17*	5	0.011
Larynx	6	16*	0.033
Hypopharynx	4	18*	0.003
Nodal areas			
Mediannodes			
Ia	No = 16*	L = 6 I = 0 H = 1	0.000
VI	No = 5*	L = 9 I = 4 H = 4	NS
Ipsilateral nodes			
Ib	No = 8	L = 8* I = 5 H = 2	NS
II	No = 0	L = 6 I = 11* H = 6	NS
III	No = 0	L = 0 I = 11 H = 12*	NS
IV	No = 0	L = 0 I = 0 H = 23*	0.001
V	No = 0	L = 1 I = 9 H = 13*	0.008
Retropharyngeal	No = 0	L = 9* I = 9 H = 4	NS
Contralateral nodes			
Ib	No = 13*	L = 8 I = 2 H = 0	0.019
II	No = 1	L = 14* I = 6 H = 2	0.000
III	No = 1	L = 13* I = 7 H = 2	0.001
IV	No = 1	L = 11* I = 10 H = 1	0.001
V	No = 2	L = 13* I = 7 H = 1	0.001
Retropharyngeal	No = 4	L = 13* I = 6 H = 0	NS

Table 1f: Case F, all mucosal CTV were consistently irradiated, except for the oral cavity. Most ipsilateral node levels were considered for high dose irradiation and contralateral node levels for low dose irradiation.

List of abbreviations in tables : No : No risk, L : Low risk, I : intermediate risk, H : high risk, RT : radiation therapy, ECS : extracapsular spread, NS : not significant, PY : pack-year, y : year Ia : sub mental node level, Ib : submandibular node level, II : jugulo-digastic node level, IIa : anterior, lateral, or medial to the vein node level IIb : posterior to the internal jugular node level, III : middle jugular node level, IV : low jugular node level, V : posterior triangle nodes (Va : superior half, Vb: inferior half), VI: prelaryngeal/ pretracheal node level, *indicates treatment of referring physician. AWOD : All patients alive without disease

Table 2

Series	Number of patient	Statut N2/N3 (%)	Treatment	Neck control	Appearance of head and neck primary	Overall survival
Christiansen 2005 (33)	28	18/71	Surgery+RT or RTCT-RT 29,6% RT bilateral neck and panmucosal	72.7%	0%	84% at 3 y
Klem 2008 (34)	21	43/14	Surgery+RT or RT CT-RT 66% RT bilateral neck and panmucosal	90% at 2 y	0%	85% at 2 y
Madani 2008 (19)	41	61/24	Surgery +RT CT-RT 13% RT bilateral neck and panmucosal except the larynx	-	5% (2/41)	76% at 2 y (IMRT) 61% at 2 y (3D)
Lu 2009 (15)	18	94/6	Surgery+RT or RT CT-RT 6/18 RT bilateral neck and panmucosal except the larynx and oral cavity	-	5,5% (1/18)	74% at 2 y
Ligey 2009 (35)	95		Surgery+RT unilateral Surgery+RT bilateral	34% 25%	12% 6%	22% at 5y 23% at 5y
Frank 2010 (36)	52	77/8	Surgery+RT or RT CT-RT 27% RT bilateral neck and panmucosal except the larynx and hyphopharynx for non smoker	-	2% (1/52)	81% at 5 y
Sher 2011 (37)	24	84/8	Surgery+RT or RT CT-RT 22/24 RT bilateral neck and panmucosal except the rhinopharynx for one patient HPV+	100% at 2 y	0%	92% at 2 y
Chen 2011 (38)	51	71/12	Surgery+RT or RT CT-RT 54% RT bilateral neck and panmucosal	89% at 2 y	4% (2/51)	86% at 2 y
Shoushtari 2011 (6)	27	63/22 , 2	Surgery+RT CT-RT 30% RT bilateral neck Waldeyer ring	89% at 5 y	0%	71% at 5 y

Table 2: Comparative table studies of patient's number, TNM, treatment, neck control, appearance of head and neck primary and overall survival

List of abbreviations : CT : chemotherapy, RT : Radiotherapy, y :year

Figure

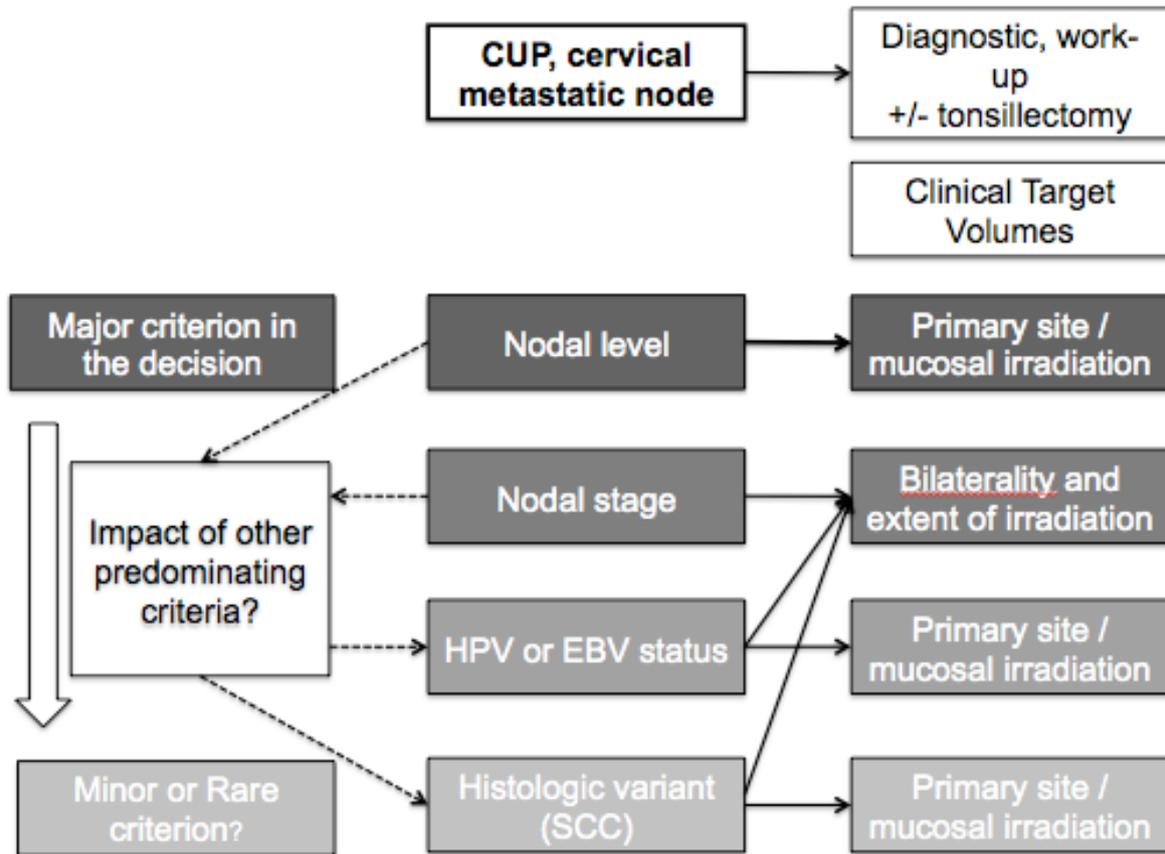


Figure 1 : Criteria of the decision to irradiate mucosal and nodal target volumes in the context of metastatic cervical lymph node from unknown primary

L'objectif était d'évaluer les pratiques en cas de métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé (carcinoma of unknown primary (CUP)) en termes d'irradiation des muqueuses et ganglionnaires par une revue de la littérature et une enquête des pratiques sur les volumes cibles anatomo-cliniques (CTV) auprès de médecins spécialistes de la tête et du cou et d'étudier l'influence du niveau ganglionnaire, du stade N, du statut HPV et de l'histopathologie.

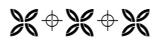
Materiel et méthodes: Une recherche de la littérature a été réalisée avec les mots clés suivants : adénopathie cervicale, primitif inconnu, cancer voies aérodigestives supérieures, radiothérapie, curage, carcinome épidermoïde. Vingt trois spécialistes de la tête et du cou ont répondu à six cas cliniques. Les tests non-paramétriques Chi2 et les statistiques Kappa ont été réalisés pour analyser l'homogénéité des réponses.

Resultats: Les adénopathies cervicales (carcinomes épidermoïdes dans plus de 2/3 des cas) de primitif inconnu après confirmation diagnostique ont pour bilan étiologique un scanner, un TEP scanner au 18 FDG, une panendoscopie et une amygdalectomie. Dans un certain nombre de situations cliniques, les CUP sont traitées par curage et irradiation ganglionnaire et muqueuse non sélective étendue du nasopharynx à l'hypopharynx afin de contrôler la maladie ganglionnaire et de prévenir l'émergence d'un primitif métachrone à partir d'un primitif infra-clinique lors du diagnostic d'adénopathie. Il pourrait être justifié du fait de la morbidité majeure de proposer une sélection des volumes cibles ganglionnaires et muqueux par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité plutôt qu'une irradiation étendue systématique sur la base de quatre critères décisionnels essentiels : le niveau ganglionnaire, le stade ganglionnaire, le statut HPV/EBV et l'histopathologie. Les « clinical target volume » (CTV) des praticiens étaient différents selon les cas cliniques. Une irradiation pan-muqueuse était indiquée que pour le cas F pour un stade N3. Une irradiation bilatérale cervicale était le plus souvent retrouvée. Le score Kappa global pour la délimitation des CTV était de faible concordance (0,241). Les scores Kappa des facteurs décisionnels étaient de 0,23 pour le niveau II et 0,16 pour les autres niveaux, 0,195 pour stade 2 et 0,273 pour le stade 3, 0,214 pour le cas HPV +, et 0,177 pour les cas HPV – et 0,228 pour les CEC et 0,166 pour les variants histopathologiques.

Conclusion : Il ne s'agit pas de proposer une recommandation en l'absence de niveau de preuve suffisant mais de repositionner le problème de ces irradiations pan-muqueuses, associées à une importante toxicité, et en conséquence de proposer une redéfinition sélective personnalisée des volumes cibles. L'enquête et la revue de la littérature ont montré des pratiques différentes pour le contourage des CTV avec une irradiation panmuqueuse et cervicale bilatérale débattue. Le niveau ganglionnaire, le stade N, le statut HPV et l'histopathologie étaient des facteurs décisionnels majeurs dans le contourage des CTV.

Mots clés : adénopathie cervicale, primitif inconnu, cancer, ORL/voies aérodigestives supérieures, radiothérapie, curage, carcinome épidermoïde

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

