

## Tumeurs malignes primitives des glandes salivaires

### Argumentaire

Le présent argumentaire a été rédigé par les experts du groupe de travail **REFCOR** à l'aide d'une revue non systématique de la littérature, sous la coordination du **Pr Nicolas Fakhry** et du **Pr Sébastien Vergez**. Les recommandations de bonne pratique ont été élaborées selon la méthodologie approuvée par la Haute Autorité de Santé (HAS) de « recommandations par consensus formalisé ».

Ces recommandations traitent de la prise en charge diagnostique et thérapeutique ainsi que de la surveillance. Elles concernent **les tumeurs malignes primitives des glandes salivaires** de l'adulte (lymphomes, sarcomes et mélanomes exclus).

Cette recommandation pour la pratique clinique a été finalisée au mois de juin 2022 et comporte :

- Un argumentaire bibliographique (le présent document, 94 pages)
- Une synthèse des recommandations (15 pages)

## **Groupe de Travail « Glandes salivaires »**

Pr Béatrix BARRY (Paris, ORL et CCF)

Pr Bertrand BAUJAT (Paris, ORL et CCF)

Pr René-Jean BENSADOUN (Nice, Oncologie radiothérapie)

Dr Claude BIGORGNE (Paris, Anatomocytopathologie)

### **Dr Emilien CHABRILLAC (Toulouse, ORL et CCF)**

Pr Valérie COSTES-MARTINEAU (Montpellier, Anatomocytopathologie)

Pr Monique COURTADE (Toulouse, Anatomocytopathologie)

Dr Laurence DIGUE (Bordeaux, Oncologie médicale)

Dr Caroline EVEN (Villejuif, Oncologie médicale)

### **Pr Nicolas FAKHRY (Marseille, ORL et CCF)**

Dr François-Régis FERRAND (Villejuif, Oncologie médicale)

Pr Franck JEGOUX (Rennes, ORL et CCF)

Pr Nathalie PHAM DANG (Clermont-Ferrand, Chirurgie Maxillofaciale)

Dr Victor SARRADIN (Toulouse, Oncologie médicale)

Dr Marie TERROIR CASSOU-MOUNAT (Toulouse, Médecine nucléaire)

Pr Juliette THARIAT (Caen, Oncologie radiothérapie)

Pr Emmanuelle URO-COSTE (Toulouse, Anatomocytopathologie)

Pr Arthur VAROQUAUX (Marseille, Radiologie)

### **Pr Sébastien VERGEZ (Toulouse, ORL et CCF)**

Dr Benjamin VERILLAUD (Paris, ORL et CCF)

## **Groupe de Cotation et de relecture « Glandes salivaires »**

Pr Ronan ABGRAL (Brest, Médecine nucléaire)

Pr Emmanuel BABIN (Caen, ORL et CCF)

Dr Julian BIAU (Clermont-Ferrand, Oncologie radiothérapie)

Dr François BIDAULT (Villejuif, Radiologie)

Dr Alexandre BOZEC (Nice, ORL et CCF)

Dr Odile CASIRAGHI (Villejuif, Anatomocytopathologie)

Dr Thibaut CASSOU-MOUNAT (Toulouse, Médecine nucléaire)

Dr Marion CLASSE (Villejuif, Anatomocytopathologie)

Dr Cécile COLAVOLPE (Marseille, Médecine nucléaire)

Dr Julien DAVROU (Paris, Chirurgie Maxillofaciale)

Pr Erwan DE MONES (Bordeaux, ORL et CCF)

Dr Mélanie DORE (Angers, Oncologie radiothérapie)

Dr Frédérique DUBRULLE (Lille, Radiologie)

Pr Xavier DUFOUR (Poitiers, ORL et CCF)

Dr Charles DUPIN (Bordeaux, Oncologie radiothérapie)

Dr Diane EVRARD (Paris, ORL et CCF)

Pr Renaud GARREL (Montpellier, ORL et CCF)

Pr Joël GUIGAY (Nice, Oncologie médicale)

Dr Muriel HOURSEAU (Paris, Anatomocytopathologie)

Dr Jerzy KLIJANIENKO (Paris, Anatomocytopathologie)

Pr Benjamin LALLEMANT (Nîmes, ORL et CCF)

Dr Michel LAPEYRE (Clermont-Ferrand, Oncologie radiothérapie)

Pr Claire MAJOUFRE (Bordeaux, Chirurgie Maxillofaciale)

Pr Olivier MALARD (Nantes, ORL et CCF)

Dr François MOUAWAD (Lille, ORL et CCF)

Dr Antoine MOYA-PLANA (Villejuif, ORL et CCF)

Dr Yoann POINTREAU (Le Mans, Oncologie radiothérapie)

Dr Audrey RAMBEAU (Caen, Oncologie médicale)

Pr Christian-Adrien RIGHINI (Grenoble, ORL et CCF)

Dr Frédéric ROLLAND (Angers, Oncologie médicale)

Dr Esmâ SAADA-BOUZID (Nice, Oncologie médicale)

Pr Sébastien SALAS (Marseille, Oncologie médicale)

Dr Jérôme SARINI (Toulouse, ORL et CCF)

Dr Nicolas SAROUL (Clermont-Ferrand, ORL et CCF)

Pr Philippe SCHULTZ (Strasbourg, ORL et CCF)

Dr Marc TASSART (Paris, Radiologie)

Dr Philippe VIELH (Paris, Anatomocytopathologie)

Dr Stéphanie WONG-HEE-KAM (Marseille, Oncologie radiothérapie)

## **Bureau REFCOR**

Pr Bertrand BAUJAT (secrétaire général)

Dr Marion CLASSE (vice-présidente du conseil scientifique)

Pr Valérie COSTES-MARTINEAU (responsable du REFCORpath)

Pr Ludovic DE GABORY (président)

Dr Laurence DIGUE (vice-présidente du conseil scientifique)

Dr Caroline EVEN (trésorière et coordinatrice nationale)

### **Pr Nicolas FAKHRY (vice-secrétaire et pilote recommandations « glandes salivaires »)**

Dr Antoine MOYA-PLANA (responsable de la RCP nationale)

Pr Juliette THARIAT (secrétaire générale adjointe)

### **Pr Sébastien VERGEZ (vice-président et pilote recommandations « glandes salivaires »)**

Dr Benjamin VERILLAUD (président du conseil scientifique)

# Méthode

## La Recommandation par Consensus Formalisé

La méthode « Recommandations par consensus formalisé » est une méthode rigoureuse d'élaboration de recommandations de bonne pratique, approuvée par la HAS ([https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272505/fr/recommandations-par-consensus-formalise-rcf](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272505/fr/recommandations-par-consensus-formalise-rcf)). Son objectif est de formaliser le degré d'accord entre experts en identifiant et sélectionnant, par un vote en 2 tours avec retour d'information, les points de convergence, sur lesquels sont fondées secondairement les recommandations, et les points de divergence ou d'indécision entre experts.

Une Recommandation est une proposition d'une ou de plusieurs attitudes cliniques pour l'aide à la décision du professionnel de santé, destinée à améliorer la prise en charge du patient atteint de cancer primitif des glandes salivaires. Les Recommandations sont établies à partir de l'analyse critique des données actuelles de la science (cf. niveaux de preuve ci-dessous), et du jugement argumenté des experts. La mise en œuvre des recommandations doit tenir compte du contexte organisationnel de soin, de la situation particulière du patient et de l'expression de ses préférences.

## Grade des recommandations et niveau de preuve

Dans le présent argumentaire, les grades des recommandations et les niveaux de preuve des articles scientifiques ont été attribués selon la définition proposée par la HAS. En l'absence de littérature permettant de soutenir une recommandation, celle-ci a été gradée « accord professionnel ».

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Figure 1. Grade des recommandations et niveau de preuve scientifique selon la Haute Autorité de Santé ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf))

# Sommaire

1.	Imagerie diagnostique.....	5
1.1.	Lésion développée sur une glande salivaire principale .....	5
1.2.	Lésion développée sur une glande salivaire accessoire .....	9
1.3.	Imagerie métabolique .....	10
2.	Anatomie et cytologie pathologiques .....	13
2.1.	Rappels histologiques et principe de classification histologique des tumeurs des glandes salivaires.....	13
2.2.	Facteurs histo-pronostiques .....	15
2.3.	Rédaction du compte-rendu et stadification TNM.....	23
2.4.	Approche diagnostique .....	24
3.	Place de la chirurgie .....	31
3.1.	Chirurgie de la tumeur primitive (glande parotide) .....	31
3.2.	Attitude par rapport au nerf facial .....	33
3.3.	Chirurgie de la tumeur primitive (tumeur parapharyngée).....	35
3.4.	Chirurgie de la tumeur primitive (glande submandibulaire) .....	37
3.5.	Chirurgie de la tumeur primitive (glande sublinguale).....	39
3.6.	Chirurgie de la tumeur primitive (glandes salivaires accessoires) .....	39
3.7.	Chirurgie ganglionnaire.....	42
3.8.	Algorithmes synthétiques de prise en charge.....	46
4.	Place de la radiothérapie.....	50
4.1.	Indications de la radiothérapie .....	50
4.2.	Modalités d'irradiation .....	51
4.3.	Volumes cibles d'irradiation .....	52
5.	Traitements systémiques des cancers des glandes salivaires .....	57
5.1.	Chimiothérapie néo-adjuvante .....	57
5.2.	Chimio-potentialisation de la radiothérapie.....	57
5.3.	Chimiothérapie adjuvante .....	58
5.4.	Rechutes loco-régionales et / ou évolutions métastatiques .....	58
6.	Surveillance des patients traités.....	68
7.	Références.....	70

# 1. Imagerie diagnostique

L'utilisation de l'imagerie répond à plusieurs situations en fonction des différents stades de la prise en charge des cancers des glandes salivaires et de leur localisation initiale. Les renseignements médicaux contenus dans la demande d'examen sont primordiaux pour adapter l'imagerie, ce qui apparaît être un gage de qualité et de précocité diagnostique.

## 1.1. Lésion développée sur une glande salivaire principale

Situées dans les espaces profonds (parotidiens, submandibulaires ou sublinguaux) le diagnostic des lésions des glandes salivaires principales est parfois tardif et nécessite une importante contribution de l'imagerie.

### 1.1.1. Dépistage d'une lésion

Habituellement le point d'appel est celui d'une masse cliniquement palpée, sans influence des repas. Les autres points d'appel tels que la paralysie faciale ou une constatation incidentale (lors d'une TEP, d'un scanner injecté...) sont moins fréquents.

Devant toute masse palpée de plus de 3 semaines, l'échographie peut s'avérer utile d'une part pour affirmer la localisation salivaire de la lésion et d'autre part pour écarter l'hypothèse d'un simple ganglion inflammatoire ou d'une pathologie canalaire (accord professionnel). La demande de l'échographie est au mieux aiguillée par un examen clinique complet comportant un interrogatoire (cinétique, évènement déclenchant comme une infection dentaire récente, intoxication alcool-tabagique...), un examen soigneux du plan cutané (notamment du cuir chevelu), un examen soigneux de la muqueuse ORL qui éclairera la démarche diagnostique du médecin radiologue.

Nous rappelons brièvement les critères de ganglion normal ou inflammatoire en échographie : forme ovale, un grand axe parallèle au plan cutané, un petit axe infra-centimétrique, la présence d'un hile graisseux, des contours capsulaires nets, un cortex homogène, une vascularisation au doppler de type hilaire, un profil du hile peu résistif au doppler pulsé (1) (niveau de preuve 4) et une certaine mollesse en élastographie (2) (niveau de preuve 3). De plus cette lésion doit être strictement intra-salivaire et ne doit pas comporter de ganglion suspect adjacent, notamment le long des chaînes jugulo-carotidiennes.

A l'issue de cet examen, le médecin radiologue est invité à argumenter une prise en charge diagnostique comportant l'arrêt des investigations, la surveillance échographique, la réalisation d'une IRM, une cytoponction échoguidée, la nécessité d'une biopsie ou même d'un bilan d'extension.

### 1.1.2. Caractérisation d'une lésion

#### *Intérêt de l'IRM*

Devant toute lésion supra-centimétrique ne répondant pas à un ganglion normal ou

inflammatoire, la réalisation d'une IRM est conseillée, en dehors des contre-indications habituelles (3) (accord professionnel). Les limites principales de cet examen sont la claustrophobie (3%-10% environ), les artéfacts de mouvement, les artéfacts métalliques, et la caractérisation envisageable à partir d'une taille d'un centimètre (4) (accord professionnel). Sa performance est quasiment nulle pour les lésions infra-centimétriques (accord professionnel). Ses attraits sont une excellente résolution en contraste (lésion vs tissus de voisinage) et l'étude possible des espaces profonds (la plupart étant inexplorable en échographie). Un imageur de 1.5 à 3 Teslas comportant des antennes couvrant la région cervico-faciale sont les prérequis techniques à sa réalisation. Il est utile que les antennes puissent couvrir l'ensemble de la glande salivaire pathologique et si possible les chaînes ganglionnaires cervicales. Les séquences anatomiques sont les plus informatives et nécessitent une contention soignée et confortable du patient. Une déglutition salivaire active dans les secondes précédant l'acquisition de chaque séquence, un placement soigneux des piles de coupes et une technique adaptée à la problématique vont être en mesure de limiter les séquences ou les examens non informatifs par artéfacts cinétiques. Nous proposons, à titre d'exemple, au minimum un écho de spin T1 axial, un écho de spin T2 axial et coronal (couvrant les aires ganglionnaires), un écho de spin T1 axial après contraste (sels de gadolinium intra veineux), et 3D T1 en saturation de la graisse axial couvrant également l'os temporal (5) (accord professionnel). Des techniques pour réduire les artéfacts métalliques (WARP) (6) et de mouvement du patient (PROPELLER) peuvent s'avérer utiles (accord professionnel). De toute façon, les séquences doivent être adaptées au cas par cas, en prenant en compte l'optimisation des séquences par le constructeur et une adaptation individuelle en fonctions du morphotype du patient et des constatations cliniques ou radiologiques. Des séquences permettant de localiser le nerf facial et ses branches de division ont été décrites, mais restent du domaine de la recherche médicale (7,8) (niveau de preuve 4). Des critères morphologiques de malignité ont été décrits (9) (niveau de preuve 4) et peuvent être résumé en un signal T2 proche du cordon médullaire, des contours mal définies, des adénopathies, une extension en dehors de la glande salivaire, des signes d'envahissement péri-neural.

Pour la caractérisation des lésions de localisation parotidienne, des séquences dites multiparamétriques sont de plus en plus utilisées en application clinique routinière (3,10–19) (niveau de preuve 2). Elles alourdissent considérablement les protocoles d'exploration (de l'ordre de 15 minutes en plus sur un examen d'environ 30 minutes) et nécessitent d'utiliser des logiciels de post-traitement. Leur utilisation nécessite une optimisation préalable des constantes d'acquisition. Il s'agit de l'imagerie de diffusion (DWI) et de perfusion (DCE).

Concernant la DWI, elle étudie la restriction du mouvement brownien de l'eau dans le voxel étudié. Pour cela, l'acquisition comporte au minimum deux gradients (e.g.  $b_0$  et  $b_{1000}$ ) permet de suivre la décroissance du signal en augmentant les gradients de DWI et d'en calculer une cartographie du coefficient apparent de diffusion (ADC) suivant un modèle mono-exponentiel de décroissance. Des acquisitions intermédiaires (e.g.  $b_{500}$ )

permettent de renforcer la pertinence du biomarqueur. La technique habituelle est l'imagerie echo-planar (EPI) en fat-sat ayant comme désavantage une distorsion géométrique de l'espace-k. Certains constructeurs proposent une lecture segmentée de l'espace-k permettant de s'affranchir en partie de ces artéfacts (RESOLVE, Siemens, Germany). Un signal élevé en gradient b1000 (20) et un coefficient apparent de diffusion (ADC) bas sont considérés comme le reflet d'une hyper-cellularité d'un tissu (e.g. ganglion et autres tissus lymphoïde) ou d'une lésion (e.g. carcinome, lymphome, tumeur de Warthin). Les carcinomes présentent habituellement une restriction de la diffusion avec un ADC compris entre 0.6 et 1.2 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/sec (21,22) (niveau de preuve 4). L'IVIM (intravoxel incoherent motion) est une technique de DWI avancée permettant de combiner des données de diffusion et de perfusion sur une base de DWI (13,14) (niveau de preuve 4). L'accessibilité de la technique IVIM et le niveau de preuve restent faibles quant à leur utilisation en routine clinique (accord professionnel).

La DCE (dynamic contrast enhanced) est l'étude de la vascularisation des tissus sur une base d'une séquence T1 répétée dans le temps. En cas de carcinome, l'étude DCE semi-quantitative (DCEsq) retrouve habituellement une prise de contraste rapide (inférieure à 120 secondes) un lavage lésionnel faible (<30%) ou absent (16) (niveau de preuve 4). L'étude quantitative (DCEquant) présente davantage de contraintes techniques (injection en bolus de 3 à 4 cc /sec) et nécessite de nombreux ajustements paramétriques (cartographies B1 et T1 map, une fonction d'entrée artérielle (AIF) qualitative, une déconvolution de l'AIF utilisant de modèles mathématiques (type Toft modifié) (15) (niveau de preuve 2). L'accessibilité de la technique DCEquant et le niveau de preuve restent faibles quant à leur utilisation en routine clinique (accord professionnel).

A l'issue de ces examens, le médecin radiologue est invité à argumenter une prise en charge diagnostique comportant l'arrêt des investigations, la surveillance échographique ou IRM, une cytoponction échoguidée, la nécessité d'une biopsie ou même d'un bilan d'extension (accord professionnel).

#### *Cytoponction échoguidée (FNAC)*

La cytoponction écho guidée est une approche complémentaire et performante à la caractérisation des lésions (23) (niveau de preuve 4). Si réalisée, il apparaît utile de la réaliser après l'IRM, pour ne pas causer des remaniements inflammatoires ou hémorragiques qui pourraient gêner l'analyse de l'IRM. Ses performances seront discutées ultérieurement.

Nous recommandons dans la mesure des habitudes et des contraintes de centre de réaliser une IRM avec des séquences morphologiques et multiparamétriques avant la cytoponction à l'aiguille fine sous guidage échographique (accord professionnel).

#### 1.1.3. Bilan d'extension d'une lésion d'allure maligne

Le bilan d'extension d'une tumeur maligne en pathologie ou à forte suspicion clinico-radiologique est codifié par l'AJCC : c'est la 8eme édition de la TNM (annexe). Le stade de

la maladie est considéré comme un facteur essentiel du pronostic (24) (niveau de preuve 4).

En sus de l'IRM décrite, un scanner cervical et thoracique (avec injection intraveineuse de produit de contraste iodé) est particulièrement utile pour le bilan d'extension ganglionnaire et à distance. Malgré des examens TDM et IRM bien conduits, il peut persister des doutes sur la nature de ganglions de petite taille (< 12 mm). Dans certains cas (ganglion unique infra-centimétrique controlatéral), il peut être opportun de réaliser une échographie d'extension ganglionnaire ciblée en complément et dans de rares cas de discuter dans le même temps une cytoponction échoguidée.

Voici quelques détails importants de cette extension :

- *Extension tumorale*

Localement, l'essentiel du bilan d'extension est réalisé par l'IRM. Les séquences morphologiques 2D (bidimensionnelles) en écho de spin et pondération T2 semblent particulièrement importantes. L'extension péri-neurale potentielle est particulièrement appréciable en 3D T1 gadolinium en saturation de la graisse. Si l'extension potentielle à la médullaire osseuse est plus performante en IRM, les érosions corticales sont mieux appréciables en TDM. Par ailleurs, en présence de contraindications à la réalisation de l'IRM le scanner ORL injecté s'avère utile.

- *Extension ganglionnaire*

L'extension des métastases ganglionnaires supra-centimétriques (de petit axe) fait appel à des examens d'imagerie. Le scanner injecté (CT), également utile pour la recherche de métastases, permet en une seule spirale d'explorer la totalité des chaînes ganglionnaires cervicales. La combinaison du CT aux examens sus-décrits (US, MRI) permet d'augmenter ses performances (25) (niveau de preuve 3). L'IRM est un peu moins performante dans cette indication mais peut s'avérer complémentaire pour les ganglions rétro-pharyngés ou en cas d'artéfacts métalliques. La présence de métastases ganglionnaires infra-centimétriques met à défaut les techniques de CT et MRI et peut être dans certains cas (ganglions superficiels) mieux appréciée par l'échographie à la sonde superficielle.

Le doppler est de moindre intérêt, et l'élastographie ultrasonore a été décrite (1) (niveau de preuve 4), mais reste du domaine de la recherche médicale.

- *Extension à distance*

Devant une lésion suspecte de malignité en imagerie, il est recommandé de rechercher des localisations hémato-gènes par un scanner thoracique. Il est possible de le réaliser immédiatement après l'acquisition CT cervico-faciale injectée, en demandant au patient de lever les bras au-dessus de la tête dans la mesure du possible. Les métastases pulmonaires étant les plus fréquentes l'analyse soigneuse du parenchyme est recommandée.

La réalisation d'une acquisition abdomino-pelvienne (voire d'une TEP FDG, cf. chapitre imagerie métabolique) est possible dans le même temps, notamment pour les carcinomes de grade élevé. Elle pourra alors servir comme examen de référence pour d'éventuels contrôles ultérieurs. La confrontation d'examens de technique reproductible réalisés à des

dates différentes, peut affirmer le cas échéant, la présence d'une lésion évolutive.

#### 1.1.4. Surveillance post-thérapeutique d'une lésion maligne

La réapparition d'un symptôme (e.g. parésie faciale, voussure) est une indication incontestable d'imagerie. Si indiquée, l'imagerie fait appel aux mêmes modalités que l'imagerie pré-thérapeutique : essentiellement l'IRM (accord professionnel).

En cas de lésion agressive, ou à fort potentiel métastatique, ou dans des conditions cliniques pouvant entraîner une récurrence à court terme, la réalisation d'examen d'imagerie post-thérapeutique peut être utile. Un délai de 3 mois à 6 mois est habituellement préconisé en raison des nombreux remaniements inflammatoires subaigus, visibles au décours d'une chirurgie ou d'une radiothérapie.

Nous recommandons également d'adapter au cas par cas un éventuel calendrier de surveillance systématique et d'adapter la prise en charge diagnostique en utilisant la méthodologie NIRADS (26) (niveau de preuve 4) (accord professionnel).

## 1.2. Lésion développée sur une glande salivaire accessoire

Les lésions des glandes salivaires accessoires sont plus rares et leur prise en charge diagnostique diffère notamment par leur point d'appel. Leur localisation muqueuse ou juxta-muqueuse rend la possibilité d'examen clinique et d'une éventuelle biopsie plus aisée. Rarement, ces lésions sont découvertes à l'occasion d'une douleur (dentaire) inexplicite, et l'étude en scanner de la graisse de la fente ptérygopalatine est un signe d'appel d'extension péri-neurale. La fréquence de lésions neurotropes (e.g. carcinome adénoïde kystique) de ces formes histologiques peut compliquer la prise en charge thérapeutique. L'imageur devra être particulièrement attentif à leur survenue. Nous recommandons de réaliser une séquence tridimensionnelle (type VIBE, 3D T1 fat sat) après contraste sur le massif facial couvrant les branches du trijumeau et leur foramen.

L'imagerie fait appel aux mêmes contraintes que celles décrites précédemment (21). La plus-value de l'IRM multiparamétrique n'est pas scientifiquement prouvée.

### Recommandations

**Devant une tuméfaction d'une glande salivaire principale palpable depuis 3 semaines, il est recommandé d'utiliser l'échographie (US) pour orienter vers une lésion tumorale et écarter les diagnostics différentiels (ex : sialadénite obstructive ou non, ganglion intra-parotidien, lymphangiome...). Cet examen permet dans le même temps une exploration des aires ganglionnaires cervicales (grade C) [proposition appropriée, accord fort].**

**Devant la présentation clinique et/ou échographique de nodule d'une glande salivaire principale, il est recommandé d'utiliser l'IRM. L'addition de séquences diffusion/perfusion (DWI/DCE) est bénéfique par rapport aux séquences anatomiques seules (grade B). La performance de cette caractérisation par IRM est dégradée par une cytoponction préalable de moins de 3 semaines (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

**Devant une tumeur maligne histologiquement prouvée ou devant une lésion fortement suspecte au bilan (clinique, IRM, cytologique), il est recommandé d'adjoindre un scanner (TDM) cervico-thoracique pour le bilan local, ganglionnaire et métastatique (grade B) [proposition appropriée, accord fort].**

### **1.3. Imagerie métabolique**

La place de la TEP FDG dans la prise en charge des tumeurs des glandes salivaires reste peu documentée, comme en atteste les récentes recommandations françaises et européennes d'utilisation de la TEP FDG en oncologie (27,28).

#### **1.3.1. Diagnostic initial**

Les divers types histologiques salivaires peuvent avoir un niveau d'activité métabolique très variable. Notons que le cystadénolymphome (tumeur de Warthin) et la plupart des tumeurs bénignes salivaires peuvent présenter une activité métabolique importante (incidentalome fréquent).

Il a été suggéré un intérêt supérieur de l'utilisation de paramètres volumétriques par rapport aux paramètres plus classiques (SUVmax) en TEP FDG pour le diagnostic différentiel bénin/malin des tumeurs salivaires (29) (niveau de preuve 4). En effet, dans une série rétrospective de 49 lésions, il a été montré que le volume métabolique tumoral (MTV) et la glycolyse lésionnelle totale (TLG) médians des tumeurs malignes (MTV=6,4 mL et TLG=67,9 g) étaient significativement supérieurs ( $p=0,003$  et  $p=0,002$  respectivement) à ceux des lésions bénignes (29) (niveau de preuve 4), avec un intérêt supérieur à celui de la SUVmax. Par ailleurs, il a été montré que le MTV et le TLG mesurés lors du bilan initial étaient des facteurs pronostiques indépendants de la maladie (30) (niveau de preuve 4). Une étude plus récente sur 23 patients atteints de carcinome adénoïde kystique confortait la valeur pronostique des paramètres du TEP FDG initial pour la survie globale (31) (niveau de preuve 4). Une étude rétrospective de 2016 portant sur 46 patients suggérait que les paramètres d'hétérogénéité tumorale en TEP pourraient aider au diagnostic de malignité des tumeurs des glandes parotide (32) (niveau de preuve 4).

#### **1.3.2. Stadification tumorale**

Concernant la stadification tumorale, seules 3 séries rétrospectives ont étudié les performances de la TEP FDG pour l'extension locorégionale des cancers des glandes salivaires en la comparant à l'imagerie conventionnelle (IC), toutes localisations primitives confondues. Les sensibilités de détection des tumeurs primitives (T) variaient de 91,2% à 100% pour la TEP au FDG vs 79,4 à 94,4% pour la TDM (33,34) (niveau de preuve 4). Concernant l'atteinte ganglionnaire (N), en analyse par patient (montrant la présence ou non de ganglions métastatiques pour chaque patient), les sensibilités et spécificités pour leur caractérisation variaient respectivement de 92,0% à 93,3% et de 84,6% à 93,0% vs 80% à 83% et 76,9% à

97,0% pour le TDM et/ou l'IRM. En analyse par lésion (montrant si la localisation et le nombre de ganglions métastatiques en imagerie conventionnelle correspondent à ceux visualisés en TEP FDG), les différences de sensibilité devenaient significatives ( $p < 0,05$ ) avec des valeurs de 76,1% à 96,0% pour la TEP FDG versus 39,1% à 56,1% pour l'imagerie conventionnelle, suggérant un possible impact sur la prise en charge thérapeutique (étendue du curage ganglionnaire et/ou planning de radiothérapie) (33–35) (niveau de preuve 4). Ces résultats ont également été confirmés dans une étude rétrospective portant sur 67 patients où la sensibilité de la TEP FDG est significativement supérieure à celle de l'imagerie conventionnelle pour la détection de l'atteinte ganglionnaire (36) (niveau de preuve 4).

En se focalisant uniquement sur les localisations primitives des glandes salivaires submandibulaires et sublinguales, une série récente de 18 patients montrait que l'exactitude diagnostique pour prédire le diagnostic de tumeur maligne primaire était similaire en TEP FDG et IC. En revanche, elle était supérieure en TEP pour détecter l'extension ganglionnaire (95,4% vs 66,7%) (37).

#### 1.3.3. Evaluation thérapeutique, stadification de la récurrence et surveillance

Dans une étude rétrospective de 46 cas, le SUVmax (valeur seuil de 7,4) serait intéressant pour prédire la réponse des patients (survie globale (SG), survie sans progression (SSP) globale, locale et métastatique à 5 ans) au traitement par radiothérapie par modulation d'intensité (38) (niveau de preuve 4).

En cas de récurrence avérée de cancer des glandes salivaires, il a été récemment suggéré que la TEP FDG pourrait être utile à la re-stadification de la maladie et fournir des informations pronostiques, aidant ainsi à la stratégie de prise en charge des patients (niveau de preuve 4). Dans une série de 78 patients récidivants, la TEP FDG était positive pour la récurrence chez 74 des 78 patients avec un taux de faux négatif de 5,1%. En comparaison avec l'IC, la TEP FDG permettait la détection des lésions supplémentaires chez 14 patients (17,9%). L'analyse du MTV et du TLG étaient par ailleurs étaient des facteurs pronostiques indépendants de la SG et la SSP ( $p < 0,001$ ) (39).

Aucune étude portant sur l'intérêt de la TEP FDG dans la surveillance des carcinomes des glandes salivaires n'a été retrouvée.

#### 1.3.4. Conclusions et niveaux de preuve

Les données de la littérature sont limitées mais certains paramètres TEP FDG dont le SUVmax semblent intéressants en tant que valeur pronostique initiale et de nouveaux paramètres TEP (MTV, TLG et paramètres d'hétérogénéité tumorale), semblent utiles pour différencier tumeurs bénignes/malignes (faible niveau de preuve).

L'examen TEP FDG semble intéressant pour l'atteinte ganglionnaire des cancers des glandes salivaires (faible niveau de preuve).

### **Recommandations**

**La TEP-FDG n'est pas actuellement recommandée en routine clinique pour l'évaluation diagnostique initiale, le bilan d'extension, l'évaluation de la réponse au traitement, la stadification de la récurrence ou le suivi des tumeurs des glandes salivaires (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

**La TEP-FDG peut toutefois être proposée dans le bilan d'extension des tumeurs avancées ou à haut risque métastatique en complément de l'imagerie IRM cervico-faciale injectée (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

## 2. Anatomie et cytologie pathologiques

### 2.1. Rappels histologiques et principe de classification histologique des tumeurs des glandes salivaires

#### 2.1.1. Rappel histologique

Les glandes salivaires principales et accessoires ont une structure identique, qui associe un contingent de cellules luminales, bordant les cavités, et un contingent de cellules non luminales, situées au pôle basal.

*Les cellules luminales :*

**L'acinus**, constitue l'unité fonctionnelle élémentaire.

- *Les acini séreux* sont formés de cellules hautes, à cytoplasmes granuleux basophiles (granules de zymogène), bordant une micro-lumière mal visible. La parotide est une glande séreuse pratiquement pure.

- *Les acini muqueux* sont constitués de cellules cubiques à cytoplasmes clairs, finement granuleux. Les Glandes salivaires (GS) submandibulaire et sublinguale, sont de type mixte. Les glandes salivaires accessoires (GSA) sont de type muqueux pratiquement pur.

**La pièce intercalaire** fait suite à l'acinus. Ce segment, très court, correspond à une « zone de cellules de réserve », à partir desquelles se ferait le renouvellement des cellules canalaire et acineuses.

**Le canal strié**, plus volumineux et plus long que le segment précédent, est constitué de cellules acidophiles, riches en mitochondries, à noyau basal. L'aspect strié du cytoplasme est dû aux nombreuses invaginations de la membrane cytoplasmique. Il constitue une zone d'échanges ioniques, où la salive de base, isotonique, devient hypotonique.

**Les canaux excréteurs**, comportent un segment intra-lobulaire qui devient canal inter-lobulaire. Ces derniers confluent dans le canal excréteur principal. Le système canalaire est bordé par un épithélium cylindrique pseudo-stratifié, avec cellules à mucus intercalées. Dans sa partie terminale, l'épithélium peut être de type pavimenteux.

*Les cellules non luminales : cellules basales/myoépithéliales*

Entre la membrane basale et les cellules acino-canales, se situent les cellules basales et myoépithéliales, sans contact avec la lumière.

**Les cellules basales** sont présentes sur tout le système canalaire, depuis la pièce intercalaire, elles assurent des fonctions de renouvellement cellulaire.

**Les cellules myoépithéliales**, allongées et rameuses, enveloppent l'acinus et la pièce intermédiaire. Elles assurent des fonctions de contraction et de production de stroma.

*Les structures particulières :*

La glande parotide présente quelques particularités structurales remarquables. Elle peut renfermer des **îlots sébacés** ou des **perles épithéliales kératinisées**, peut-être en rapport avec l'origine ectodermique de la glande. L'importance du **tissu lymphoïde** doit aussi être soulignée. On a pu dénombrer jusqu'à 25 ganglions lymphatiques intra-capsulaires, majoritairement situés dans le lobe superficiel. La parotide renferme également des nodules lymphocytaires sans différenciation de sinus ou de capsule ganglionnaire. Des acini et des canaux excréteurs sont souvent englobés dans les ganglions.

2.1.2. Principes de classification des tumeurs des glandes salivaires

Les tumeurs sont classées selon les composants d'origine présumée en trois catégories :

- **Les proliférations biphasiques, luminales – basales/myoépithéliales** : avec 4 types histologiques : adénome pléomorphe, adénome (et adénocarcinome) à cellules basales, carcinome adénoïde kystique, carcinome épithélial-myoépithélial.
- **Les proliférations myoépithéliales pures** : myoépithéliome et carcinome myoépithélial
- **Les proliférations luminales pures**, elles-mêmes classées selon l'origine du segment supposé donner naissance à la tumeur : carcinome à cellules acineuses, carcinome muco-épidermoïde, adénocarcinome polymorphe de bas grade, carcinomes de canaux salivaires. Les trois entités les plus récemment décrites font partie de cette catégorie : carcinome sécrétoire, adénocarcinome polymorphe de type cribriforme et carcinome intracanalair.

L'immunomarquage complémentaire permet de mieux visualiser les différents constituants cellulaires.

Le tableau 1 représente la classification des carcinomes salivaires de l'OMS 2022 selon laquelle il est recommandé de classer les tumeurs (accord professionnel) (40).

*Tableau 1. Classification des carcinomes salivaires selon l'OMS 2022*

	<b>ICD-O codes*</b>
<b>Tumeurs malignes</b>	
Carcinome muco-épidermoïde	8430/3
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome à cellules acineuses	8550/3
Adénocarcinome polymorphe	8525/3
Carcinome à cellules claires	8310/3
Adénocarcinome à cellules basales	8147/3
Carcinome intra-canalair	8500/2

	ICD-O codes*
Adénocarcinome SAI (sans autre indication)	8140/3
Carcinome des canaux salivaires	8500/3
Carcinome myoépithélial	8982/3
Carcinome épithélial-myoépithélial	8562/3
Carcinome ex adénome pléomorphe	8941/3
Carcinome sécrétoire	8502/3
Adénocarcinome sébacé	8410/3
Carcinosarcome	8980/3
Carcinome peu différencié	
Carcinome indifférencié	8020/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Carcinome neuroendocrine à petites cellules	8041/3
Carcinome lymphoépithélial	8082/3
Carcinome épidermoïde**	8070/3
Carcinome à cellules oncocytaires	8290/3
Lésion de pronostic indéterminé	
Sialoblastome	8974/1

\* La codification correspond à la classification internationale des maladies en oncologie (ICD-O). Le comportement est codé 0 pour les tumeurs bénignes, 1 pour les lésions border line ou au comportement incertain ou inconnu et 3 pour les tumeurs malignes.

\*\* Le diagnostic de carcinome épidermoïde primitif salivaire ne peut être porté qu'après avoir formellement éliminé une métastase ganglionnaire d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (41) (niveau de preuve 4).

## 2.2. Facteurs histo-pronostiques

### 2.2.1. Classification bénin / malin, notion de grade histologique

La classification des tumeurs primitives des glandes salivaires est particulière car elle associe deux raisonnements différents pour affirmer la nature bénigne ou maligne d'une tumeur :

- **le système classique** : certaines tumeurs bénignes ont une contrepartie maligne qui est définie en fonction de critères cytologiques (atypies, mitoses) et architecturaux (infiltration, embolies vasculaires...) (tableau 2).

Tableau 2. Correspondance entre certaines tumeurs bénignes et malignes

Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes correspondantes
Adénome à cellules basales	Adénocarcinome à cellules basales
Adénome pléomorphe	Carcinome ex adénome pléomorphe
Myoépithéliome	Carcinome myoépithélial
Oncocytome	Carcinome oncocytaire

Remarque : la transformation maligne des adénomes pléomorphes survient dans environ 6.2% des cas. Les facteurs de risque sont : les récurrences multiples, la localisation au lobe profond de la parotide, l'âge élevé. La plupart des cas correspondent à des carcinomes histologiquement de haut grade, typiquement des carcinomes des canaux salivaires. Il est important lorsque cela est possible de préciser l'extension de la transformation : intracapsulaire (inclus dans l'adénome pléomorphe pré-existant), invasion minime (< 5 mm), ou largement invasif. Ce critère est majeur pour le pronostic. Le risque de métastase et d'évolution fatale concerne les formes largement invasives. A l'inverse les formes intracapsulaires et à invasion minime montrent le plus souvent une évolution favorable (42-44) (niveau de preuve 4). La présence d'un contingent de type carcinome myoépithélial augmente le risque de récurrence en particulier dans le groupe des carcinomes ex adénome pléomorphe intracapsulaire / avec invasion minime (43) (niveau de preuve 4).

- **une approche pragmatique** : De nombreux carcinomes n'ont pas de contrepartie bénigne. Certaines tumeurs sont malignes par définition même en l'absence de critères histologiques de malignité (exemples : carcinome à cellules acineuses, carcinome sécrétoire...) (tableau 3).

**Le plus important est de définir le grade de malignité qui va conditionner le traitement.**

Sont définies comme de haut grade les tumeurs s'accompagnant d'un risque de récurrence élevé et d'un risque métastatique. Les tumeurs de cette famille nécessitent le plus souvent un traitement complémentaire à la chirurgie (radiothérapie / chimiothérapie) (45,46) (niveau de preuve 4).

Tableau 3. Grades de malignité en fonction du type histologique

Carcinomes de bas grade de malignité	Carcinomes de haut grade de malignité
Carcinome à cellules acineuses	Carcinome des canaux salivaires
Carcinome muco-épidermoïde de bas grade <sup>a</sup>	Carcinome muco-épidermoïde de haut grade <sup>a</sup>
Carcinome épithélial myoépithélial	Carcinome adénoïde kystique <sup>b</sup>
Adénocarcinome polymorphe de bas grade	
Carcinome à cellules claires	Carcinome sébacé
Adénocarcinome à cellules basales	Carcinosarcome
Carcinome sécrétoire	Adénocarcinome SAI de haut grade <sup>a</sup>
Carcinome intracanalair	
Adénocarcinome cribriforme	
Adénocarcinome SAI de bas grade <sup>a</sup>	

Cette classification nécessite quelques remarques :

a. Pour les carcinomes muco-épidermoïdes et les adénocarcinomes SAI un groupe de malignité intermédiaire est proposé. L'attitude thérapeutique n'est pas standardisée pour ce sous-groupe et devra être discutée en RCP au cas par cas.

b. Les carcinomes adénoïdes kystiques sont des cancers de croissance lente caractérisés par la présence d'invasion périnerveuse et une extension métastatique qui peut se développer à long terme. Les rechutes et les extensions métastatiques sont habituellement incurables avec une survie à long terme faible de 23 à 40%. La variante d'architecture solide (contingent solide > 30%) est de haut grade d'emblée (47). Elle est souvent associée à une altération particulière des gènes de la famille NOTCH (48–50) (niveau de preuve 4).

c. Certains types histologiques sont trop rares pour établir un pronostic avec certitude (ex : carcinome oncocytaire).

d. Enfin il faut garder à l'esprit que certaines tumeurs de bas grade peuvent comporter un **contingent dédifférencié** soit d'emblée soit au cours d'une récurrence. D'abord mise en évidence dans l'adénocarcinome à cellules acineuses, cette transformation en carcinome de haut grade a été décrite dans de nombreuses tumeurs : Carcinome muco-épidermoïde, carcinome adénoïde kystique, carcinome myo-épithélial, adénocarcinome polymorphe de bas grade de malignité etc. (51) (niveau de preuve 4).

### 2.2.2. Nouvelles entités et place de la biologie moléculaire

Essentiellement trois nouvelles entités ont été décrites au cours des 10 dernières années. Ce sont toutes des tumeurs épithéliales pures de bas grade de malignité (52).

*Carcinome sécrétoire (ex mammary analog secretory carcinoma ou MASC) (53,54) (niveau de preuve 4)*

Il s'agit d'une entité décrite par A. Skalova en 2010 qui se caractérise comme son homologue mammaire par la présence d'une translocation spécifique : t(12 ;15) (p13 ;q25) ETV6-NTRK3 (53). Elle s'observe chez l'adulte (âge moyen 46 ans) sans prédilection de sexe. La topographie préférentielle est la parotide suivie de la cavité orale et de la glande submandulaire. Plus de 250 cas ont été rapportés, ce n'est donc pas une tumeur très rare.

Avant sa description la plupart de ces tumeurs étaient diagnostiquées comme carcinomes à cellules acineuses pauvres en grains, en particulier au niveau des GSA ou le carcinome sécrétoire s'avère beaucoup plus fréquent que le carcinome à cellules acineuses. Cette entité représentait également plus du tiers des tumeurs étiquetées comme adénocarcinomes SAI (Sans Autre Indication).

D'un point de vue histologique, de nombreuses variantes architecturales sont décrites (folliculaire, microkystique, papillo-kystique, massive) mais la cytologie reste monotone non atypique (cellules de taille moyenne, régulières aux noyaux ronds peu nucléolés et cytoplasmes discrètement éosinophiles) et le phénotype est caractéristique (PS100, mammoglobine, CK19 positive). La présence d'une translocation ETV6 impliquant le plus souvent NTRK3 est détectable par technique de FISH ou par PCR (polymerase chain reaction).

Des métastases ganglionnaires sont rapportées dans 25% des cas mais les métastases à distance sont très rares. La présence d'un stade clinique avancé ou d'un contingent dédifférencié sont des signes défavorables. Du fait d'une translocation ETV6- NTRK3 (partenaire le plus fréquent) les rares patients avec évolution défavorable peuvent être traités par anticorps anti NTRK3.

*Adénocarcinome polymorphe de type cribriforme (55,56) (niveau de preuve 4)*

Les premières descriptions ont été réalisées en 1999 par Michal et al sous le terme « adénocarcinome cribriforme de la langue » (57). Il existe une discrète prédominance féminine de cette tumeur qui peut survenir à tout âge (21 à 85 ans) même si l'âge moyen est de 50 ans. Cette tumeur se développe de façon caractéristique au niveau de la langue (74%), notamment de la base de langue, bien que d'autres localisations aient été décrites de façon plus rare (palais, amygdales, région rétromolaire, lèvre supérieure, plancher buccal et parotide).

Il s'agit d'une tumeur nodulaire sous muqueuse non encapsulée, avec quelques amas infiltrant le tissu adjacent et le muscle strié. Les cellules se disposent selon une architecture souvent cribriforme avec formations de tubes renfermant des formations gloméruloïdes. Les cellules sont très monomorphes, avec un cytoplasme faiblement éosinophile, et un aspect évocateur de noyaux, clairs, irréguliers, anguleux, chevauchants et parfois incisurés, possiblement nucléolés, rappelant fortement les atypies nucléaires d'adénocarcinome papillaire de la thyroïde. Les

emboles sont fréquents, les engainements périnerveux plus rares. Plusieurs études rapportent des translocations impliquant PRKD1 (plus rarement PRKD2 et PRKD3) qui seraient présentes dans 80% des cas.

Les métastases ganglionnaires sont fréquentes, jusqu'à 65% dans certaines séries. La prise en charge doit être chirurgicale avec exérèse en marge saine et curage cervical ganglionnaire. Une radiothérapie est souvent associée. En dépit de la présence très fréquente de métastases ganglionnaires (plus de 75% au diagnostic), le pronostic à long terme est excellent, sans métastase à distance ni mortalité décrite dans la littérature.

#### *Carcinome intracanalair* (58–60) (niveau de preuve 4)

Il s'agit d'un carcinome salivaire rare, de bas grade, à développement essentiellement intracanalair mais avec un possible petit contingent infiltrant, décrit chez l'adulte (moyenne 60 ans) essentiellement dans la parotide. Quelques cas sont rapportés dans la glande submandibulaire ou les glandes salivaires accessoires. La tumeur est le plus souvent multinodulaire, associant généralement des nodules pleins ou cribriformes et des kystes en proportion variable. La bordure des kystes est d'épaisseur irrégulière, associant des papilles et des houppes cellulaires sans axe conjonctif. La plupart des nodules pleins et des kystes sont entourés par une couche de cellules basales/myoépithéliales, mieux visible en immunohistochimie et signant le caractère intracanalair. Dans au moins 25% des cas, un contingent infiltrant, de même aspect cytologique est présent. Les cellules tumorales sont cubiques, régulières, avec un noyau rond, avec parfois des nucléoles qui restent toujours de petite taille. Les mitoses sont rares ou absentes. Le cytoplasme est généralement peu abondant, éosinophile. Exceptionnellement, il peut exister un contingent tumoral cytologiquement de haut grade, dont l'influence sur le pronostic n'est pas bien connue.

Le profil immunohistochimique de cette tumeur est quasi superposable à celui du carcinome sécrétoire salivaire. La tumeur exprime généralement les pankératines, les kératines 7 et 19, la protéine S-100, et la mammoglobine. La présence d'une couche basale/myoépithéliale en périphérie des nodules fait le diagnostic.

Cette tumeur comporte une translocation NCOA4-RET ou parfois TRIM27-RET, cette dernière associée à une morphologie plus apocrine.

Il ne faut pas confondre cette entité avec le carcinome des canaux salivaires, carcinome de haut grade dont les cellules très atypiques expriment fortement les récepteurs aux androgènes et restent PS100 négatives. Ce carcinome des canaux salivaires comporte parfois un contingent intracanalair mais il reste de haut grade de malignité.

Le carcinome intracanalair, même quand il comporte un contingent infiltrant est d'évolution indolente. Aucune métastase ganglionnaire ou à distance et aucune récurrence n'ont été rapportées.

*Place de la biologie moléculaire : intérêt diagnostique et théranostique*

Comme on le voit avec les nouvelles entités, de nombreuses anomalies génétiques souvent spécifiques d'un type tumoral ont été décrites au cours des 10 dernières années. La mise en évidence de ces anomalies est aujourd'hui possible à partir de tissu inclus en paraffine par technique d'hybridation in situ fluorescente (FISH), RT-PCR ou séquençage de nouvelle génération (NGS) apportant une aide au diagnostic des formes difficiles histologiquement (tableau 4) (60–67) (niveau de preuve 4).

*Tableau 4. Principales anomalies moléculaires clés connues des carcinomes des glandes salivaires*

<b>Type histologique</b>	<b>Altération chromosomique</b>	<b>Gènes de fusion / réarrangements et altérations moléculaires</b>	<b>Prévalence (%)</b>
Carcinome sécrétoire	t(12;15)(p13;q25)	<i>ETV6-NTRK3</i>	95
	t(12;10)	<i>ETV6-RET</i>	4.5
Carcinome muco-épidermoïde*	t(11;19)(q21;p13)	<i>CRTC1-MAML2</i>	40-80
	t(11;15)(q21;q26)	<i>CRTC3-MAML2</i>	5
Carcinome adénoïde kystique	t(6;9)(q22-23;p23-24)	<i>MYB-NFIB</i>	25-80
	t(8;9)	<i>MYBL1-NFIB</i>	10-20
Adénocarcinome polymorphe, forme classique		Hotspot activating <i>PRKD1</i> somatic point mutation (E710D)	20
Adénocarcinome polymorphe, variant cribriforme	t(1;14)(p36.11;q12) t(X;14)(p11.4;q12)	<i>ARID1A-PRKD1</i> <i>DDX3X-PRKD1</i> <i>PRKD2</i> and <i>PRKD3</i> rearrangements	24 13 16
Carcinome des canaux salivaires	17q21.1 3q26.32	<i>HER2</i> amplification <i>PIK3CA</i> mutation	20-40 20
Carcinome myoépithelial		<i>CHCHD27-PLAG1</i> <i>PLAG1-CTNNB1</i> <i>PLAG1-LIFR</i> Other <i>PLAG1</i> rearrangements	
Carcinome épithelial-myoépithelial		<i>HRAS</i> mutation, kodon 61 <i>PIK3CA</i> and/or <i>AKT1</i>	82.7 20.7 6.5

Carcinome intracanalair	inv(10)(q11.21q11.22)	<i>NCOA4-RET</i> <i>TRIM27-RET</i>	
Carcinome à cellules claires	t(12;22)(q13;q12)	<i>EWSR1-ATF1</i> <i>EWSR1-CREM</i>	80-90 5
Adénome pléiomorphe	t(3;8)(p21;q12) t(5; 8)(p11;q12)	<i>PLAG1-CTNNB1</i> <i>PLAG1-LIFR</i> Other <i>PLAG1</i> rearrangements <i>HMGA2</i> rearrangements	

Abréviations : *ATF1*, activating transcription factor 1; *CRTC1*, *CREB* regulated transcriptional coactivator 1; *CRTC3*, *CREB* regulated transcriptional coactivator 3; *CTNNB1*, catenin beta 1; *ETV6*, ETS variant 6; *EWSR1*, EWS RNA binding protein 1; *HMGA2*, high mobility group AT-hook 2; *LIFR*, leukemia inhibitory factor alpha; *MAML2*, mastermind like transcriptional coactivator 2; *NFIB*, nuclear factor I B; *NTRK3*, neurotrophic tyrosine receptor kinase 3; *PLAG1*, PLAG1 zink finger; *PRKD*, protein kinase D.

\*carcinome muco-épidermoïde : parmi les carcinomes mucoépidermoïdes de haut grade ceux qui ne présentent pas de fusion caractéristique ont une évolution plus agressive que ceux avec fusion. Il semble que les carcinomes dont la morphologie évoque un carcinome muco épidermoïde de haut grade sans fusion *CRTC1-MAML2* représentent un groupe hétérogène de carcinome de haut grade (68) (niveau de preuve 4).

Récemment des études par techniques de NGS ont permis d'identifier des anomalies moléculaires au sein des voies d'activation cellulaire de certaines tumeurs malignes des glandes salivaires qui influencent leur évolution tumorale et pourraient être des cibles thérapeutiques (69) (niveau de preuve 4).

Le carcinome adénoïde kystique se caractérise par la présence fréquente d'une translocation responsable d'une fusion *MYB-NFIB*. Un petit sous-groupe présente également des mutations de *NOTCH1* qui confèrent à ces tumeurs une plus grande agressivité et une possible sensibilité aux inhibiteurs de la voie Notch (48) (niveau de preuve 4).

Les carcinomes des canaux salivaires peuvent surexprimer la protéine Her-2 et les récepteurs aux androgènes ce qui permet le traitement par des thérapies ciblées.

Le carcinome sécrétoire se distingue par une translocation *ETV6-NTRK3* ou *ETV6-RET*, permettant des traitements par inhibiteurs de TRK ou de RET (53,59) (niveau de preuve 4).

### 2.2.3. Facteurs histo-pronostiques

En plus du type histologique et du grade, d'autres marqueurs pronostiques doivent être évalués en particulier sur pièce opératoire.

#### *L'invasion périneurale*

L'invasion périneurale est un élément clé pour établir la malignité dans les tumeurs histologiquement peu atypiques. Le carcinome adénoïde kystique a une tendance à

l'extension le long des gaines nerveuses parfois au-delà des marges chirurgicales. Les études sur la valeur pronostique de l'invasion peri-neurale dans les CAK sont contradictoires concernant le risque de récurrence (70) (niveau de preuve 4). Certaines études montrent une corrélation avec un taux de récurrence plus élevé et un pronostic plus sombre (71) (niveau de preuve 4). Au contraire d'autres études ne retrouvent pas de corrélation péjorative avec l'évolution (72) (niveau de preuve 4).

Il est important lorsque cela est possible de préciser l'étendue de l'infiltration péri-neurale, sa topographie péri et/ou intra neurale ainsi que la taille des nerfs envahis. L'invasion du nerf facial est un des éléments de la stadification.

#### *Invasion vasculaire*

L'invasion vasculaire est toujours synonyme de malignité avec l'exception de l'adénome pléomorphe métastasiant. Il y a peu d'études sur la valeur pronostique des embolus vasculaires (73) (niveau de preuve 4). La signification de la distinction entre embolus lymphatiques ou vasculaires est inconnue.

#### *Etat des marges*

La résection chirurgicale complète en marges saines est le traitement de choix des cancers des glandes salivaires opérables. Plusieurs études ont montré le risque de récurrence et la diminution de la survie en cas de marges chirurgicales positives ou proches (73) (niveau de preuve 4).

A la différence des sites muqueux il n'y a pas de distance de marges retenue comme significative concernant le pronostic. De nombreuses tumeurs carcinomateuses présentent une capsule à leur périphérie, en particulier dans les glandes salivaires principales. Il s'agit le plus souvent de tumeurs de croissance lente et de bas grade. Des données limitées sur la pratique de dissection extra-capsulaire pour des carcinomes des glandes salivaires suggèrent des résultats carcinologiques favorables, même avec des marges proches. Néanmoins, cela peut être influencé par le type histologique, car la plupart des carcinomes évoluent lentement et sont de bas grade (73) (niveau de preuve 4). L'extension extra-parenchymateuse microscopique (tissus cutanés, os, muscle) ne modifie pas le stade. Celle-ci doit être clinique ou macroscopique.

#### *Facteurs immunohistochimiques et biologie moléculaire*

Sur les carcinomes indifférenciés et les carcinomes SAI de haut grade, il est recommandé de rechercher :

- La surexpression de Her2 en IHC (+/- à compléter par une FISH),
- L'expression des récepteurs aux androgènes (RA) en IHC,
- La fusion NTRK

Il est également recommandé de réaliser une analyse plus complète en biologie moléculaire de la tumeur, si possible en NGS (accord professionnel).

## 2.3. Rédaction du compte-rendu et stadification TNM

La rédaction du compte-rendu doit suivre les recommandations de l'international collaboration on cancer reporting (ICCR).

La nature du geste chirurgical et la description des prélèvements adressés doivent être rappelées dans le compte-rendu.

La conclusion doit impérativement indiquer le type histologique de la lésion, le **grade histologique**, l'absence ou présence d'invasion périneurale, l'absence ou présence d'invasion vasculaire, l'extension et l'état des marges (73) (accord professionnel).

### Recommandation

**La conclusion du compte-rendu anatomopathologique doit comporter le grade histologique de la lésion, quelle que soit le type histologique (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

La classification pTNM de l'AJCC pour les glandes salivaires principales est présentée dans le tableau 5. Pour les glandes salivaires accessoires, la classification utilisée est celle des carcinomes épidermoïdes selon le site concerné (cavité orale, pharynx, sinus etc.) (74). Les groupes de stade pronostique selon l'AJCC sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 5. Classification TNM pathologique des tumeurs malignes des glandes salivaires principales selon l'American Joint Committee on Cancer, 8ème édition, 2017

<b>T</b>	
<b>Tx</b>	Tumeur primitive non évaluable
<b>T0</b>	Pas de tumeur primitive décelable
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> (non infiltrant)
<b>T1</b>	Tumeur ≤ 2 cm, sans extension extra-parenchymateuse*
<b>T2</b>	Tumeur > 2 cm et ≤ 4 cm, sans extension extra-parenchymateuse*
<b>T3</b>	Tumeur ≥ 4 cm et/ou avec extension extra-parenchymateuse*
<b>T4a</b>	Tumeur modérément avancée : tumeur envahissant la peau, la mandibule, le conduit auditif et/ou le nerf facial
<b>T4b</b>	Tumeur très avancée : tumeur envahissant la base du crâne, les processus ptérygoïdes et/ou englobant l'artère carotide
<b>N</b>	
<b>Nx</b>	Aires ganglionnaires de drainage non évaluables
<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire
<b>N1</b>	Adénopathie métastatique unique, homolatérale, ≤ 3 cm sans rupture capsulaire
<b>N2a</b>	Adénopathie métastatique unique, homolatérale, > 3 cm et ≤ 6 cm, sans rupture capsulaire
<b>N2b</b>	Multiplés adénopathies métastatiques, homolatérales, ≤ 6 cm, sans rupture capsulaire

<b>N2c</b>	Adénopathies métastatiques bilatérales ou controlatérales, ≤ 6 cm, sans rupture capsulaire
<b>N3a</b>	Adénopathie(s) métastatique(s) > 6 cm sans rupture capsulaire
<b>N3b</b>	Adénopathies métastatique unique > 3 cm avec rupture capsulaire ou multiple avec rupture capsulaire
<b>M</b>	
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	Métastase(s) à distance

*\*L'extension extra-parenchymateuse correspond à une infiltration clinique ou macroscopique des tissus mous. Une infiltration microscopique seule ne suffit pas à classer une tumeur T3.*

*Tableau 6. Groupes de stade pronostique selon l'American Joint Committee on Cancer, 8ème édition, 2017*

<b>Stade 0 :</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade I :</b>	T1	N0	M0
<b>Stade II :</b>	T2	N0	M0
<b>Stade III :</b>	T3	N0	M0
	T0 - 3	N1	M0
<b>Stade IVa :</b>	T4a	N0 - 1	M0
	T0 - 4a	N2	M0
<b>Stade IVb :</b>	Tout T	N3	M0
	T4b	Tout N	M0
<b>Stade IVc :</b>	Tout T	Tout N	M1

## 2.4. Approche diagnostique

### 2.4.1. Place de la cytoponction

#### *Introduction*

La cytoponction à l'aiguille fine est un des examens clés pour l'établissement du diagnostic pré-opératoire et de la stratégie thérapeutique devant une masse des glandes salivaires. Il s'agit d'un geste simple à réaliser ; très peu de complications sont rapportées (hématome 0,1%, infection ou inflammation 0,16%, douleur 0,1%) et le risque de lésion du nerf facial est pratiquement nul (75) (niveau de preuve 2).

La performance diagnostique de la cytologie à l'aiguille fine pour le diagnostic des lésions tumorales des glandes salivaires a fait l'objet de nombreuses études. La sensibilité de cette technique est variable selon différents paramètres tels que sa réalisation ou non sous guidage échographique, l'expérience du préleveur et celle du cytopathologiste.

De plus, jusqu'en 2018, il n'existait pas de terminologie consensuelle pour rapporter la cytopathologie des glandes salivaires, compliquant l'analyse comparative des résultats des différentes séries publiées (75,76) (niveau de preuve 2). En 2018 a été publié le système de Milan (77,78), aboutissement du travail d'un panel d'experts internationaux, qui a pour but majeur un langage cytologique unique pour une meilleure compréhension entre pathologistes et cliniciens.

### *Méthodologie du prélèvement*

La cytoponction doit être pratiquée par un opérateur entraîné (clinicien, radiologue ou cytopathologiste) après l'IRM car une cytoponction moins de 3 semaines avant l'IRM dégrade la caractérisation de la lésion sur l'IRM (accord professionnel). La cytoponction est réalisée à l'aide d'aiguilles de calibre 23 à 27 G, de préférence sans aspiration ; celle-ci peut être nécessaire pour des lésions kystiques qu'il convient d'évacuer. Un examen sur site par le cytologiste (ou un radiologue entraîné) permet de vérifier la qualité du prélèvement et si nécessaire de le renouveler jusqu'à obtention d'un matériel exploitable (79) (niveau de preuve 4). Cette condition n'est que rarement possible en pratique (76) (niveau de preuve 2).

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

### *Faut-il recommander le guidage échographique pour toutes les procédures de cytoponction ?*

Une question pratique qui se pose lors du geste de cytoponction est de savoir s'il faut ponctionner sous guidage échographique ou bien si l'on peut prélever directement en se guidant par la palpation.

Une méta-analyse montre que les études avec ponction sous guidage échographique ont une meilleure sensibilité (0.85 ; 95% CI, 0.76-0.91) et une meilleure spécificité (0.98 ; 95% CI, 0.95-0.99) que celles des études réalisées sans guidage échographique (0.78 ; 95% CI 0.74-0.82) et (0.97 ; 95% CI, 0.96-0.98) respectivement (75) (niveau de preuve 2).

Pour les lésions ORL en général (glandes salivaires, ganglions cervicaux, thyroïde), la comparaison des performances diagnostiques de la technique de cytoponction guidée soit par la palpation soit par l'échographie montre une diminution significative des prélèvements non diagnostiques (17.1% vs 6.2%, respectivement), ce d'autant que la lésion est infra-centimétrique (38.6% vs 2.9%, respectivement), lorsque la ponction est réalisée sous guidage échographique. Le taux de discordance diagnostique entre les résultats cytologiques et l'histologie définitive est également significativement plus bas dans le groupe des patients ayant bénéficié d'une cytoponction échoguidée (5.4%) comparé au groupe des patients pour lesquels la ponction a été guidée par la palpation

(12.8%) (80) (niveau de preuve 4). En revanche, les pièges conduisant à des erreurs de diagnostic cytologique ne sont pas modifiés avec le guidage échographique dans l'étude de Consamus (81) (niveau de preuve 4) ; dans ce dernier cas il s'agit essentiellement de lésions difficiles à interpréter en cytologie. Kuan (82) (niveau de preuve 4) recommande la cytoponction écho-guidée pour les lésions profondes et difficiles d'accès.

De plus, les caractéristiques échographiques elles-mêmes peuvent aider également au diagnostic. Ainsi, la performance diagnostique de la cytologie seule ou associée aux résultats de l'échographie montre une valeur comparable pour les tumeurs bénignes (83% vs 84%) mais significativement plus élevée pour le diagnostic des tumeurs malignes (86% vs 93%) (83) (niveau de preuve 4). Ce résultat n'est toutefois pas retrouvé par Yariv sur une série plus restreinte (84) (niveau de preuve 4).

Les avantages du guidage échographique sont la possibilité de ciblage de la masse à ponctionner, avec visualisation de l'aiguille en continu au sein de cette masse, et la visualisation des zones tissulaires au sein d'une masse mixte hétérogène avec en corollaire un meilleur échantillonnage de la lésion.

Il est important de souligner que la première des recommandations officielles au Royaume-Uni, pour la prise en charge des tumeurs des glandes salivaires, est la réalisation d'une cytoponction à l'aiguille fine guidée par l'échographie pour toutes les tumeurs salivaires (85).

*Faut-il recommander la cytoponction systématique lors du bilan pré-opératoire d'une masse des glandes salivaires ?*

- Rapport coût efficacité

Il s'agit d'un geste simple, peu coûteux, qui apporte des informations importantes pour la prise en charge des patients. Cela a été démontré par plusieurs auteurs (86,87) (niveau de preuve 4). Ainsi il est possible par exemple de reporter ou d'éviter un geste chirurgical chez un patient âgé ou fragile présentant une tumeur bénigne ou une lésion inflammatoire à l'analyse cytologique.

- Etudes antérieures à l'utilisation du Système de Milan

Avant la mise en place du système de Milan, les méta-analyses de Schmidt et Liu (75,76) (niveau de preuve 2), ont étudié les performances diagnostiques de la cytoponction pour différencier une tumeur bénigne d'une tumeur maligne et ont montré une sensibilité de respectivement 80% et 78% (95% CI, 74%-82%) et une spécificité de 97% et 98% (95%CI, 97%-98%). La pertinence diagnostique est évaluée à 99% (95% CI, 98%-100%) par Liu (75) (niveau de preuve 2). Les performances sont plus élevées dans la méta-analyse de Rajenda (88) avec une sensibilité de 87 à 100% et une spécificité de 90 à 100% (niveau de preuve 3).

- Etudes réalisées avec le Système de Milan

La mise en place du système de Milan a permis, comme celui de Bethesda en cytopathologie thyroïdienne, d'établir un risque de malignité par catégorie

diagnostique assorti de recommandations de prise en charge. Avec l'utilisation de la terminologie de Milan, la méta-analyse de Farahani retrouve des performances comparables pour la détermination de la nature tumorale ou non de la lésion ainsi que pour le diagnostic de malignité d'une lésion identifiée comme néoplasique avec respectivement une sensibilité de 97% et 82% et une spécificité de 95% et 98% (89) (niveau de preuve 2). Les auteurs soulignent d'une part l'impact de la réalisation d'une évaluation sur site de la cellularité du matériel prélevé (technique ROSE pour les anglo-saxons) et d'autre part une augmentation statistiquement significative des performances de la cytologie lorsque la procédure de ponction et l'interprétation du prélèvement cytologique sont effectuées par un opérateur expérimenté en pathologie salivaire. La méta-analyse de Wei montre que les performances diagnostiques de la cytologie pour déterminer la présence d'une tumeur maligne (en regroupant les catégories de malignité incertaine (SUMP, suspecte de malignité) et la catégorie maligne) sont une sensibilité de 88% et une spécificité de 74% (90) (niveau de preuve 2). Ces performances augmentent (respectivement 95% et 95%) pour la distinction entre un processus néoplasique bénin ou malin et une absence de néoplasme. Les performances sont comparables pour les tumeurs de la glande submandibulaire (91) (niveau de preuve 4) et les tumeurs pédiatriques (92) (niveau de preuve 4).

Les recommandations au Royaume-Uni (85) et aux USA (93) pour la prise en charge des tumeurs des glandes salivaires placent la cytoponction échoguidée et l'imagerie par IRM en première intention.

La microbiopsie n'est pas recommandée en première intention compte tenu du risque théorique de lésion du nerf facial, de dissémination, d'hématome et de fistule salivaire (94) (niveau de preuve 2). Certes, les performances sont sensiblement supérieures à la cytologie pour le diagnostic de tumeur maligne, mais les complications sont plus fréquentes (95) (niveau de preuve 3). Ce risque est négligeable pour la cytoponction à l'aiguille fine, ce qui en fait le premier outil diagnostique cellulaire pré-thérapeutique. Il est recommandé de privilégier la microbiopsie en 2<sup>ème</sup> intention soit en cas d'échec de la cytoponction, soit si le traitement chirurgical ne peut pas être réalisé (accord professionnel).

#### *Apport des techniques complémentaires*

Des techniques complémentaires peuvent être réalisées sur les prélèvements cytologiques. Elles peuvent apporter une précision diagnostique notamment pour affirmer formellement la nature d'une tumeur maligne. L'immunocytochimie permet par exemple de mieux caractériser les carcinomes canaux ou sécrétoires. La FISH permet un diagnostic de certitude lorsqu'elle est positive pour les carcinomes adénoïdes kystiques, les carcinomes muco-épidermoïdes ou les carcinomes sécrétoires par exemple (96,97) (niveau de preuve 4).

*Pourquoi recommander la cytoponction dans les tumeurs des glandes salivaires ?*

- Excellent rapport coût-efficacité.
- Procédure d'autant plus performante si réalisée sous guidage échographique.
- Les performances diagnostiques sont bonnes ; l'utilisation du système de Milan donne une évaluation du risque de malignité.
- Elle permet de faire la différence entre lésion non néoplasique ou tumeur bénigne versus carcinome ou lymphome et donc peut changer la stratégie thérapeutique.
- Couplée avec l'imagerie (IRM), elle oriente la stratégie opératoire et l'information du patient.

**Recommandations**

**Il est recommandé d'effectuer, lorsqu'elle est possible, une ponction cytologique à l'aiguille fine dans le bilan diagnostique d'une tumeur de glande salivaire principale suspecte de malignité (grade B) ou non typique à l'IRM d'un adénome pléomorphe ou d'un cystadénolymphome (accord professionnel) [proposition appropriée, accord relatif].**

**Il est recommandé de pratiquer la cytoponction après l'IRM pour éviter les artéfacts d'interprétation (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

2.4.2. Place de l'examen extemporané

Seules des études rétrospectives monocentriques sont disponibles sur l'intérêt de l'examen extemporané (sensibilité, spécificité) dans la prise en charge des tumeurs des glandes salivaires. Elles sont donc de niveau 4 : faible niveau de preuve scientifique. Une méta analyse faite en 2011 rapporte une sensibilité de 90 % avec un intervalle de confiance de 81 à 94 % et une spécificité de 99 % avec un intervalle de confiance de 98 à 99 %, tumeurs bénignes et malignes confondues (76) (niveau de preuve 2). Spécifiquement pour les tumeurs malignes, la sensibilité varie de 70 à 100 % selon les séries avec une spécificité généralement supérieure à 95% (98–107) (niveau de preuve 4) (Tableau 1).

*Tableau 7. Sensibilité de l'examen extemporané dans le groupe des tumeurs malignes*

Référence (niveau de preuve 4)	Sensibilité
Wang et al 2012 (98)	79,7% (148 cas)
Badoual et al 2006 (99)	43 à 100% (124 cas)
Tew et al 1997 (100)	70% (34 cas)
Chan et al 1992 (101)	70% (cas ND)
Ogawa et al 2018 (102)	77,7% (18 cas)
Atula et al 2017 (103)	100% (7 cas)
Zbären et al 2004 (104)	95,5% (45 cas)
Zbären et al 2008 (105)	93% (68 cas)
Olsen et al 2013 (106)	98,5% (268 cas)
Fakhry et al 2014 (108)	80% (30 cas)

La performance de l'IRM couplée à la ponction cytologique pré-opératoire et aux données cliniques est très importante (93) (niveau de preuve 4). L'examen extemporané est cependant indiqué pour confirmer la malignité compte-tenu de conséquences chirurgicales capitales. L'examen extemporané visera donc à confirmer la nature maligne d'une tumeur des glandes salivaires, afin de guider le geste chirurgical. Il faudra toujours attendre le contrôle histologique définitif de l'examen extemporané pour discuter de la prise en charge du patient car la qualité des coupes congelées est inférieure à celles des coupes en paraffine (qui permettent aussi la réalisation d'examens immunohistochimiques ou moléculaires).

Les erreurs lors de l'examen extemporané sont minimisées lorsque le pathologiste dispose de la pièce d'exérèse entière (non fragmentée). En effet, un des signes de malignité les plus fiables est la mauvaise limitation de la tumeur et l'invasion du tissu péri-tumoral (47) (niveau de preuve 4). Or ce critère n'est évaluable que si l'interface tumeur/tissu sain peut être échantillonnée par le pathologiste. L'énucléation de la tumeur et la fragmentation de la pièce qui compromettent l'analyse de ce critère sont à proscrire. Elles risquent d'entraîner un diagnostic bénin/malin non tranché formellement même sur l'examen définitif. Elles peuvent également empêcher de préciser la qualité de l'exérèse (marges non visibles, pièce non repérable).

Le pathologiste doit être suffisamment formé afin d'éviter certains faux positifs. Des cas cliniques et avis d'expert soulignent les faux positifs suivants :

- La présence d'une importante métaplasie kératinisante et de nécrose avec infarcissement dans les adénomes pléomorphes souvent dans un contexte de kystisation ou de traumatisme (éventuellement post ponction cytologique) peut conduire à proposer des diagnostics de malignité erronés comme ceux de métastase d'un carcinome épidermoïde, de carcinome muco-épidermoïde ou d'autres tumeurs malignes des glandes salivaires (109–113) (niveau de preuve 4).
- Il est difficile de porter le diagnostic de carcinome développé sur adénome pléomorphe, quand ce carcinome reste enclos dans l'adénome pléomorphe initial (formes non invasives de carcinome sur adénome pléomorphe). Ce diagnostic peut rester difficile même sur l'examen définitif (114) (niveau de preuve 4).
- Le caractère très myxoïde et lâche de certains adénomes pléomorphes, en particulier des glandes lacrymales orbitaires a pu conduire à une proposition diagnostique erronée de rhabdomyosarcome orbitaire lors de l'examen extemporané (115) (niveau de preuve 4).

#### **Recommandations**

**L'analyse extemporanée est recommandée pour confirmer la nature maligne de la tumeur, adapter l'étendue de la résection tumorale et l'association d'un curage quand il est indiqué (grade C) [proposition appropriée, accord fort].**

**Dans la mesure du possible, l'ensemble de la tumeur ainsi que le tissu salivaire ou péri-glandulaire adjacent doivent être envoyés en analyse extemporanée (accord professionnel).**

**En cas d'englobement du nerf facial par la tumeur, une analyse extemporanée sur biopsie tumorale peut être envisagée pour en confirmer la nature maligne avant sacrifice nerveux (accord professionnel) [proposition appropriée, accord relatif].**

### 3. Place de la chirurgie

Le traitement des tumeurs malignes des glandes salivaires est avant tout chirurgical (116,117) (niveau de preuve 4) et repose sur une exérèse complète de la tumeur avec des marges d'exérèse en zone saine (93,118) (niveau de preuve 3).

Cette chirurgie est un facteur majeur de pronostic de ces tumeurs, plusieurs études rétrospectives ont montré une meilleure survie lorsque le patient est opéré (117) (niveau de preuve 4). Outre son bénéfice thérapeutique, la chirurgie a un intérêt diagnostique et pronostique essentiel. Les patients non opérés ont souvent une tumeur de localisation extra parotidienne peu accessible chirurgicalement ou non résécable du fait de ses extensions. Les études comparant une prise en charge chirurgicale versus non chirurgicale sont *de facto* rares, mais retrouvent une meilleure survie dans le groupe chirurgie (119) (niveau de preuve 4).

#### 3.1. Chirurgie de la tumeur primitive (glande parotide)

##### *Type de chirurgie*

L'étendue de l'exérèse chirurgicale doit être adaptée au type histologique.

La chirurgie de référence est une parotidectomie totale, l'essentiel étant de faire une chirurgie d'exérèse avec des marges saines (118,120) (niveau de preuve 3). Pour les tumeurs de bas grade, une parotidectomie exo-faciale peut se concevoir lorsqu'il s'agit d'une découverte post-opératoire sur l'histologie définitive.

L'étendue de la chirurgie parotidienne est largement discutée dans la littérature. Néanmoins, le risque de ganglions intra-parotidiens est un élément important, mal connu, qui doit influencer le choix de l'intervention (121). Les études cadavériques confirment la présence de ganglions dans la parotide endo-faciale (122) (niveau de preuve 4). Dans une série rétrospective de 142 patients opérés, Klusmann et al. observaient que 25% des patients avaient des ganglions métastatiques intra-parotidiens, sans ganglions cervicaux envahis chez 17% des patients (123) (niveau de preuve 4). Niu et al dans une étude rétrospective portant sur 190 carcinomes muco-épidermoïdes de la parotide opérés rapportent également 24% de métastases ganglionnaires intra-parotidiennes (124) (niveau de preuve 4).

Cela incite donc à proposer une exérèse large surtout lorsque le bilan préopératoire suggère une tumeur maligne, et a fortiori lorsqu'il s'agit d'un stade tumoral avancé (125) (niveau de preuve 4).

Il faut anticiper la difficulté d'effectuer un complément d'exérèse dans un second temps, après les résultats de l'analyse histologique définitive de la pièce opératoire. Il y a en effet un risque majeur de paralysie faciale lors d'une reprise chirurgicale dès lors que le nerf facial ou ses branches ont été disséqués (85) (niveau de preuve 4). Il est donc impératif au moindre doute de prévenir le patient de la possibilité d'un geste élargi. Il est nécessaire d'avoir une analyse histologique pré et per-opératoire de qualité ainsi qu'un opérateur qui a les compétences pour pratiquer un geste adapté aux extensions tumorales et à d'éventuels constats per-opératoires.

La gestion du nerf facial dépend de sa fonction préopératoire et des constats per-opératoires (cf. chapitre dédié).

En cas d'extension extra-parotidienne (par exemple, nerf VII, fosse infratemporale, mandibule, base du crâne), une chirurgie élargie sacrifiant ces éléments doit être envisagée, avec éventuellement un geste de reconstruction. Dans ce cas, la résection induit un trouble fonctionnel et/ou esthétique, qui doit être pris en compte dans la décision thérapeutique (120) (niveau de preuve 4). En présence d'un envahissement capsulaire, une exérèse extra-capsulaire enlevant le tissu environnant, adipeux et musculaire voire cutané, doit être envisagée. Une exérèse très étendue notamment emportant l'os temporal en cas d'extension tumorale à ce niveau est envisageable. L'intérêt de cette résection étendue est cependant limité car de nombreux patients décèdent de métastases (126) (niveau de preuve 4).

Il n'existe pas à ce jour de définition unanimement acceptée du concept de résécabilité. L'évaluation de la résécabilité doit se faire dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire, en sachant que la chirurgie, si elle est possible, reste le temps essentiel du traitement de ces tumeurs. Il est recommandé de considérer un cancer comme non carcinologiquement résécable s'il existe un doute sur la possibilité d'une exérèse anatomiquement et macroscopiquement satisfaisante du fait d'une atteinte étendue de la base du crâne ou des vaisseaux carotidiens par exemple.

Une tumeur maligne dont l'exérèse aura été insuffisante doit faire l'objet d'une réévaluation par une équipe experte. Si une reprise chirurgicale avec exérèse en marge saine est jugée possible, celle-ci doit être envisagée (93) (niveau de preuve 3).

#### *Cas particulier du carcinome adénoïde kystique parotidien (CAK)*

Ce cancer se caractérise par des extensions tumorales le long des gaines nerveuses, pouvant imposer un sacrifice nerveux (nerf facial, nerf trijumeau, nerf lingual, nerf hypoglosse). Ce sont des tumeurs lentement évolutives mais qui ont des taux élevés de récurrence locale (varient de 30% à 75% à 5 et 10 ans), parfois multiple. La survenue de métastases est observée chez environ 40% des patients (127) (niveau de preuve 4). Le problème du sacrifice du nerf facial ou de certaines branches se pose souvent en per-opératoire. Une dissection à distance des branches nerveuses avec une exérèse élargie et une analyse extemporanée des limites de section nerveuse peuvent être nécessaires.

Pour ces tumeurs, la chirurgie peut être indiquée même en présence de métastases. Dans une étude rétrospective portant sur 156 patients, présentant une tumeur des glandes salivaires accessoires, Xiao et al montrent une amélioration de 20% de la survie à 2 ans dans le groupe de patients opérés, particulièrement chez les patients présentant un CAK (128) (niveau de preuve 4).

#### **Recommandations**

**Le traitement des tumeurs des glandes salivaires est avant tout chirurgical (grade A) [proposition appropriée, accord fort].**

**La chirurgie doit être envisagée avec des limites d'exérèse saines, passant le plus possible à distance de la tumeur (grade A) [proposition appropriée, accord fort].**

**La chirurgie de référence des cancers parotidiens est une parotidectomie totale, l'essentiel étant de faire une chirurgie d'exérèse avec des marges saines tout en emportant les ganglions intra-parotidiens (grade C) [proposition appropriée, accord fort].**

**Pour les tumeurs de bas grade, une parotidectomie partielle passant au large de la tumeur peut se concevoir lorsqu'il s'agit d'une découverte post-opératoire sur l'histologie définitive (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

**En cas de marges positives sur l'analyse définitive, la faisabilité d'une reprise chirurgicale doit être évaluée et privilégiée si elle est possible (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

### **3.2. Attitude par rapport au nerf facial**

#### *Diagnostic d'une atteinte du nerf facial*

La recherche d'une atteinte du nerf facial en pré-opératoire est indispensable. L'atteinte du nerf facial est suspectée en premier lieu devant la présence d'une parésie ou d'une paralysie faciale préopératoire, qui peut concerner tout ou partie de l'hémiface selon la localisation de la tumeur (129) (niveau de preuve 4). Cependant, la présence d'une parésie faciale préopératoire n'est pas forcément prédictive de la découverte d'un envahissement macroscopique du nerf durant le geste chirurgical (130) (niveau de preuve 4). Dans une étude de Park et al, 1/3 des patients qui présentaient une parésie faciale préopératoire et chez qui un sacrifice du nerf facial avait été réalisé ne présentaient pas d'infiltration du nerf (périneurale ou intraneurale) à l'examen histologique définitif (131) (niveau de preuve 4). Inversement, chez certains patients présentant une fonction faciale normale en préopératoire, il existe une atteinte macroscopique du nerf, découverte lors du geste chirurgical : cette situation concernait 11% des patients à fonction faciale préopératoire préservée dans une étude rétrospective de Guntinas-Lichius et al (132) (niveau de preuve 4). Dans ce contexte, d'autres outils pourraient s'avérer utiles pour tenter de mettre en évidence une invasion du nerf facial en préopératoire : si l'imagerie et l'électrophysiologie ont été proposées (133–136) (niveau de preuve 4), il a été montré que des critères diagnostiques simples comme la présence de douleurs spontanées ou une tumeur envahissant à la fois le lobe superficiel et le lobe profond étaient significativement associés à un envahissement histologique du nerf facial (129,137) (niveau de preuve 4).

#### **Recommandation**

**Il est recommandé de rechercher cliniquement en préopératoire des signes prédictifs d'un envahissement du nerf facial : parésie ou paralysie faciale (grade C). L'imagerie peut apporter des éléments supplémentaires en faveur d'un envahissement du nerf facial (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

### *Impact pronostique de l'atteinte du nerf facial*

Plusieurs séries rétrospectives ont rapporté un impact pronostique négatif d'une invasion du nerf facial avec une diminution de la survie globale et de la survie sans maladie (138–141) (niveau de preuve 4). Ces résultats méritent cependant d'être pondérés. Ainsi Iseli et al décrivent une survie globale et une survie sans récurrence équivalentes chez les patients présentant ou non un envahissement histologique du nerf facial dans le cas particulier des carcinomes adénoïdes kystiques (142) (niveau de preuve 4). Huyett et al ont également montré que la présence d'engainements périnerveux était associée en analyse univariée à un moins bon pronostic, mais qu'en analyse multivariée il n'était plus observé d'effet sur la survie spécifique ni sur la survie globale (129) (niveau de preuve 4). Les résultats du groupe coopératif danois publiés en 2004 et 2006 indiquent que la présence d'engainements périnerveux n'était pas associée en analyse multivariée à un taux plus élevé de récurrence locale (138–140) (niveau de preuve 4). Il semble ainsi que l'invasion du nerf facial soit associée à des tumeurs plus agressives, mais ne soit pas forcément un facteur indépendant de survie, ni surtout un facteur prédictif de récurrence locale.

### *Gestion chirurgicale du nerf facial*

- En l'absence de paralysie faciale préopératoire, la préservation du nerf facial est en général possible, sans impact négatif sur le pronostic (132) (niveau de preuve 4). Dans certains cas et malgré l'absence de signes cliniques préopératoires il est découvert lors de l'intervention une adhérence forte de la tumeur au nerf facial : l'attitude n'est alors pas consensuelle. Il n'existe en effet pas d'éléments dans la littérature permettant de comparer les résultats oncologiques en cas de sacrifice ou au contraire de préservation du nerf facial.

- En présence d'un déficit moteur partiel (parésie) en préopératoire, la constatation peropératoire de l'existence d'un plan de dissection entre la tumeur et le nerf peut rendre possible la préservation du nerf. Park et al ont ainsi rapporté des résultats oncologiques similaires chez des patients dont le nerf avait été respecté, même au prix d'une exérèse R1 et chez des patients opérés avec un sacrifice nerveux (130) (niveau de preuve 4). S'il existe un plan de dissection entre le nerf et la tumeur, il est donc licite de préserver le nerf, même s'il existait une parésie préopératoire (accord professionnel).

- En présence d'une paralysie faciale préopératoire complète sur tout ou partie de l'hémiface, le sacrifice du nerf facial est justifié pour tous les auteurs, et il n'existe donc pas d'éléments permettant d'évaluer une attitude conservatrice. Si l'aspect peropératoire confirme un envahissement manifeste du nerf, le fragment de nerf envahi est réséqué avec la tumeur, et une analyse extemporanée est réalisée sur les sections nerveuses de façon à recouper si possible le nerf jusqu'en zone saine (106) (niveau de preuve 4). Une dissection du nerf dans ses segments mastoïdiens peut alors se révéler nécessaire (143) (niveau de preuve 4). C'est en particulier le cas pour les carcinomes adénoïdes kystiques. Il n'est malheureusement pas exceptionnel de découvrir dans cette histologie un envahissement histologique périnerveux trop étendu pour obtenir une résection R0. La réhabilitation faciale primaire (lors de la chirurgie d'exérèse) donne les meilleurs résultats et est donc recommandée (144).

## Recommandations

Si le patient ne présente pas de signe préopératoire d'envahissement du nerf facial : il est recommandé de préserver autant que possible le nerf si un plan de dissection existe entre la lésion et le nerf (grade C). Si la lésion apparaît indissociable du nerf, le sacrifice nerveux doit être envisagé (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].

Si le patient présente des signes préopératoires d'envahissement du nerf facial : si l'aspect per-opératoire confirme un envahissement manifeste du nerf il est recommandé de réséquer le fragment de nerf envahi avec la tumeur, et d'effectuer une analyse extemporanée des recoupes nerveuses de façon à recouper si possible le nerf jusqu'en zone saine, en particulier pour le CAK (grade C) [proposition appropriée, accord fort].

Dans tous les cas le patient doit être informé en préopératoire de la possibilité d'une section du nerf facial s'il apparaît nettement envahi. L'indication d'un éventuel sacrifice du nerf facial doit être discutée en amont avec le patient, en tenant compte de l'âge, du contexte clinique et du pronostic global (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort]. Il est recommandé de réhabiliter si possible d'emblée le nerf facial, quelle que soit la technique utilisée (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].

### *Cas particulier*

Dans le cas où une parotidectomie est entreprise pour une lésion de nature indéterminée, qui entre en contact étroit avec le nerf facial, un examen histologique extemporané est indispensable : cet examen peut de façon fiable orienter vers une pathologie bénigne ou maligne ; en cas de tumeur maligne, un sacrifice du nerf facial doit être envisagé. Pour mémoire, le risque de paralysie faciale temporaire ou définitive fait partie de l'information préopératoire de tout patient opéré de parotidectomie. En revanche, si l'examen extemporané n'est pas en faveur d'une tumeur maligne et que le nerf facial est préservé, la mise en évidence du caractère malin sur l'anatomopathologie définitive pose la question d'une reprise chirurgicale pour sacrifice du nerf facial : il n'existe pas de données permettant d'orienter vers une telle reprise chirurgicale ou vers une préservation du nerf avec irradiation du lit opératoire.

### **3.3. Chirurgie de la tumeur primitive (tumeur parapharyngée)**

Le traitement de choix est la chirurgie première (145–147) (niveau de preuve 4).

Les tumeurs parapharyngées sont situées entre la paroi pharyngée en dedans, la fosse ptérygomaxillaire (fosse infratemporale) en avant, parotide en dehors, et base du crâne au-dessus. Cette complexité anatomique explique la singularité de prise en charge : diagnostique (peu d'accessibilité à une cytoponction ou une biopsie sous AL) et thérapeutique (marges saines rarement obtenables, reprises chirurgicales difficiles, toxicité élevée de la radiothérapie).

Il n'existe pas d'études cliniques randomisées ni de méta-analyses. La littérature est constituée uniquement d'études rétrospectives, de cas rapportés, et de quelques études

cliniques non comparatives avec enregistrement prospectif.

Dans ce chapitre est traitée la prise en charge des tumeurs salivaires parapharyngées mais en pratique l'une des particularités de cette localisation est la difficulté diagnostique préopératoire de l'origine salivaire et de la nature de la lésion.

*Tumeur dont l'origine salivaire (parotide) est connue en préopératoire :*

Dans cette situation le plus souvent la tumeur n'est pas séparée de la parotide par un liseré graisseux voire correspond à une extension parapharyngée d'une tumeur qui prend son origine dans le pôle profond de la glande. Le traitement, comme pour les tumeurs de la parotide elle-même, repose sur la chirurgie (cf. chapitre dédié). La voie d'abord peut être plus ou moins complexe en fonction de l'extension. L'analyse préopératoire de l'imagerie et l'évaluation de la résécabilité sont importantes. La voie trans-cervico-parotidienne est la voie qui est privilégiée par la plupart des auteurs car elle permet l'exérèse de la totalité de la glande parotide, et l'évidement cervical dans le même temps.

Cependant, plusieurs études suggèrent que la capsule des tumeurs parapharyngées est plus épaisse que les tumeurs de même taille et de même nature histologiques développées au sein de la glande parotide. Ces études suggèrent qu'une dissection juxtacapsulaire soit possible sans modifier le pronostic (148,149) (niveau de preuve 4).

*Tumeur dont l'origine salivaire n'est pas évidente en préopératoire :*

Dans les cas où l'origine maligne et salivaire n'est pas connue en préopératoire, la tumeur est le plus souvent séparée de la glande parotide sur l'imagerie. L'exérèse de la tumeur est réalisée dans un but diagnostique histologique. Si une analyse histologique extemporanée est réalisée et que la malignité et l'origine salivaire est confirmée il n'y a pas de consensus pour la réalisation d'une parotidectomie complémentaire. La littérature ne permet pas de répondre à cette question.

Le diagnostic de malignité est cependant souvent réalisé sur une histologie définitive de pièce opératoire. La complexité de l'anatomie des espaces parapharyngés et leur proximité à la base du crâne les rend peu éligibles à des reprises chirurgicales pour parfaire des marges d'exérèse.

*Particularité des voies d'abord :*

Le risque de rupture de capsule peropératoire et de dissémination est d'autant plus élevé que la voie d'abord n'est pas adaptée à la taille de la tumeur (148,150,151) (niveau de preuve 4).

Pour ces tumeurs de localisation anatomique difficile, le choix de la voie d'abord peut justifier une concertation à plusieurs chirurgiens et il est préférable de recourir à un avis très spécialisé. La majorité des tumeurs du lobe profond de la parotide et des tumeurs salivaires extraparotidiennes peuvent être réséquées par voie transcervicale (incision en région sous-digastrique) ou transcervico-parotidienne (incision de parotidectomie) (146–148,150,152–155) (niveau de preuve 4).

La voie transmandibulaire peut être nécessaire notamment en cas d'extension à la base du crâne et améliorer le contrôle au sommet de la tumeur. De nombreuses variantes ont été décrites. La voie sous condylienne présente l'avantage de ne pas interrompre le nerf alvéolaire inférieur et le nerf lingual et ne pas concerner le segment denté (156,157). Les autres voies peuvent être choisies lorsque le diagnostic est incertain pour des tumeurs n'infiltrant pas de manière significative la partie profonde de la glande parotide et/ou avec extension en fosse infratemporale : la voie transorale éventuellement robot-assistée (158), la voie transmandibulaire et la voie transmaxillaire et endonasale plus rarement (146,150,153–155).

Le choix de la voie d'abord dépend de l'expertise et habitude du chirurgien, et de la localisation, de la position des gros vaisseaux, de la taille de la tumeur, du degré de certitude du diagnostic de malignité en préopératoire (150).

#### **Recommandation**

**Il est recommandé de réaliser une exérèse en marges saines des cancers salivaires parapharyngés, adaptée aux contraintes anatomiques (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

### **3.4. Chirurgie de la tumeur primitive (glande submandibulaire)**

Le traitement de choix est la chirurgie première (grade A).

#### *Bilan préopératoire*

La problématique diagnostique préopératoire est la même que pour la parotide même si le risque d'atteinte du nerf facial en cas de reprise chirurgicale ne concerne que le rameau marginal mandibulaire (« rameau mentonnier »). La réalisation d'une cytoponction et d'une imagerie de bonne qualité est fortement conseillée afin d'éviter la réalisation d'une exérèse simple de la glande là où une exérèse étendue aux tissus graisseux avoisinant et avec un évidement associé serait nécessaire (159–161) (grade C). Environ un tiers des patients sont adressés en centre de recours avec un traitement initial inadéquat et une perte de chance de survie de 20% (121,162) (niveau de preuve 4).

Dans le cas où la malignité est connue en préopératoire (cytologie, radiologie), une exérèse de la glande submandibulaire doit être réalisée avec un objectif de marges négatives. Dans le cas où la malignité n'est pas connue, une analyse extemporanée est le plus souvent réalisée (159,163). La majorité des études sur l'analyse extemporanée concernent cependant la glande parotide. Les reprises chirurgicales pour complément de marges ou évidement cervical représentent 40% des cas environ (164) (niveau de preuve 4). Le bénéfice d'une reprise chirurgicale en cas de marges envahies pour des tumeurs de haut grade n'est pas évident et dépend essentiellement de l'étendue du geste initial. La radiothérapie augmente le contrôle local y compris en cas de maladie microscopique résiduelle pour les carcinomes adénoïdes kystiques (165) (niveau de preuve 4).

### *Exérèse étendue au-delà de la glande submandibulaire*

L'exérèse de la graisse avoisinant la glande (évidement du groupe Ib) est préconisée par la plupart des auteurs (121,166) (niveau de preuve 4). Le sacrifice du muscle mylo-hyoïdien, du périoste mandibulaire, ou d'autres structures attenantes peut être nécessaire mais ne doit pas être systématique. Le sacrifice du nerf lingual et du nerf hypoglosse n'est indiqué qu'en cas d'atteinte ou d'impossibilité de dissection. On ne retrouve aucun argument pour un sacrifice systématique de ces structures dans la littérature.

L'évaluation préopératoire de l'imagerie est capitale afin d'anticiper la nécessité d'une exérèse mandibulaire, du plancher ou de la peau dans le même temps. Ces exérèses peuvent en effet justifier le recours à des modalités de reconstruction spécifiques et l'étendue de la résection ne doit pas être réduite faute de pouvoir accéder à ces techniques de reconstruction.

### *Indications (117,161,167,168)*

La chirurgie d'exérèse est indiquée chaque fois qu'elle est possible. Elle comporte fréquemment un curage cervical homolatéral, en fonction de l'histologie et du stade tumoral (cf. chapitre dédié).

Les tumeurs classées T4b ne sont pas éligibles à une chirurgie d'exérèse, et doivent faire l'objet d'un traitement médical.

En cas de marges positives sur l'analyse définitive, la faisabilité d'une reprise chirurgicale doit être évaluée et privilégiée si elle est possible.

L'attitude vis-à-vis du nerf facial est identique à celle dans le cadre de tumeurs parotidiennes, et a fait l'objet d'un chapitre dédié.

En cas d'atteinte de la mandibule (lyse franche ou adhérence), une résection interromptrice ou non doit être discutée (169) (niveau de preuve 4).

Il semble que le taux de métastases ganglionnaires soit plus élevé pour les carcinomes adénoïdes kystiques de la glande submandibulaire que pour la parotide (161) (niveau de preuve 4). Cet élément doit être pris en considération pour poser l'indication de l'évidement des groupes I, II et III concomitant.

### **Recommandations**

**Il est recommandé de réaliser systématiquement un évidement de l'aire Ib pour l'exérèse d'un cancer submandibulaire (grade C) [proposition appropriée, accord fort].**

**En cas de marges positives sur l'analyse définitive, la faisabilité d'une reprise chirurgicale doit être évaluée et privilégiée si elle est possible (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

**Le rameau marginal mandibulaire du nerf facial doit être préservé s'il est fonctionnel en préopératoire et non envahi en per-opératoire (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

**En cas d'atteinte de la mandibule (lyse franche ou adhérence), une résection interromptrice ou non doit être discutée (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

### **3.5. Chirurgie de la tumeur primitive (glande sublinguale)**

Le traitement de choix est la chirurgie première (161,170,171) (grade C).

L'exérèse isolée de la glande est préconisée pour les tumeurs inférieures à 2cm. Les autres tumeurs peuvent faire l'objet d'une exérèse étendue à la face interne de la mandibule, au nerf lingual et aux groupes I II et III (161,172) (grade C). Une mandibulectomie segmentaire (« interruptrice ») est réalisée en cas de lyse osseuse préopératoire.

Les indications de traitement adjuvant sont les mêmes que pour la glande submandibulaire.

### **3.6. Chirurgie de la tumeur primitive (glandes salivaires accessoires)**

Afin d'être structuré, le plan propose une prise en charge par sous-unité anatomique corrélée aux types histologiques les plus fréquemment rencontrés dans la sous-unité anatomique.

#### **3.6.1. Tumeurs des glandes salivaires accessoires de la cavité buccale**

Les tumeurs des glandes salivaires accessoires sont plus fréquentes au niveau de la cavité buccale (50%) (161), avec par ordre décroissant une localisation préférentielle au niveau du palais dur et de la gencive, des lèvres et de la langue. Les types histologiques les plus fréquents sont : le carcinome muco-épidermoïde, le carcinome adénoïde kystique, l'adénocarcinome et plus rarement les cancers à cellules acineuses ainsi que l'adénocarcinome polymorphe de bas grade (173–176).

Leur traitement de choix comporte une chirurgie d'exérèse. En présence d'un patient oligométastatique lentement progressif et d'une tumeur extirpable, il est licite d'opérer le patient à des fins fonctionnelles et de confort (128) (niveau de preuve 4) (accord professionnel).

#### *Région palatine*

Les tumeurs malignes des glandes salivaires accessoires sont plus fréquentes au niveau de la région palatine (177–179). Les trois types histologiques les plus fréquemment rencontrés sont le carcinome muco-épidermoïde, le carcinome adénoïde kystique et l'adénocarcinome (173,177–179).

Le diagnostic est anatomopathologique. Une énucléation de la masse ne doit pas être réalisée, nous recommandons plutôt une biopsie sous-muqueuse pour s'assurer de prélever le bon tissu. Trois critères doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique :

- L'infiltration osseuse ou non par la tumeur à l'imagerie médicale
- Les extensions nerveuses tronculaires vues à l'IRM
- Le type histologique
- Le grade tumoral

Les spécificités dans la résection tumorale (161,177) (niveau de preuve 3) des tumeurs des glandes salivaires accessoires du palais dur sont :

- En présence d'une tumeur de bas grade SANS lyse osseuse à l'imagerie : le geste chirurgical

se traduit par l'exérèse de la masse tumorale avec une marge carcinologique optimale emportant le périoste ; l'os peut être préservé (161).

- En cas d'envahissement du palais osseux, indication d'exérèse large emportant la barrière anatomique suivante (161).

- Si le type histologique est « carcinome adénoïde kystique », du fait du neurotropisme important et d'une extension qui se fait en suivant le périoste (161) :

- Il faut envisager une exérèse large avec des marges maximales ainsi qu'une résection étendue des troncs nerveux en cas d'envahissement tumoral
- Un examen extemporané est recommandé
- Dans 30% à 50% des cas, les marges chirurgicales sont envahies (175,180) (niveau de preuve 4)

### *Face interne de joue*

Les types anatomopathologiques les plus fréquents sont le carcinome muco-épidermoïde, l'adénocarcinome à cellules acineuse suivi de l'adénocarcinome mais également l'adénocarcinome polymorphe (161,181) (niveau de preuve 3).

Le carcinome adénoïde kystique est plus fréquent au niveau du plancher buccal antérieur (181) (niveau de preuve 4).

Le diagnostic repose sur une biopsie, qui là aussi doit être sous-muqueuse et de grande taille. Le traitement est dicté par le type histologique et le grade tumoral (161).

Les spécificités dans le traitement des tumeurs des glandes salivaires accessoires de la face interne de joue sont :

- il faut autant que possible atteindre une barrière anatomique (changement de plan ou tissus)
- il faut des marges d'exérèse macroscopiques idéalement centimétriques, selon les contraintes anatomiques locales

### *Région du trigone rétromolaire (161)*

Cette région comprend le trigone rétromolaire, la commissure intermaxillaire et la Région Basi-Mandibulaire Interne (RBMI). Le sous-type le plus fréquent est le carcinome muco-épidermoïde.

Le traitement est fonction du type histologique et du grade tumoral.

Une spécificité de la prise en charge des tumeurs des glandes salivaires accessoires du trigone rétromolaire est la nécessité de rechercher par IRM la présence ou non d'une infiltration mandibulaire par la tumeur afin de décider de la nécessité d'une mandibulectomie interruptrice ou non (161).

### *Lèvre (161)*

Les lèvres supérieure et inférieure comportent beaucoup de glandes salivaires accessoires ; 90% des tumeurs des glandes salivaires de la lèvre supérieure sont bénignes ; 93% des tumeurs des glandes salivaires de la lèvre inférieure sont malignes.

Le type le plus fréquent au niveau de la lèvre inférieure est le carcinome muco-épidermoïde ; pour la lèvre supérieure c'est l'adénocarcinome polymorphe.

Le bilan d'extension doit comprendre un scanner et une IRM du massif facial pour évaluer l'extension le long des branches du nerf trijumeau et la possible atteinte du foramen mentonnier.

Le traitement chirurgical est aussi influencé par le type histologique et le grade tumoral.

### 3.6.2. Tumeurs des glandes salivaires accessoires de l'oropharynx

Les types histologiques les plus fréquents sont le carcinome adénoïde kystique, le carcinome muco-épidermoïde et l'adénocarcinome (177).

Les sous-régions les plus concernées sont la base de langue suivie du palais mou et de l'amygdale.

Le traitement chirurgical de la tumeur se fait par voie d'abord trans-orale, trans-mandibulaire ou par pharyngotomie, en fonction de la localisation tumorale et de ses extensions. L'arrivée de la chirurgie sous assistance robotique offre de nouvelles perspectives (182,183).

Du fait de l'évolution sous-muqueuse de la tumeur, environ la moitié ont des marges envahies (182,183) (niveau de preuve 4).

### 3.6.3. Tumeurs des glandes salivaires accessoires du larynx (grade C)

Les tumeurs des glandes salivaires localisées au larynx sont très rares, elles concernent moins de 1% de l'ensemble des tumeurs malignes du larynx. Les cas rapportés concernent les trois étages du larynx.

Le traitement peut être chirurgical par laryngectomie partielle ou plus souvent totale, du fait de l'évolution sous-muqueuse de la tumeur. Le curage ganglionnaire est indiqué pour les patients N+ mais aucune donnée n'est rapportée pour les patients NO cliniques et radiologiques.

En cas de refus de la chirurgie, un traitement associant chimiothérapie et radiothérapie peut être proposé (177) (niveau de preuve 4).

#### **Recommandations**

**Une preuve histologique (biopsie sous-muqueuse) est recommandée avant le traitement chirurgical d'un carcinome des glandes salivaires accessoires (grade C) [proposition appropriée, accord fort].**

**Un traitement chirurgical des carcinomes des glandes salivaires accessoires est recommandé, avec des marges oncologiques optimales, adaptées aux contraintes anatomiques, au type histologique et au grade, ainsi qu'aux conséquences fonctionnelles, faisant appel à une reconstruction si nécessaire (grade C) [proposition appropriée, accord fort].**

### 3.7. Chirurgie ganglionnaire

La décision de traitement des aires ganglionnaires ne pourra se faire qu'au décours d'un bilan d'imagerie bien conduit (184) (niveau de preuve 2). La TEP-TDM n'est pas recommandée à l'heure actuelle, mais ses performances seraient meilleures que l'IRM et la TDM pour la recherche d'adénopathies métastatiques dans les cancers des glandes salivaires (35,185) (niveau de preuve 4). La cytoponction de la tumeur primitive lorsqu'elle est possible et l'examen histologique extemporané (106) (niveau de preuve 4) sont également des éléments clés de cette décision.

#### *Prise en charge des aires ganglionnaires cN+*

L'incidence des métastases ganglionnaires dans les **cancers de la glande parotide** varie entre 10 et 40% selon les séries. Elles sont plus fréquentes avec les tumeurs de haut grade, les stades T avancés, lorsque le nerf facial est envahi et en cas d'extension extra-glandulaire de la tumeur (186,187) (niveau de preuve 4).

L'existence de ganglions intra-parotidiens justifie à elle seule l'extension de l'exérèse tumorale au tissu adjacent. La présence de ganglions intra-parotidiens envahis est un facteur pronostique (123) (niveau de preuve 4).

Les niveaux les plus fréquemment envahis sont les niveaux II à IV (123) (niveau de preuve 4). Cependant, les niveaux I et V peuvent être occasionnellement atteints (188,189) (niveau de preuve 4). Même si ces constatations reposent sur des séries rétrospectives, il est opportun de contrôler les zones I à V en cas d'envahissement ganglionnaire, dans les cancers parotidiens.

L'incidence des métastases ganglionnaires dans les **cancers des glandes submandibulaires** varie entre 8 et 33% (190) (niveau de preuve 4). Les adénopathies sont fréquemment rencontrées en zone I, II et III, avec la possibilité de « skip metastases » en zone IV et V. En cas de présence de métastase ganglionnaire, il a été décrit jusqu'à 40% d'atteintes de la zone IV et 25% d'atteintes de la zone V (191) (niveau de preuve 4), faisant suggérer que dans ce cas, le curage devrait concerner les zones I à V (grade C).

Dans les **cancers des glandes salivaires accessoires**, l'attitude va essentiellement dépendre du siège tumoral, du stade et du grade (182,192,193) (niveau de preuve 4). Il est recommandé de réaliser un curage ganglionnaire chez les patients N+ (194) (grade C). Les aires ganglionnaires à curer dépendent de la localisation de la tumeur primitive. Un curage bilatéral peut être nécessaire pour les tumeurs franchissant la ligne médiane.

#### *Prise en charge des aires ganglionnaires cN0*

La prise en charge des cN0 dans les cancers des glandes salivaires est beaucoup moins consensuelle. La variabilité des types histologiques, de leur grade, des sites tumoraux et des stades rend difficile l'adoption d'une attitude standardisée. Le taux de métastases occultes est d'environ 22% toutes histologies confondues d'après une méta-analyse de 2021 (195) (niveau de preuve 3).

Les facteurs de risque cliniques de métastase ganglionnaire occulte (cN0pN+) sont l'âge élevé, la douleur, l'atteinte du VII, le stade T3 ou T4 (risque 2,3 fois plus élevé) (196–198) (niveau de preuve 4). Les facteurs de risques histologiques de métastases occultes sont malheureusement souvent connus a posteriori sur l'analyse de la pièce opératoire : on retrouve le type histologique, un grade élevé (risque 3,8 fois plus élevé) ou intermédiaire, une extension extra-glandulaire, les embolus lymphatiques, (190,196–200) (niveau de preuve 4).

Une méta-analyse de 2021 sur 11698 patients observait un taux de métastases occultes de 64% pour les carcinomes canaux salivaires, 51% pour les carcinomes indifférenciés, 34% pour les carcinomes ex adénome pléiomorphe, 32% pour les adénocarcinomes sai, 31% pour les carcinomes lymphoépithéliaux, 20% pour les carcinomes muco-épidermoïdes, 17% pour les carcinomes à cellules acineuses, et 17% pour les carcinomes adénoïdes kystiques (196) (niveau de preuve 4).

Les tumeurs de bas grade sont moins lymphophiles. Ainsi, une étude sur les carcinomes muco-épidermoïdes de bas grade retrouvait 2% de métastases ganglionnaires occultes (201) (niveau de preuve 4). Le carcinome adénoïde kystique, quoique considéré comme une tumeur de haut grade, présenterait un taux très bas de métastases ganglionnaires occultes (5%) tant qu'il n'atteint pas la muqueuse buccale (202) (niveau de preuve 4). Une méta-analyse de 2021 n'observait pas de bénéfice à la réalisation d'un curage cervical prophylactique pour des carcinomes adénoïdes kystiques (203) (niveau de preuve 2). Les carcinomes à cellules acineuses ont en théorie des taux bas d'envahissement ganglionnaire (204) (niveau de preuve 4), mais les évidements ganglionnaires retrouvent des taux de pN+ de 4,4 à 22% dans 2 larges études utilisant la National Cancer Data Base américaine (205,206) (niveau de preuve 4).

L'attitude thérapeutique à adopter devant un cancer des glandes salivaires cN0 n'est pas consensuelle : certains auteurs proposent un évidement systématique, mais se basent en général sur des séries hétérogènes en termes de type histologique : Zbären rapporte 22% de cN0pN+, Nobis 39%, et Stennert 45% (186,207–209) (niveau de preuve 4). Ces métastases ganglionnaires occultes sont souvent intra-parotidiennes, ce qui fausse les chiffres, puisque ces ganglions sont retirés avec la pièce d'exérèse tumorale (123) (niveau de preuve 4). D'autres auteurs proposent une irradiation prophylactique des aires ganglionnaires (181,197,200,210,211) (grade C).

- En situation de diagnostic pré ou per-opératoire de carcinome de la **glande parotide**, le curage sélectif des aires II à IV chez un patient préalablement informé est recommandé, si la tumeur est à haut risque de métastase ganglionnaire occulte (T3-4, haut grade, faible degré de différenciation, carcinome canalaire, carcinome muco-épidermoïde de haut grade, carcinome ex-adénome pléiomorphe de haut grade, adénocarcinome de haut grade, carcinome myoépithélial de haut grade, carcinome à cellules acineuses de haut grade). En fonction des cas, l'évidement peut être étendu aux aires I et V, et une radiothérapie

adjuvante pourra être discutée selon les résultats histologiques (189,200) (niveau de preuve 4).

- Pour les carcinomes de la **glande submandibulaire**, il est recommandé d'effectuer un évidement de principe de la zone Ib (212) (grade C) compte-tenu du risque élevé d'atteinte nerveuse en cas de reprise chirurgicale. Le curage sélectif des aires I à III ou I à IV est recommandé si la tumeur est à haut risque de métastase ganglionnaire occulte (T3-4, haut grade, faible degré de différenciation, carcinome canalaire, adénocarcinome (213,214), carcinome adénoïde kystique avec envahissement de la muqueuse buccale (202) (grade C).

Quel que soit le site tumoral, dans les **tumeurs à bas risque de métastase occulte** (carcinomes de bas grade de petit stade (T1-T2) à l'exception du carcinome sécrétoire, carcinome adénoïde kystique de petit stade n'envahissant pas la muqueuse buccale (202)), le curage peut se discuter (accord professionnel). Certains auteurs proposent, pour les cancers parotidiens, de réaliser un évidement ganglionnaire systématique en zone II avec examen histologique extemporané (121), ou en zone II-III (209) en complétant le curage en cas d'envahissement (niveau de preuve 4). Pour certains, une surveillance simple est acceptable (189) (niveau de preuve 4).

- Lorsque des facteurs de risque de métastases occultes sont découverts sur la pièce opératoire, le traitement prophylactique des aires ganglionnaires cervicales est recommandé, avec une reprise chirurgicale pour curage ganglionnaire ou une irradiation prophylactique (197,211,215,216) (niveau de preuve 4).

#### **Recommandations**

**En cas d'envahissement ganglionnaire au bilan d'extension (cN+), il est recommandé d'effectuer un évidement cervical homolatéral (grade A) [proposition appropriée, accord fort].**

**En l'absence d'envahissement ganglionnaire au bilan d'extension (cN0), il est recommandé d'effectuer un évidement cervical homolatéral sauf pour les tumeurs à bas risque de métastase ganglionnaire occulte (T1 ou T2 de bas grade et carcinomes adénoïdes kystiques T1 ou T2 n'envahissant pas la muqueuse buccale) histologiquement prouvées (grade B) [proposition appropriée, accord fort].**

**En cas de découverte sur l'histologie définitive d'un haut risque d'atteinte ganglionnaire occulte, il est recommandé d'effectuer un traitement cervical complémentaire (grade C) : évidement cervical homolatéral ou une irradiation prophylactique des aires ganglionnaires (accord professionnel) [proposition appropriée, accord relatif].**

Situation clinique	Recommandation		Grade de recommandation
Aires ganglionnaires cN+	Curage des aires II, III, IV, +/- I et V		A
Aires ganglionnaires cN0	Tumeur à bas risque* de cN0pN+ (preuve histologique nécessaire)	Surveillance cervicale Cas particulier : Evidement systématique Ib pour un primitif submandibulaire, même de bas risque lymphophile	B
	Tumeur à haut risque* de cN0pN+	Evidement des aires II, III, IV +/- I, V	B
	Haut risque* de cN0pN+ découvert sur l'analyse de la pièce opératoire	Evidement des aires II, III, IV +/- I, V OU Irradiation prophylactique des aires ganglionnaires	C  Accord professionnel

*Tableau 7. Modalités de traitement des aires ganglionnaires*

\* tumeurs à bas risque de métastase ganglionnaire = tumeurs T1 ou T2 de bas grade (hors carcinomes sécrétoires) et carcinomes adénoïdes kystiques T1 ou T2 n'envahissant pas la muqueuse buccale.

tumeurs à haut risque de métastase ganglionnaire = toute tumeur ne répondant pas aux critères de bas risque ci-dessus.

### 3.8. Algorithmes synthétiques de prise en charge

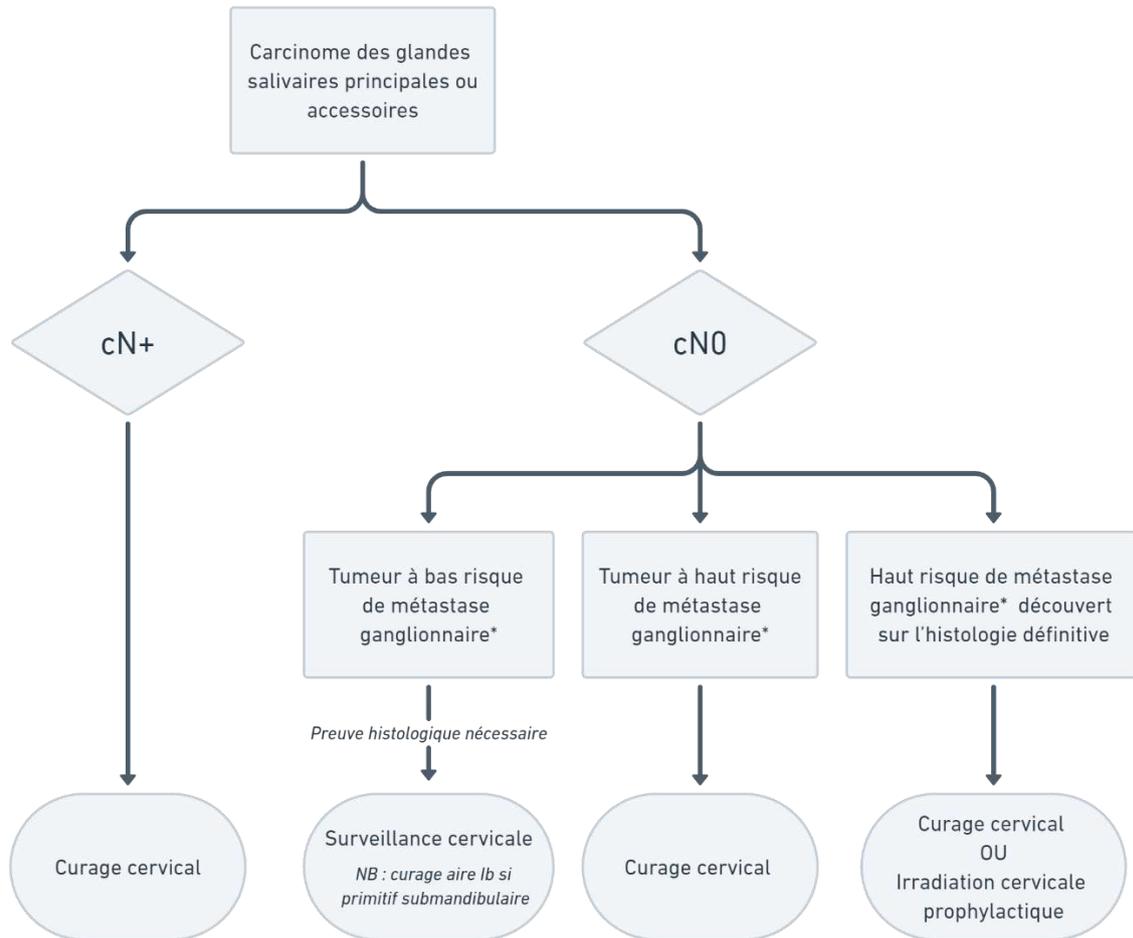
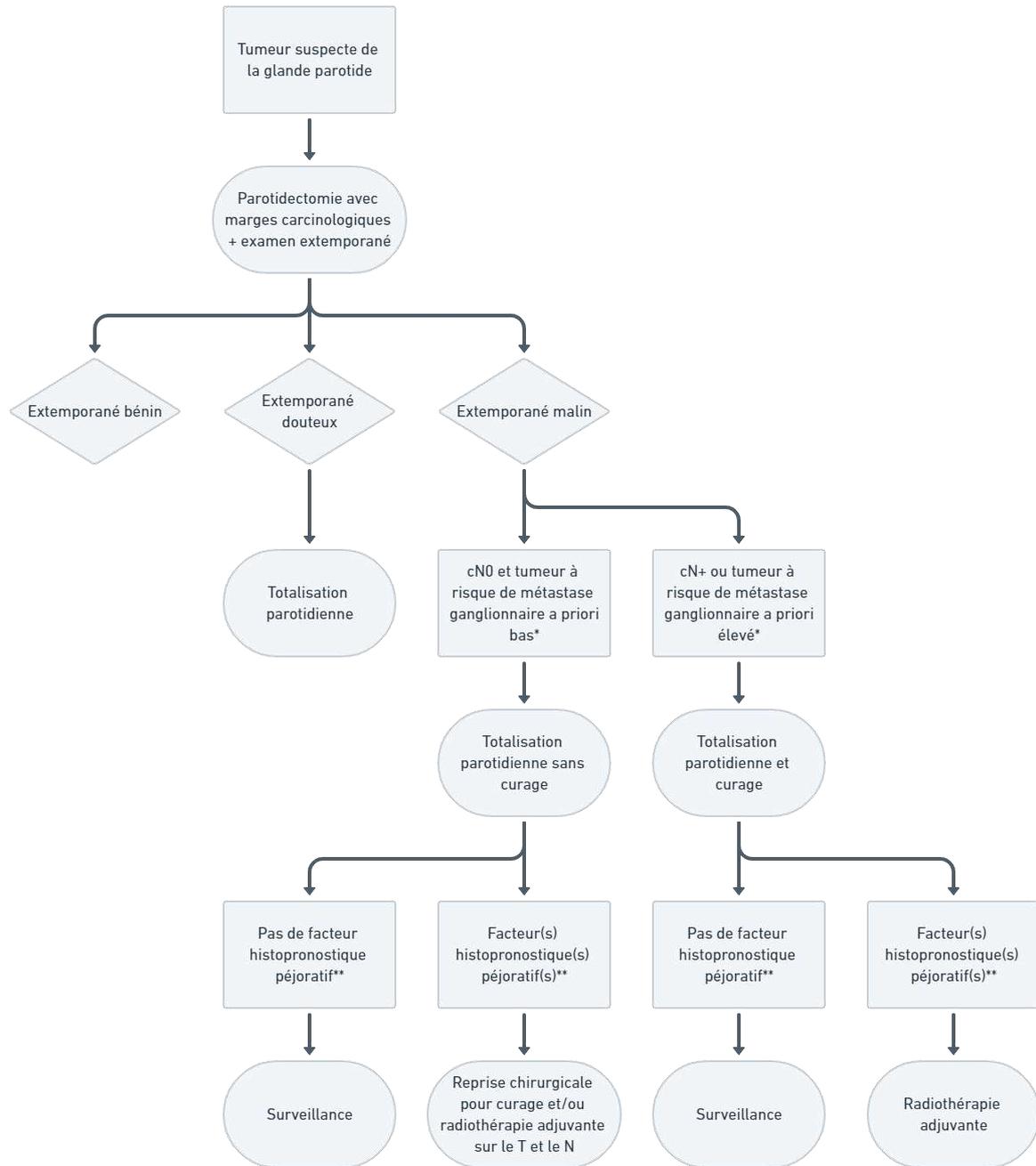


Figure 2. Algorithme de prise en charge des aires ganglionnaires

\* tumeurs à bas risque de métastase ganglionnaire = tumeurs T1 ou T2 de bas grade (hors carcinomes sécrétoires) et carcinomes adénoïdes kystiques T1 ou T2 n'envahissant pas la muqueuse buccale.

tumeurs à haut risque de métastase ganglionnaire = toute tumeur ne répondant pas aux critères de bas risque ci-dessus.

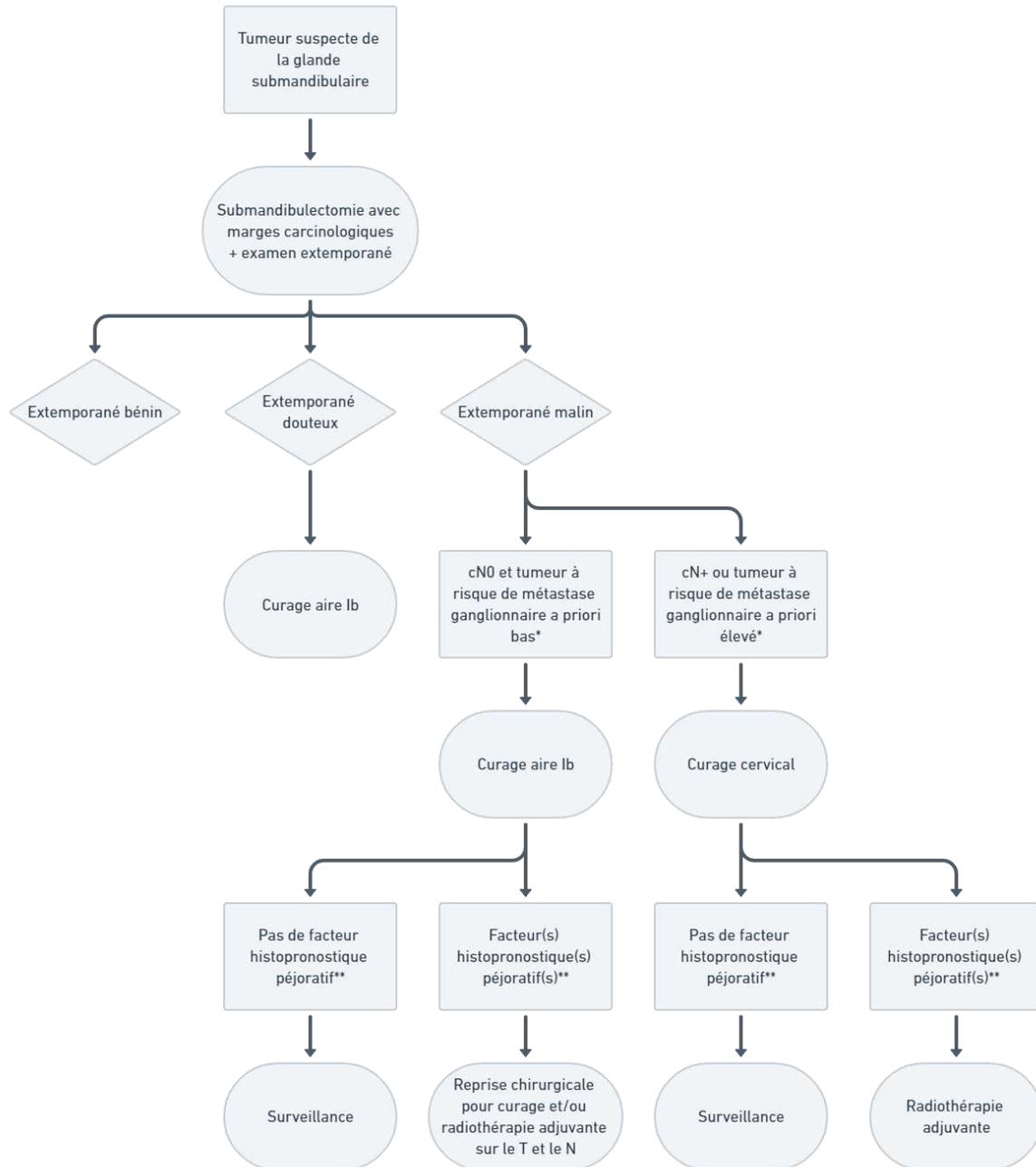


**Figure 3. Algorithme de prise en charge d'une tumeur parotidienne suspecte**

\* tumeurs à bas risque de métastase ganglionnaire = tumeurs T1 ou T2 de bas grade (hors carcinomes sécrétoires) et carcinomes adénoïdes kystiques T1 ou T2.

tumeurs à haut risque de métastase ganglionnaire = toute tumeur ne répondant pas aux critères de bas risque ci-dessus.

\*\* facteurs histopronostiques péjoratifs = T3-T4 et/ou N+, et/ou haut grade, et/ou faible degré de différenciation, et/ou embolies vasculaires ou lymphatiques, et/ou marges d'exérèse proches ou envahies, et/ou infiltrations péri-nerveuses (hors carcinome adénoïde kystique et adénocarcinome polymorphe de bas grade où l'infiltration péri-nerveuse ne revêt pas le même caractère pronostique péjoratif [accord professionnel])



**Figure 4. Algorithme de prise en charge d'une tumeur submandibulaire suspecte**

\* tumeurs à bas risque de métastase ganglionnaire = tumeurs T1 ou T2 de bas grade (hors carcinomes sécrétoires) et carcinomes adénoïdes kystiques T1 ou T2.

tumeurs à haut risque de métastase ganglionnaire = toute tumeur ne répondant pas aux critères de bas risque ci-dessus.

\*\* facteurs histopronostiques péjoratifs = T3-T4 et/ou N+, et/ou haut grade, et/ou faible degré de différenciation, et/ou embolies vasculaires ou lymphatiques, et/ou marges d'exérèse proches ou envahies, et/ou infiltrations péri-nerveuses (hors carcinome adénoïde kystique et adénocarcinome polymorphe de bas grade où l'infiltration péri-nerveuse ne revêt pas le même caractère pronostique péjoratif [accord professionnel])

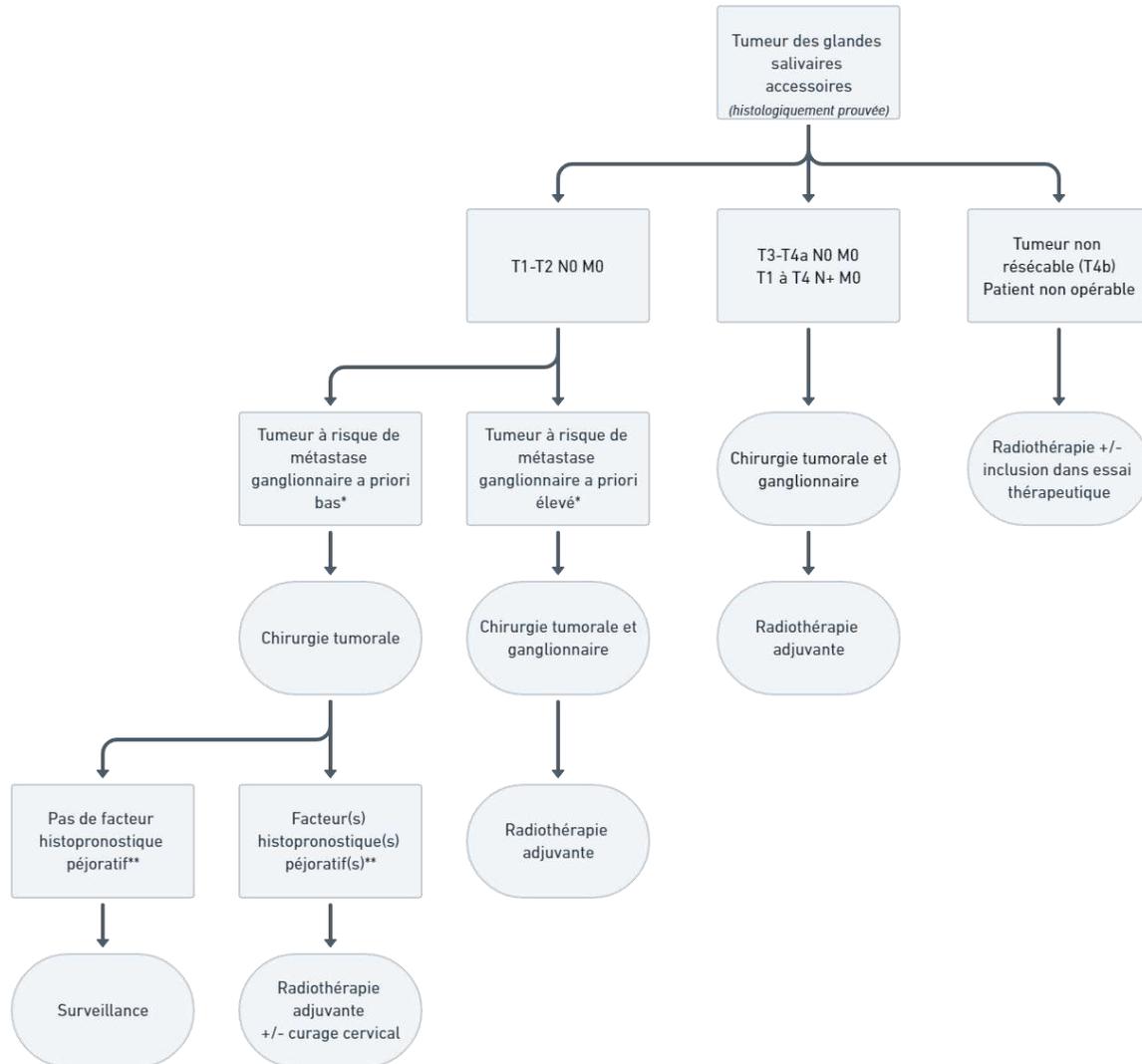


Figure 5. Algorithme de prise en charge d'une tumeur maligne non métastatique des glandes salivaires accessoires

\* tumeurs à bas risque de métastase ganglionnaire = tumeurs T1 ou T2 de bas grade (hors carcinomes sécrétoires) et carcinomes adénoïdes kystiques T1 ou T2 n'envahissant pas la muqueuse buccale.

tumeurs à haut risque de métastase ganglionnaire = toute tumeur ne répondant pas aux critères de bas risque ci-dessus.

\*\* Facteurs histopronostiques péjoratifs = marges R1/R2 sans possibilité de reprise chirurgicale et/ou infiltrations péri-nerveuses (hors carcinome adénoïde kystique et adénocarcinome polymorphe de bas grade où l'infiltration péri-nerveuse ne revêt pas le même caractère pronostique péjoratif), et/ou embolies vasculaires, et/ou embolies lymphatiques, et/ou tumeur peu différenciée.

## 4. Place de la radiothérapie

### 4.1. Indications de la radiothérapie

Pour les carcinomes et, *a fortiori* les histopathologies plus radiorésistantes telles que les mélanomes, sarcomes, le traitement de référence est la chirurgie (grade A).

La radiothérapie est réservée aux situations postopératoires en cas de facteurs histopronostiques péjoratifs : stade T3–T4, envahissement ganglionnaire, envahissement extraglandulaire, marges de résection proches ou envahies, haut grade histologique, engainements périnerveux, embolies vasculaires, infiltration osseuse, indiquant un risque élevé (>10%) de récurrence locorégionale, primitive ou ganglionnaire (217–222) (niveau de preuve 4) (grade B).

La radiothérapie postopératoire n'est pas indiquée pour les tumeurs de bas grade de stades I et II complètement réséquées (standard, grade B) sans autre facteur histopronostique péjoratif (grade B). La radiothérapie postopératoire en irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI / IMRT en anglais) est indiquée dans les tumeurs de haut grade de stades II, III et IV et dans les tumeurs de bas grade de stades III et IV (standard, grade B). La protonthérapie peut être une option (cf. infra, grade C). L'hadronthérapie par ions carbone n'est pas indiquée après chirurgie complète (grade A).

Dans les indications postopératoires avec des critères justifiant une radio-chimiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures, la place de la chimiothérapie concomitante est controversée pour les tumeurs des glandes salivaires en l'absence d'étude randomisée (223) (niveau de preuve 4). L'étude récente du SEER (Surveillance Epidemiology and End Results program) suggère un impact délétère sur la survie et la toxicité d'une radio-chimiothérapie même après ajustement statistique sur des biais éventuels en défaveur de la chimiothérapie (224,225) (niveau de preuve 4). Ainsi, cette pratique ne doit pas être recommandée hors essai thérapeutique (grade A). Deux essais randomisés internationaux (RTOG 1008, et SANTAL du GORTEC-REFCOR) sont en cours.

La radiothérapie est également proposée pour les tumeurs non résécables mais son potentiel curatif serait moindre avec des modalités classiques, justifiant la possibilité d'un recours à l'hadronthérapie par ions carbone (226–231) (niveau de preuve 4) (accord professionnel). Notons cependant qu'aucun essai comparatif n'a été conduit pour prouver la supériorité des ions carbone sur les photons dans le traitement des cancers salivaires, et que leurs indications (traitement primaire ou réirradiation) restent à préciser par de futures études.

Pour les histopathologies radiosensibles (curables classiquement à des doses de 30-45 Gy), comme certains lymphomes, une irradiation seule peut se discuter (232) (niveau de preuve 4) (accord professionnel). Une étude récente du National Cancer Database sur plus de 4000 patients présentant une tumeur maligne non métastatique des glandes salivaires principales a montré non seulement un avantage en contrôle locorégional mais aussi en survie (56% vs 51% à 5 ans) (221) (niveau de preuve 4).

### **Recommandations**

**La radiothérapie des tumeurs malignes des glandes salivaires est réservée aux tumeurs inopérables ou aux situations post-opératoires, sur le site tumoral +/- les aires ganglionnaires. L'indication peut se poser en cas d'un ou plusieurs facteurs histopronostiques péjoratifs parmi les suivants : stade T3–T4, envahissement ganglionnaire, envahissement extraglandulaire, marges de résection proches ou envahies, haut grade histologique, engainements périnerveux, embolies vasculaires, infiltration osseuse, indiquant un risque élevé (>10%) de récurrence locorégionale (grade B) [proposition appropriée, accord fort].**

**Pour les tumeurs malignes des glandes salivaires non résécables ou non opérables, la radiothérapie de type hadronthérapie (ions carbone) peut être envisagée (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

## **4.2. Modalités d'irradiation**

La technique d'irradiation standard de ces tumeurs est la RCMI (grade C). La RCMI a remplacé l'irradiation conformationnelle 3D par photons et parfois électrons dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. La RCMI réduit le risque de toxicité sévère mieux que la radiothérapie 3D (233–235) (niveau de preuve 4), notamment dans des situations carcinologiques ou anatomiques complexes (236,237) (niveau de preuve 4).

Dans quelques cas latéralisés et de stade précoce, une irradiation conformationnelle avec dosimétrie prévisionnelle 3D en photons reste néanmoins une option (accord professionnel). L'hadronthérapie désigne une modalité de radiothérapie qui utilise des hadrons, particules sub-nucléaires du noyau atomique. Les particules neutres, neutrons (utilisés entre 1995 et 2005 ne sont plus recommandées malgré une efficacité biologique élevée, en raison de la description de toxicités sévères liées à une distribution de dose sous optimale (227,238) (niveau de preuve 4) (accord professionnel). L'hadronthérapie utilise actuellement surtout des particules chargées, soit des protons (3 centres en France), soit des ions carbone (notamment en Italie, en Allemagne ou en Autriche, et possiblement en France à partir de 2024-25, projet ARCHADE à Caen) et les ions héliums (particules alpha) en Allemagne depuis 2019.

L'hadronthérapie par protons (protonthérapie) peut être une alternative à la RCMI en photons chez les enfants et adolescents / jeunes adultes. Dans ces situations, la diminution en volumes irradiés grâce à la protonthérapie par rapport à la RCMI (ou la radiothérapie stéréotaxique) est importante pour protéger des organes à risque adjacents et limiter les séquelles à long terme et les rares cancers radio induits (accord professionnel). La protonthérapie peut être une option intéressante pour des tumeurs proches d'organes critiques et pour limiter les faibles doses. Ces situations nécessitent parfois des comparaisons dosimétriques, car certaines techniques en photons (RCMI mais également radiothérapie stéréotaxique) peuvent être équivalentes et sont plus facilement accessibles (ubiquitaires en France contrairement à la protonthérapie) (239) (niveau de preuve 4).

L'hadronthérapie par ions carbone peut être une alternative à la RCMI en photons en cas d'histologie radio-résistante, pour les *tumeurs en place*, c'est à dire nécessitant des doses tumorales incompatibles avec la préservation des tissus sains adjacents à la tumeur (accord professionnel). Elle peut être réalisée en ions carbone lorsque la différence est plus conséquente avec besoin d'une escalade de dose dans la tumeur grâce à l'efficacité biologique supérieure des ions carbone par rapport aux photons et aux protons. Les carcinomes adénoïdes kystiques non résécables sont particulièrement concernés par ces indications en hadronthérapie, et plus particulièrement par ions carbone du fait de leur radiorésistance d'une part et de leurs extensions périnerveuses et à la base du crâne d'autre part (237,240–245) (niveau de preuve 4) (accord professionnel).

Certaines contraintes techniques peuvent être limitantes pour l'hadronthérapie. Ainsi, une atteinte laryngée et la présence de matériaux métalliques dans les champs d'irradiation sont actuellement des contre-indications fortes aux ions carbone. Ces éléments sont aussi des difficultés pour la planification en protonthérapie et elles peuvent également constituer une contre-indication à la protonthérapie.

#### **Recommandation**

**La radiothérapie de type RCMI est un standard pour le traitement des tumeurs malignes des glandes salivaires (grade C) [proposition appropriée, accord fort].**

### **4.3. Volumes cibles d'irradiation**

#### 4.3.1. Éléments requis pour planifier une radiothérapie

Un bilan préopératoire par imagerie en coupes est indispensable pour préciser les volumes d'irradiation. Le scanner apprécie l'extension tumorale intraglandulaire et tumorale profonde, par exemple au niveau de la fosse infratemporale ou des espaces parapharyngés, du complexe tympano-méatal et de l'oreille moyenne, de l'articulation temporo-mandibulaire, de la base du crâne, de l'os mandibulaire et des muscles masticateurs. L'invasion du tissu osseux en général (et de la corticale mandibulaire) est mieux visualisée au scanner qu'en IRM. Le scanner est utile également pour définir le statut ganglionnaire.

L'IRM, du fait de sa résolution spatiale, permet également de préciser les extensions aux tissus mous, en particulier pour les tumeurs du lobe profond de la parotide ou aux nerfs, notamment sur le nerf facial ou à la médullaire osseuse (disparition de l'hyper signal T1 spontané de la graisse) en pondération T1. La séquence T1 après injection de gadolinium et suppression du signal de la graisse permet l'étude de l'infiltration périneurale, des extensions osseuses ou méningées. L'extension osseuse corticale, elle, est mieux appréciée par le scanner.

Le panoramique dentaire dans le bilan pré-thérapeutique des cancers salivaires est nécessaire aux soins dentaires préalables à la radiothérapie (grade A).

## Recommandation

**Le bilan d'imagerie initial loco-régional pour la définition des volumes cibles d'irradiation comprend au minimum un scanner et une IRM (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

### 4.3.2. Cancers de la glande parotide (246)

Le volume cible tumoral à haut risque de récurrence (qui reçoit en général > 60-66 Gy en postopératoire ou 70 Gy sur la tumeur en place) comprend le lit parotidien et les structures envahies avec une marge de sécurité de 5mm (accord professionnel). Pour les tumeurs du lobe profond, le volume cible à haut risque doit également inclure les espaces rétrostylien et parapharyngé avec une marge de sécurité craniocaudale de 5mm. En cas d'engainements périnerveux macroscopiques témoignant d'un envahissement du nerf généralement confirmé en peropératoire, le nerf facial (VII) est généralement reséqué, et le volume haut risque doit au minimum inclure une marge de 5 mm le long de son trajet (accord professionnel). Il peut se discuter de l'inclure jusqu'au foramen stylo-mastoïdien et dans sa partie intrapétreuse si l'imagerie montre un envahissement. Dans une série de 140 patients présentant des engainements péri-nerveux sur la pièce opératoire, l'inclusion du trajet du nerf jusqu'à la base du crâne dans les volumes d'irradiation réduisait significativement la probabilité de récurrence tumorale basi-crânienne (247) (niveau de preuve 4).

Le volume tumoral à bas risque (dit aussi prophylactique ou préventif), que l'on irradie à une dose de 50-56 Gy selon les schémas d'irradiation, inclut le volume à haut risque avec une marge isotrope de 5 mm, et les espaces rétrostylien et parapharyngé (s'ils ne sont pas inclus dans le volume haut risque) avec une marge cranio-caudale de 5 mm (accord professionnel). En cas d'engainements périnerveux multiples micro- ou macroscopiques du nerf facial, son trajet est généralement inclus jusqu'au plan du rocher. Lorsqu'il existe des facteurs de risque de récurrence en base du crâne (engainements périnerveux, stade T3/4, résection R1, invasion du lobe profond), l'inclusion des autres nerfs crâniens (V3, IX, X, XI, XII) dans le volume à bas risque jusqu'à la base du crâne peut se discuter (247-249) (niveau de preuve 4) (accord professionnel). En cas de tumeurs localement avancées du lobe profond, il est souhaitable d'inclure la fosse infra-temporale dans le volume à bas risque.

Enfin, il est classique en RCMI que les trois premiers millimètres de la peau soient "sous-dosés", cette pratique doit être compensée en cas d'extension tumorale cutanée pour toutes ces situations. Notons également que les volumes cibles doivent être les mêmes quelle que soit la technique d'irradiation.

### 4.3.3. Cancers de la glande submandibulaire et de la glande sublinguale (246)

Le volume cible tumoral à haut risque de récurrence comprend le lit submandibulaire et les structures envahies adjacentes, avec une marge additionnelle de 5 mm. En cas de facteurs de risque de récurrence en base du crâne (stade T3/4, résection R1, engainements périnerveux), il peut se discuter d'inclure les nerfs linguaux et hypoglosses jusqu'à la base du crâne (247) (niveau de preuve 4) et les espaces parapharyngé et rétrostylien homolatéraux (jusqu'au

foramen ovale et au canal hypoglosse) au moins dans le volume à bas risque (accord professionnel). Les principes énoncés ci-dessus pour les cancers de parotides sont par ailleurs applicables.

#### 4.3.4. Cancers des glandes salivaires accessoires (246)

Les principes énoncés ci-dessus sont conservés mais adaptés en fonction de la localisation tumorale.

#### 4.3.5. Irradiation ganglionnaire (246)

Les recommandations d'irradiation des aires ganglionnaires reposent sur les taux de métastases occultes découvertes sur curage de cou cN0, d'envahissement ou de récurrence ganglionnaire et sur la lymphophilie, qui varie significativement d'un type histologique à l'autre, et selon le grade et le stade (250).

Les indications de la radiothérapie s'adaptent en fonction de la chirurgie ganglionnaire. La radiothérapie cible les mêmes aires ganglionnaires (I, II, III, IV, V, aire jugulaire externe, homolatérales ou bilatérales) que celles concernées par le curage (voir chapitre chirurgie). Cependant, le curage de certaines aires peut être pratiqué par nécessité de voie d'abord tumorale.

La radiothérapie des patients cN0 est relativement controversée du fait du taux très variable de métastase ganglionnaire occulte (186,209,211,215) (niveau de preuve 4). A l'exception des tumeurs T1-T2 de bas grade et des carcinomes adénoïdes kystiques, en situation de tumeur primitive opérée sans curage ganglionnaire et de cou cN0 au bilan d'extension, il est possible d'effectuer un curage ganglionnaire ou une irradiation cervicale homolatérale (215,216,251) (niveau de preuve 4) en raison de risque d'envahissement ganglionnaire ou de rechute ganglionnaire élevé (>10%) (accord professionnel).

#### **Recommandations**

**A l'exception des tumeurs T1-T2 de bas grade et des carcinomes adénoïdes kystiques, en situation de tumeur primitive opérée sans curage ganglionnaire et de cou cN0 au bilan d'extension, le risque d'envahissement ganglionnaire ou de rechute ganglionnaire est élevé (>10%). Il est alors recommandé d'effectuer un traitement cervical complémentaire (grade C) par évidement cervical homolatéral ou irradiation prophylactique des aires ganglionnaires homolatérales (accord professionnel) [proposition appropriée, accord relatif] :**

- pour la glande parotide : aires II à IV,**
- pour la glande submandibulaire et la cavité orale : aires I à III +/- IV.**

**Les aires ganglionnaires ne sont pas irradiées en cas de curage pN0 si le curage a prélevé suffisamment de ganglions et en l'absence d'autres facteurs histopronostiques péjoratifs (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

**Les doses sont de 50 Gy équivalent\* pour les irradiations préventives (comme sur un cou N0), 60 Gy équivalent sur les zones à risque intermédiaire (par exemple R0 douteux) et 66 Gy équivalent en cas de résection R1, voire 70 Gy équivalent en cas de résection R2 (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

\*Cette notion d'équivalence est liée au fait que la radiothérapie peut être faite en boost simultané intégré (SIB). Par exemple, en SIB, on n'irradie pas une grande zone à 50 Gy puis une petite zone plus à risque au sein de cette grande (zone jusqu'à 66 Gy), mais l'ensemble de la zone à des doses par fraction différentes avec un même nombre de fractions partout.

En postopératoire, pour les patients pN0, il est possible de ne pas irradier le cou si un nombre adéquat de ganglions lymphatiques non métastatiques (>18 dans les carcinomes épidermoïdes cervico-faciaux (252)) a été prélevé, pour des tumeurs T1/T2 et de bas grade (252) (accord professionnel). Les autres cas doivent être discutés au cas par cas. En cas de curage cervical pN0 rapportant un nombre insuffisant de ganglions pN0, une irradiation prophylactique peut être effectuée sur les aires qui auraient dû être curées. Ainsi, le volume ganglionnaire à bas risque des tumeurs de la parotide inclurait les aires ganglionnaires cervicales homolatérales non envahies II, III et IV (+/- Ib et V) en cas de tumeur pN0 >4 cm et/ou de grade élevé et/ou en résection incomplète ou récidivante (accord professionnel).

En cas de cou pN+, les règles d'irradiation sont en accord avec les règles de l'évidement cervical (cf. chapitre chirurgie). En cas d'adénopathie métastatique unique pN1 sans rupture capsulaire, dans les premiers relais, au sein d'un curage cervical ayant prélevé un nombre suffisant de ganglions, une omission de radiothérapie peut être discutée au cas par cas (accord professionnel) par analogie avec les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (253,254). Il est probable cependant que la dose délivrée au primitif tumoral inclue l'adénopathie du fait de la proximité ganglionnaire. Au-delà des premiers relais et en cas de skip métastases, il ne paraît pas raisonnable d'omettre l'irradiation ganglionnaire (accord professionnel).

Pour les autres patients pN+, le volume haut risque comporte les aires ganglionnaires envahies. Le volume bas risque peut éventuellement être plus large que celui qui aurait été concerné par un curage, lorsque :

- Il y a un envahissement du lobe superficiel de la parotide et un doute sur une atteinte du site jugulaire externe. Dans ce cas, la radiothérapie à dose préventive n'induit pas de risque spécifique sur le nerf facial, une irradiation sera peu morbide et ses indications peuvent être relativement larges.

- Il y a des adénopathies en rupture capsulaire. Il est classique en RCMI que les trois premiers millimètres de la peau soient "sous-dosés" pour des raisons techniques et physiques, cette pratique doit être compensée en cas d'extension tumorale cutanée pour toutes ces situations, par l'ajout d'un bolus ou d'un complément de dose en électrons ou par une balistique spécifique (accord professionnel).

- Certaines aires à risque n'ont pas été curées. En cas de tumeur maligne de la parotide, l'aire Ib doit aussi être incluse en cas d'adénopathie dans l'aire IIa et l'aire V doit être incluse en cas d'adénopathie dans les aires IIb, III ou IV. L'irradiation des aires jugulaire externe, IV et V doit être discutée en cas d'atteinte du lobe superficiel (accord professionnel).
- Si l'irradiation unilatérale est la règle pour les glandes salivaires principales, une irradiation contralatérale prophylactique en Ia-Ib-II peut être discutée en particulier lorsque deux facteurs sont présents parmi : ganglions métastatiques multiples pN+, rupture capsulaire, stade pT3-pT4 et invasion lymphovasculaire (accord professionnel).
- Pour les tumeurs des glandes salivaires accessoires, une irradiation bilatérale des aires ganglionnaires cervicales est recommandée si le curage a ramené plusieurs ganglions homolatéraux métastatiques, si les facteurs de risque ci-dessus sont présents et/ou si la ligne médiane est dépassée (accord professionnel).

#### *Organes à risque et effets secondaires*

Les effets secondaires précoces sont locaux, cutanés et muqueux (fréquents, aigus, transitoires, avec mucite, dysgueusie, dysphagie), et auditifs (otite séromuqueuse) homolatéraux.

A long terme, une xérostomie résiduelle (glande salivaire initialement tumorale et glandes accessoires de la cavité buccale), et dans de rares cas une ostéoradionécrose et des cancers secondaires sont rapportés (217). Une hypoacousie (oreille interne), un trismus (masséter) sont également possibles.

Ces effets secondaires tardifs peuvent être réduits avec la RCMI (255) (niveau de preuve 2) : les doses limites aux organes concernés doivent être intégrées dans les contraintes lors de la planification de la radiothérapie. Ces effets sont cependant très liés à la localisation tumorale et ne sont pas toujours évitables.

## 5. Traitements systémiques des cancers des glandes salivaires

Les cancers des glandes salivaires sont des tumeurs rares pour lesquelles, en situation de récurrence ou métastatique, aucune molécule anti-anticancéreuse n'a d'AMM à ce jour. Toute première ligne (chimiothérapie ou thérapie ciblée) doit être discutée en RCP spécialisée régionale ou nationale du REFCOR.

### Recommandation

**Tout traitement médical de première ligne doit être discuté en RCP spécialisée régionale ou nationale du REFCOR (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

### 5.1. Chimiothérapie néo-adjuvante

Etant donné la faible sensibilité des tumeurs des glandes salivaires aux traitements systémiques, quel que soit le sous type histologique, il n'y a pas de place pour les traitements systémiques néoadjuvants en dehors d'essais thérapeutiques ou de situation de progression rapide. Dans ce dernier cas, l'indication devra être discutée en RCP régionale ou nationale du REFCOR.

Une chimiothérapie néo-adjuvante par sel de platine-VP16 peut se discuter pour les carcinomes neuro-endocrines de haut grade, à discuter en RCP régionale ou nationale du REFCOR.

### Recommandation

**Il n'y a pas de place pour les traitements systémiques néoadjuvants en dehors d'essais thérapeutiques ou de situation de progression rapide (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

### 5.2. Chimio-potentialisation de la radiothérapie

Les données sont actuellement insuffisantes pour recommander l'ajout d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie, que ce soit dans un contexte de traitement exclusif (tumeur en place) ou de radiothérapie adjuvante.

Cependant la question est ouverte, et il est fortement recommandé d'inclure les patients dans des essais cliniques pour évaluer l'intérêt de la chimiothérapie concomitante. Un essai clinique de phase 3 (étude SANTAL, *NCT02998385*) est actuellement ouvert aux inclusions.

Si exceptionnellement une chimiothérapie est décidée, en RCP spécialisée si possible du REFCOR, il est recommandé d'utiliser le cisplatine (schéma 100mg/m<sup>2</sup> J1, J22 et J43 de la radiothérapie).

Quelle que soit l'histologie, il n'y a pas de place pour une potentialisation avec du cetuximab.

Pour les carcinomes neuro-endocrines de haut grade, la potentialisation pourra se faire par cisplatine-VP16.

#### **Recommandation**

**Les données sont actuellement insuffisantes pour recommander l'ajout d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie (hors essai clinique), que ce soit dans un contexte de traitement exclusif (tumeur en place) ou de radiothérapie adjuvante (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

### **5.3. Chimiothérapie adjuvante**

#### **Recommandation**

**Il n'y a pas de place pour une chimiothérapie adjuvante, sauf éventuellement pour les carcinomes neuro-endocrines de haut grade, qui doivent se discuter en RCP REFCOR (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

### **5.4. Rechutes loco-régionales et / ou évolutions métastatiques**

Les cancers des glandes salivaires sont rares, et les données concernant la prise en charge des maladies en rechute loco-régionale ou métastatique sont issues de séries rétrospectives et d'essais cliniques de phase 2 non randomisés. En l'absence d'essai randomisé, il n'est pas démontré que la chimiothérapie cytotoxique apporte de bénéfice en survie globale par rapport aux soins de support, et les indications de celle-ci doivent donc être réservées aux évolutions symptomatiques ou progressions rapides.

Cependant, ces dernières années, la mise en évidence d'altérations moléculaires a permis de préciser le diagnostic des tumeurs des glandes salivaires et de décrire de nouvelles entités. Les altérations moléculaires observées ont également ouvert des indications potentielles de thérapies ciblées. Cet arsenal thérapeutique complémentaire est une réelle attente.

Il n'y a actuellement pas de données permettant de proposer une immunothérapie anti-PD(L)1 en dehors d'un essai clinique.

Etant donné la rareté de ces tumeurs, il est recommandé de discuter du dossier de chaque patient avec un oncologue médical spécialiste de ces cancers, d'un centre de référence régional (CHU ou CLCC), si possible membre du REFCOR. Le dossier du patient sera alors discuté lors d'une RCP spécialisée. Si une chimiothérapie est décidée, celle-ci pourra être administrée dans un service d'oncologie à proximité du domicile du patient.

Afin d'enrichir les données concernant ces maladies, l'inclusion dans un essai clinique sera privilégiée à chaque fois qu'elle est possible, et ce dans toutes les situations où un traitement médical est discuté.

#### 5.4.1. Rechutes locales et loco-régionales

Pour les patients présentant une rechute locale ou loco-régionale uniquement, le traitement local doit être priorisé. La chirurgie est l'option privilégiée par rapport à la radiothérapie, si elle permet une résection complète de la tumeur. Si la rechute est uniquement ganglionnaire cervicale, un curage cervical doit être envisagé si réalisable.

Une radiothérapie adjuvante pourra ensuite être discutée en RCP selon les données anatomo-pathologiques (en particulier pour les tumeurs de haut grade, marges de résection positives ou proches, avec envahissement ganglionnaires multiples ou avec effraction capsulaire). Si le patient a déjà reçu une irradiation, une ré-irradiation pourra être discutée au cas par cas en RCP.

Pour les patients chez qui une chirurgie complète est jugée non réalisable ou trop morbide, une irradiation (ou une ré-irradiation) doit être envisagée.

Si la chirurgie et/ou la radiothérapie sont impossibles, un traitement médical systémique palliatif sera envisagé.

#### 5.4.2. Maladies métastatiques et rechutes locorégionales inaccessibles à un traitement locorégional

Les sites de rechutes métastatiques les plus fréquents sont : le poumon, le foie et l'os. Les carcinomes canaux salivaires présentent de plus un tropisme cérébral qu'il est donc nécessaire d'explorer dans le cadre des bilans radiologiques en phase métastatique (dans le bilan d'extension initial, puis dans les examens de suivi).

Il faut noter que les tumeurs des glandes salivaires métastatiques sont dans l'ensemble moins agressives que les carcinomes épidermoïdes des VADS classiques. Certaines histologies (en particulier les carcinomes adénoïdes kystiques – CAK) peuvent rester asymptomatiques pendant de longues périodes (en particulier quand les métastases sont limitées au poumon). Pour les patients avec des CAK oligo-métastatiques (1 à 5 métastases), un traitement local (chirurgie de type métastasectomie, irradiation stéréotaxique, ou radiologie interventionnelle) peut être envisagé, et permet de différer le début du traitement systémique (256) (niveau de preuve 4). Dans l'idéal, un circuit organisé entre radiologue interventionnel, chirurgien thoracique et radiothérapeute expert ré-évaluant régulièrement le dossier des patients (avec l'évolution à l'imagerie) permet une prise en charge dans des délais appropriés.

#### 5.4.3. Indications de traitement systémique

Pour les patients qui ont des maladies lentement progressives, non ou peu symptomatiques, la recommandation est de surveiller la maladie par un examen clinique et un scanner ou une IRM (selon la localisation des métastases) tous les 3 à 6 mois. Le TEP scanner n'est pas recommandé dans cette situation.

Un traitement systémique ne sera initié que si la maladie est rapidement progressive (croissance de plus de 20% sur les 6 derniers mois), qu'elle met en jeu le pronostic vital ou

fonctionnel, ou qu'elle est responsable de symptômes importants ou d'une altération de l'état général du patient.

Certains sous types agressifs, notamment les carcinomes canaux salivaires et les adénocarcinomes NOS, nécessitent un traitement systémique d'emblée.

Les tumeurs des glandes salivaires, et en particulier les CAK, sont réputés peu chimio-sensibles, et le traitement systémique permet rarement des régressions tumorales (les taux de réponse observés dans les différents essais varient entre 0 et 15%), mais plus souvent une stabilisation de la maladie. Les poly-chimiothérapies semblent augmenter les taux de réponse, mais il n'est pas démontré qu'elles permettent d'augmenter la survie comparativement à une mono-chimiothérapie.

Il est important de noter que les schémas proposés ci-après n'ont pas été comparés entre eux et ne reposent que sur de petits essais cliniques de phase 2 pour la plupart.

Les anomalies moléculaires « d'intérêt » actuellement identifiées (hors CAK), dont certaines peuvent être ciblées par des thérapies ciblées, entraînant des réponses tumorales parfois importantes sont : Her2, les récepteurs aux androgènes (RA) et NTRK (*neurotrophic tyrosine receptor kinase*) (257) (niveau de preuve 4).

Concernant les CAK, les anomalies moléculaires restent le plus souvent sans cible majeure en dehors d'un argument pour le ciblage de l'angiogénèse.

Les cancers des glandes salivaires, considérées comme des tumeurs rares, peuvent bénéficier d'un screening moléculaire via les plateformes de génétique moléculaires ou via les plateformes SeqOIA (pour l'île de France, le Nord et l'Ouest de la France) et AURAGEN (pour le Sud et l'Est de la France), mises en place via le Plan France Médecine Génomique FMG 2025. Dans le cas de ces dernières, la recherche se fait pour le moment sur du tissu congelé et du sang, via une RCP moléculaire reconnue (cf. <https://pfm2025.aviesan.fr/>).

#### 5.4.4. Prise en charge des CAK métastatiques

##### **Recommandations**

**Pour un patient présentant un CAK métastatique d'emblée, un traitement locorégional doit être étudié en première intention, avant l'instauration d'un traitement systémique (accord professionnel) [proposition appropriée, accord relatif].**

**Pour les patients avec des CAK en récurrence oligo-métastatique (1 à 5 métastases), un traitement local (chirurgie de type métastasectomie, irradiation stéréotaxique, ou radiologie interventionnelle) peut être envisagé, et permet de différer le début du traitement systémique (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

**Pour les patients avec des CAK poly-métastatiques (>5 métastases), la prise en charge initiale repose sur une période d'observation pour apprécier la vitesse d'évolution de la maladie. Cette surveillance initiale sans traitement peut parfois être longue (plusieurs mois voire plusieurs années) (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

**Un traitement systémique ne sera initié que si la maladie est rapidement progressive (croissance de plus de 20% sur les 6 derniers mois), qu'elle met en jeu le pronostic vital ou**

**fonctionnel, ou qu'elle est responsable de symptômes importants ou d'une altération de l'état général du patient (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

### *Chimiothérapies*

Si une indication de chimiothérapie est posée, plusieurs schémas thérapeutiques sont disponibles.

Différentes molécules ont été évaluées, la plupart dans des études non randomisées. Le cisplatine a montré dans des études anciennes (258) (niveau de preuve 4) une possibilité d'obtenir des réponses partielles (15-70%). La vinorelbine (259,260) (niveau de preuve 4) a permis d'obtenir 20% de réponses partielles, et une stabilité de la maladie parfois prolongée, sans aucune réponse complète. La mitoxantrone testée dans 2 études anciennes (261,262) (niveau de preuve 4) a permis d'obtenir un taux de réponse objective compris entre 5 et 12%, dont une réponse complète. L'épirubicine a permis d'obtenir un taux de réponse de 10% dans une phase 2 (263) (niveau de preuve 4) de 20 CAK métastatiques ou en récurrence locale, avec surtout un bénéfice clinique chez certains patients symptomatiques. Aucune réponse n'a été observée dans la phase 2 étudiant la gemcitabine et n'incluant que des CAK (264) (niveau de preuve 4) en progression documentée, mais un taux de stabilisation intéressant (au moins 6 mois chez 10 des 11 patients stables sur 21 inclus). Aucune réponse avec le paclitaxel n'a été observée dans le bras CAK de l'étude phase 2 de l'EORTC comprenant 50 patients dont 14 non CAK (265) (niveau de preuve 4). L'ensemble des études avec combinaison de platine montre des taux de réponse autour de 25% (266) (niveau de preuve 4), ainsi que des stabilisations de patients en progression. Une étude randomisée (260) (niveau de preuve 2) a démontré une tendance non significative à l'augmentation du taux de réponse (avec une tendance également en survie) par l'ajout de cisplatine à la vinorelbine, dans une population en progression ayant compris des CAK et non CAK.

Les différents schémas existants de poly-chimiothérapies reposent souvent sur des associations à base de cisplatine :

- **Cisplatine + vinorelbine** (260) (niveau de preuve 2)
- Cisplatine + doxorubicine + cyclophosphamide (CAP) (267–273) (niveau de preuve 4)
- CAP + 5FU (274) (niveau de preuve 4)
- Cisplatine + doxorubicine (ou épirubicine) + 5FU (PAF) (273,275–278) (niveau de preuve 4)
- Cisplatine + mitoxantrone (279) (niveau de preuve 4)
- Cisplatine + 5FU (280) (niveau de preuve 4)
- Cisplatine + gemcitabine (281) (niveau de preuve 4)
- Cisplatine + bléomycine + méthotrexate (267,282) (niveau de preuve 4)
- Cisplatine + bléomycine + doxorubicine (283) (niveau de preuve 4)
- Cyclophosphamide + doxorubicine (267,282) (niveau de preuve 4)

Le cisplatine -au sein d'une combinaison- devrait être préféré au carboplatine, étant donné que toutes les études avec le carboplatine ont montré un taux de réponse plus bas (281,284)

(niveau de preuve 4). Cependant, en cas de contre-indication, le cisplatine pourra être remplacé par le carboplatine.

En monothérapie peuvent être proposés : vinorelbine, mitoxantrone, cisplatine, doxorubicine (ou épirubicine), 5FU et méthotrexate (258,260–263,265–267,283,285) (niveau de preuve 4). A noter que le paclitaxel n'a pas démontré d'efficacité dans les CAK, contrairement aux autres cancers des glandes salivaires (265,266) (niveau de preuve 4).

#### **Recommandations**

**Pour les CAK, quand une chimiothérapie est indiquée, il est recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne, étant donné les résultats d'efficacité et de toxicité des différents schémas, d'utiliser l'association cisplatine + vinorelbine (grade B) [proposition appropriée, accord fort].**

**Alternative : cisplatine + doxorubicine + cyclophosphamide (CAP) (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

En cas de tumeur peu agressive, ou chez un patient fragile, une monothérapie est tout à fait envisageable, étant donné le faible niveau de preuve en faveur d'une poly-chimiothérapie. Dans ce cas, l'utilisation de la vinorelbine est recommandée (accord d'experts).

#### **Recommandation**

**Chez un patient fragile, si une chimiothérapie est décidée, l'utilisation de la vinorelbine en monothérapie est recommandée (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

Il n'existe pas de données pour définir la conduite à tenir après 6 cycles de chimiothérapie, pause thérapeutique ou maintenance (avec molécule identique à l'une du schéma initial). La stratégie doit être discutée en RCP REFCOR en fonction de la tolérance du traitement, de son efficacité, des symptômes et de l'extension tumorale.

#### *Thérapies ciblées*

La découverte d'une anomalie moléculaire pourra faire proposer, en RCP moléculaire dédiée ou en RCP régionale ou nationale du REFCOR, un essai clinique ou une utilisation « hors AMM » de certaines thérapies ciblées.

#### **Recommandations**

**Il est recommandé de réaliser une analyse en biologie moléculaire de la tumeur, si possible en NGS (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

L'analyse en NGS peut aider au diagnostic et rechercher des anomalies moléculaires pouvant représenter une cible thérapeutique. On observe des surexpressions fréquentes de EGFR, KIT et VEGF sans mutation sous-jacente. Des gains de PDGF et PDGFR sont aussi décrits. De ce fait, les inhibiteurs ciblant ces voies ont été évalués (286–297) (niveau de

preuve 4). L'activité est modeste avec peu de réponses objectives, et essentiellement de longues stabilités. Une seule étude randomisée a évalué un anti-angiogénique (axitinib) versus surveillance (292) (niveau de preuve 4). Elle a montré un bénéfice de l'anti-angiogénique en termes de survie sans progression. L'étude de phase 2 PACSA évaluant le pazopanib a atteint son objectif principal avec un taux de PFS à 6 mois > 40% (298) (niveau de preuve 4). Malgré une expression de c-kit dans la majorité des CAK, les inhibiteurs de c-kit ont une activité faible dans cette pathologie (imatinib, dasatinib) ; cependant dans une étude de phase 2, des réponses objectives ont été décrites chez les patients traités par imatinib présentant une expression de KIT > 50% des cellules tumorales (266,299–301) (niveau de preuve 4).

L'utilisation de Tamoxifène (en cas d'expression des Récepteurs aux œstrogènes) dans les CAK métastatiques ne repose que sur quelques cas cliniques, essentiellement dans des maladies peu progressives, non menaçantes sur le plan du pronostic vital et repose sur une analyse bénéfique risque au cas par cas (302) (niveau de preuve 4).

#### **Recommandation**

**La décision entre une chimiothérapie cytotoxique et une thérapie ciblée dépend de l'évolution tumorale et des symptômes présentés par le patient, et est à discuter en RCP spécialisée régionale ou nationale REFCOR (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

#### 5.4.5. Prise en charge des cancers des glandes salivaires métastatiques hors CAK

Les cancers des glandes salivaires non CAK excluent les carcinomes épidermoïdes qui doivent faire rechercher systématiquement un autre primitif.

#### **Recommandations**

**Pour les tumeurs des glandes salivaires hors CAK métastatiques indolentes, la prise en charge initiale peut reposer, comme pour les CAK, sur une première phase de surveillance. Les critères pour initier un traitement sont les mêmes que pour un CAK (progression > 20% en 6 mois, maladie symptomatique, lésion menaçante) (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

**Certains sous-types histologiques sont plus agressifs et nécessitent un traitement systémique d'emblée, c'est notamment le cas des carcinomes canaux salivaires et de la plupart des adénocarcinomes NOS (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

#### *Chimiothérapies*

A la différence des carcinomes adénoïdes kystiques, il existe un signal net d'activité du paclitaxel (265,266) (niveau de preuve 4).

Les différents schémas existants de poly-chimiothérapies sont :

- **Carboplatine + taxane (paclitaxel ou docetaxel) (284,303) (niveau de preuve 4)**

- Cisplatine + doxorubicine + cyclophosphamide (CAP) (267–273) (niveau de preuve 4)
- Cisplatine + vinorelbine (260) (niveau de preuve 2)
- CAP + 5FU (274) (niveau de preuve 4)
- Cisplatine + doxorubicine (ou épirubicine) + 5FU (PAF) (273,275–278) (niveau de preuve 4)
- Cisplatine + mitoxantrone (279) (niveau de preuve 4)
- Cisplatine ou carboplatine + 5FU (280) (niveau de preuve 4)
- Cisplatine ou carboplatine + gemcitabine (281) (niveau de preuve 4)
- Cisplatine + bléomycine + méthotrexate (267,282) (niveau de preuve 4)
- Cisplatine + bléomycine + doxorubicine (283) (niveau de preuve 4)
- Cyclophosphamide + doxorubicine (267,282) (niveau de preuve 4)

En monothérapie peuvent être proposés : paclitaxel, vinorelbine, mitoxantrone, cisplatine, doxorubicine (ou épirubicine), 5FU et méthotrexate. La gemcitabine a montré une efficacité dans les carcinomes muco-épidermoïdes (258,260–263,265–267,283,285) (niveau de preuve 4).

Nous recommandons comme schéma préférentiel en 1<sup>ère</sup> ligne, étant donné les résultats d'efficacité et de toxicité de ces différents schémas, l'association carboplatine + taxane (paclitaxel ou docetaxel).

En cas de tumeur peu agressive, ou chez un patient fragile, une monothérapie est tout à fait envisageable, étant donné le faible niveau de preuve en faveur d'une poly-chimiothérapie. Dans ce cas il est recommandé de préférence l'utilisation du paclitaxel hebdomadaire.

Il n'existe pas de données pour définir la conduite à tenir après 6 cycles de chimiothérapie : pause thérapeutique ou maintenance. La stratégie doit être discutée en RCP en fonction de la tolérance du traitement, des symptômes et de l'extension tumorale.

#### **Recommandations**

**Si une chimiothérapie est décidée, il est recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne de rechute inopérable et/ou métastatique hors CAK d'utiliser l'association carboplatine + taxane (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

**Alternative : cisplatine + doxorubicine + cyclophosphamide (CAP) (accord professionnel) [proposition appropriée, accord relatif].**

**Chez un patient fragile, si une chimiothérapie est décidée, il est recommandé de préférence l'utilisation du paclitaxel hebdomadaire (accord professionnel) [proposition appropriée, accord relatif].**

#### *Thérapies ciblées*

#### **Recommandations**

**Sur les carcinomes des glandes salivaires hors CAK, il est recommandé de rechercher :**

- **La surexpression de Her2 en IHC (+/- à compléter par une FISH),**
- **L'expression des récepteurs aux androgènes (RA) en IHC,**

- **La fusion NTRK (pour les tumeurs de type histologique « MASC »)**

**Il est également recommandé de réaliser une analyse plus complète en biologie moléculaire de la tumeur, si possible en NGS (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

L'analyse en NGS peut aider au diagnostic et rechercher des anomalies moléculaires pouvant représenter une cible thérapeutique. La découverte d'une anomalie moléculaire pourra faire proposer, en RCP moléculaire dédiée ou en RCP régionale ou nationale REFCOR, un essai clinique ou une utilisation « hors AMM » de certaines thérapies ciblées.

Chez les patients négatifs pour Her2, sans surexpression des RA et sans réarrangement de NTRK, il est recommandé de débiter par une chimiothérapie, lorsqu'un traitement systémique est indiqué. Il peut se discuter un anti-angiogénique en cas d'histologie ou d'évolution peu agressive.

En cas de positivité de Her2 (IHC 3+, ou 2+ et FISH+) : il est recommandé de proposer un traitement anti-Her2, qui sera validé en RCP régionale ou nationale (304–317). Les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant HER2 semblent moins efficaces que les anticorps monoclonaux. De même, les anticorps monoclonaux sont moins efficaces en monothérapie que combinés à la chimiothérapie. On propose d'ajouter le trastuzumab à la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne (classiquement association carboplatine + taxane : paclitaxel ou docetaxel ; option : taxane seul si patient fragile). L'association docetaxel, pertuzumab et trastuzumab a aussi montré une efficacité et représente une option thérapeutique. En cas de progression, il pourra être proposé en 2<sup>ème</sup> ligne un traitement par trastuzumab emtansine (TDM-1) (310,317) (niveau de preuve 4).

#### **Recommandations**

**En cas de positivité de Her2, il est recommandé d'ajouter le trastuzumab (hors AMM) à la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne : carboplatine + taxane + trastuzumab (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

**Option : taxane + trastuzumab (patient âgé ou fragile) (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

Certaines tumeurs présentent à la fois une surexpression ou amplification de HER2 et une surexpression des androgènes. Il n'y a pas de données permettant de définir la place du traitement ciblant Her2 par rapport au blocage androgénique. Le dossier doit être discuté en RCP et le choix orienté en fonction de la présentation clinique (extension tumorale, symptômes), des comorbidités, de l'expression de Her2 (2+ ou 3+) et du niveau d'expression des androgènes.

En cas de positivité des récepteurs aux androgènes, des antagonistes des RA pourront être proposés (318–320) (niveau de preuve 4). Fushimi (318) (niveau de preuve 4) a rapporté les résultats d'une phase II chez 36 patients présentant un carcinome des glandes salivaires avec expression des récepteurs aux androgènes, avec un taux de réponse de 41,7%, une survie sans

progression de 8 mois, une survie globale de 30 mois et une bonne tolérance. L'essai clinique de phase II randomisé EORTC 1206 (inclusions terminées en septembre 2021, **NCT01969578**) est en cours d'analyse pour déterminer si leur efficacité est supérieure à la chimiothérapie (en 1<sup>ère</sup> et en 2<sup>ème</sup> ligne). Dans l'attente des résultats de cette étude, il doit être discuté en RCP REFCOR si l'on propose d'abord une chimiothérapie cytotoxique ou un traitement anti-androgénique. Le blocage androgénique complet (anti-androgènes et agonistes de la LHRH) semble plus efficace que les anti-androgènes seuls.

Récemment, une étude de phase 2 a montré en situation de progression sous blocage androgénique complet, que l'association agoniste de la LHRH + acétate d'abiratérone + prednisone permettait un taux de réponse de 21%, un taux de contrôle de la maladie de 62,5%, avec une médiane de survie sans progression de 3,6 mois et une médiane de survie globale de 22,4 mois (321). Ceci représente donc une option intéressante en 2<sup>ème</sup> ligne en cas de tumeur exprimant les RA, résistante à la castration.

En cas de fusion de NTRK, les inhibiteurs de NTRK comme le larotrectinib et l'entrectinib ont montré une efficacité avec des taux de réponse de l'ordre de 75 à 90%, dans des essais non randomisés (322–324) (niveau de preuve 4). Le larotrectinib a obtenu l'AMM pour les tumeurs présentant une fusion NTRK, mais n'est pas remboursé dans l'indication « glandes salivaires ». Les patients doivent donc être inclus dans des essais thérapeutiques afin de pouvoir bénéficier de cette classe thérapeutique. Des inhibiteurs NTRK de 2<sup>nde</sup> génération sont en cours d'investigation pour les patients présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs de 1<sup>ère</sup> génération.

Des données précliniques suggèrent une efficacité potentielle des anti-EGFR dans les carcinomes muco-épidermoïdes avec fusion CRCT1-MAML2. L'adjonction du cetuximab à la chimiothérapie par sel de platine + taxane doit être discutée en RCP régionale ou nationale REFCOR (325,326) (niveau de preuve 4).

L'étude de phase 2 PACSA évaluant le pazopanib a atteint son objectif principal avec un taux de PFS à 6 mois > 40% (298) (niveau de preuve 4). Le pazopanib fait donc également partie de l'arsenal thérapeutique.

#### **Recommandation**

**Pour les non CAK, il doit être discuté en RCP spécialisée régionale ou nationale REFCOR si on propose d'abord une chimiothérapie cytotoxique +/- traitement anti HER2, un traitement anti-androgénique (blocage androgénique complet : anti-androgènes et agonistes de la LH-RH) ou une thérapie ciblée (Pazopanib). La décision dépend de l'évolution tumorale, des symptômes présentés par le patient ainsi que de son âge et de ses comorbidités (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

#### *Immunothérapie*

L'efficacité et la tolérance du pembrolizumab ont été évaluées dans les tumeurs des glandes salivaires (TGS) localement avancées ou métastatiques dans la phase IB KEYNOTE 028 (327) (niveau de preuve 4). Les sous types histologiques étaient variés dans cette étude et le

pembrolizumab a montré une activité modeste avec un taux de réponse de 12% une survie sans progression médiane de 4 mois et une survie globale de 13 mois. Le profil de tolérance étant satisfaisant. L'étude KEYNOTE 158, qui a inclus 109 patients avec des TGS localement avancées ou métastatiques en progression a montré un taux de réponse de 4,6% (1 réponse complète chez un patient PD-L1 négatif et 4 réponses partielles (3 patients PD-L1 positifs et 1 patient PD-L1 négatif), la survie sans progression était de 4 mois, le taux de survie sans progression à 6 mois de 35,8%, et la survie globale de 21,1 mois (328) (niveau de preuve 4). Les résultats de l'étude NISCAHN, récemment présentés à l'ASCO, évaluant le nivolumab dans les TGS localement avancées ou métastatiques, a montré des taux de réponse de 8,7% dans la population des patients pris en charge pour un cancer adénoïde kystique et de 3,8% pour les autres sous types tumoraux, avec un profil de toxicité superposable à celui des autres données publiées ou présentées sur le nivolumab. Aucune réponse complète n'a été recensée et la majorité des patients a été stabilisée sous traitement. La survie sans progression dans la population CAK était de 4,9 mois et de 1,8 mois dans la population non CAK, avec un taux de survie sans progression à 6 mois de 14% chez les non CAK et de 33,3% chez les CAK (329) (niveau de preuve 4).

Quant à l'association anti-PD1 et anti-CTLA4, elle a été également étudiée dans un essai de phase 2 chez 32 patients, cette fois plus spécifiquement dans les carcinomes adénoïdes kystiques. Dans cette étude, l'association nivolumab et ipilimumab a montré 2 réponses partielles et 15 stabilités tumorales. Les deux réponses observées ont été majeures chez des patients très symptomatiques de leur maladie. Il faut souligner que l'expression de PDL1 n'était pas corrélée à la réponse à l'association d'immunothérapie et que 16 événements indésirables de grade 3-4 ont été rapportés (330) (niveau de preuve 4). L'association a aussi été évaluée dans une cohorte de 32 carcinomes non adénoïdes kystiques récurrents ou métastatiques (12 carcinomes canaux salivaires et 7 carcinomes à cellules acineuses). En termes de réponses tumorales, 5 (16%) ont présenté une réponse partielle, 8 (25%) une stabilité et 18 (56%) une progression. La survie sans progression était de 2,3 mois (331) (niveau de preuve 4).

A noter que les patients présentant une charge mutationnelle élevée (Tumor Mutation Burden) (TMB > 10 Mut/Mb) peuvent avoir accès à une immunothérapie anti-PD1, via des essais dédiés aux tumeurs avec un TMB élevé.

#### *Autres molécules en développement*

Pour les tumeurs présentant une mutation de HRAS, le tipifarnib est disponible via une demande d'autorisation d'accès compassionnel (332) (niveau de preuve 4).

## 6. Surveillance des patients traités

La surveillance des patients traités pour un cancer des glandes salivaires passe par un examen clinique et des imageries régulières. Il n'existe pas à l'heure actuelle de données de la littérature permettant de définir de manière consensuelle le rythme et ces modalités de surveillance.

Le rythme de surveillance est donc dicté par des arguments pronostiques. Les facteurs de mauvais pronostic doivent en effet inciter à une surveillance rapprochée du fait du risque élevé de récurrence.

Ces facteurs de mauvais pronostic, mis en évidence à l'aide de bases nationales de cancers salivaires, comportent un stade élevé au diagnostic, un type histologique péjoratif pour les glandes salivaires principales (333,334) (niveau de preuve 4) comme accessoires (192,334) (niveau de preuve 4), un âge supérieur à 60 ans, une exérèse R1 ou R2 (335) (niveau de preuve 4).

La survie à 5 ans est supérieure à 95 % pour les tumeurs des glandes salivaires principales de bas grade ou de stade I, proche de 65 % pour les tumeurs de haut grade qui bénéficient d'un traitement curatif, et inférieure à 10% pour les tumeurs de stade IV (334,336–338) (niveau de preuve 4). Les carcinomes à cellules acineuses ont le meilleur pronostic à 5 ans, avec une survie de 86 à 97% (334,338) (niveau de preuve 4).

Cinq ans de rémission ne suffisent pas à considérer un patient guéri car des récurrences loco-régionales et métastatiques surviennent au-delà de 5 ans chez plus de 10% des patients (339,340) (niveau de preuve 4). Ces récurrences tardives surviennent plus fréquemment chez les patients porteurs d'un CAK, d'un adénocarcinome ex-adénome pléomorphe que pour les carcinomes muco-épidermoïdes (340) (niveau de preuve 4). Elles seraient plus fréquentes pour les tumeurs extra-parotidiennes (339) (niveau de preuve 4).

### Recommandations

**Il est recommandé d'adapter la surveillance clinique au niveau de risque de récurrence, en débutant par un suivi trimestriel progressivement espacé, devenant annuel au bout de 5 ans (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

**Il est recommandé de réaliser une imagerie cervico-faciale et thoracique post-thérapeutique à 3 mois (accord professionnel) [proposition incertaine, absence de consensus].**

**La surveillance loco-régionale peut ensuite être effectuée de façon annuelle ou semestrielle par une imagerie cervico-faciale injectée. Pour la glande parotide ou submandibulaire, une échographie à haute définition peut également être proposée (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

**Un scanner thoracique annuel est recommandé pour les tumeurs de haut grade (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

**La réalisation d'une IRM (en première intention) est utile en cas de réapparition d'un symptôme suspect de récurrence locale (grade B) [proposition appropriée, accord fort].**

**Une surveillance annuelle très prolongée (jusqu'à 15 ans), comprenant la recherche de métastases pulmonaires reste préconisée pour les lésions à haut risque de récurrence tardive (accord professionnel) [proposition appropriée, accord fort].**

## 7. Références

1. Desmots F, Fakhry N, Mancini J, Reyre A, Vidal V, Jacquier A, et al. Shear Wave Elastography in Head and Neck Lymph Node Assessment: Image Quality and Diagnostic Impact Compared with B-Mode and Doppler Ultrasonography. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2016 Feb;42(2):387–98.
2. Suh CH, Choi YJ, Baek JH, Lee JH. The diagnostic performance of shear wave elastography for malignant cervical lymph nodes: A systematic review and meta-analysis. *European Radiology*. 2017;27(1):222–30.
3. Kong X, Li H, Han Z. The diagnostic role of ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography/computed tomography, and real-time elastography in the differentiation of benign and malignant salivary gland tumors: a meta-analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2019;128(4):431-443.e1.
4. Curtin HD. Imaging of the salivary glands. In: *Salivary Gland Disorders*. Elsevier Inc.; 2007. p. 17–32.
5. Thoeny HC. Imaging of salivary gland tumors. *Cancer Imaging*. 2007;7(1):52–62.
6. Friedrich B, Wostrack M, Ringel F, Ryang YM, Förschler A, Waldt S, et al. Novel Metal Artifact Reduction Techniques with Use of Slice-Encoding Metal Artifact Correction and View-Angle Tilting MR Imaging for Improved Visualization of Brain Tissue near Intracranial Aneurysm Clips. *Clinical Neuroradiology*. 2016 Mar 1;26(1):31–7.
7. Attyé A, Karkas A, Troprès I, Roustit M, Kastler A, Bettega G, et al. Parotid gland tumours: MR tractography to assess contact with the facial nerve. *European Radiology*. 2016;26(7):2233–41.
8. Fujii H, Fujita A, Kanazawa H, Sung E, Sakai O, Sugimoto H. Localization of Parotid Gland Tumors in Relation to the Intraparotid Facial Nerve on 3D Double-Echo Steady-State with Water Excitation Sequence. *American Journal of Neuroradiology*. 2019 Jun;40(6):1037–42.
9. Christe A, Waldherr C, Hallett R, Zbaeren P, Thoeny H. MR imaging of parotid tumors: Typical lesion characteristics in MR imaging improve discrimination between benign and malignant disease. *American Journal of Neuroradiology*. 2011;32(7):1202–7.
10. Eida S, Sumi M, Nakamura T. Multiparametric magnetic resonance imaging for the differentiation between benign and malignant salivary gland tumors. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010;31(3):673–9.
11. Gökçe E. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis and Differential Diagnosis of Parotid Gland Tumors. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2020 Jul 17;52(1):11–32.
12. Park SY, Kim HJ, Cha W. Comparative Study of Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MR Images between Warthin’s Tumor and Malignant Parotid Tumors. *Kosin Medical Journal*. 2019;34(1):38.

13. Patella F, Franceschelli G, Petrillo M, Sansone M, Fusco R, Pesapane F, et al. A multiparametric analysis combining DCE-MRI- and IVIM -derived parameters to improve differentiation of parotid tumors: A pilot study. *Future Oncology*. 2018;14(28):2893–903.
14. Sumi M, Nakamura T. Head and neck tumours: Combined MRI assessment based on IVIM and TIC analyses for the differentiation of tumors of different histological types. *European Radiology*. 2014;24(1):223–31.
15. Xu Z, Zheng S, Pan A, Cheng X, Gao M. A multiparametric analysis based on DCE-MRI to improve the accuracy of parotid tumor discrimination. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2019 Oct;46(11):2228–34.
16. Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Setoguchi T, Okafuji T, Soeda H, et al. Parotid gland tumors: Can addition of diffusion-weighted MR imaging to dynamic contrast- Enhanced MR imaging improve diagnostic accuracy in characterization? *Radiology*. 2008;249(3):909–16.
17. Yuan J, Chow SKK, Yeung DKW, King AD. A five-colour colour-coded mapping method for DCE-MRI analysis of head and neck tumours. *Clinical Radiology*. 2012;67(3):216–23.
18. Yu S, Zhang Z, Bao Q, Su J, Liu M, Shi Q, et al. Diffusion kurtosis imaging in the differential diagnosis of parotid gland disease and parotid adenolymphoma: Preliminary results. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2018;47(6):1–8.
19. Zheng N, Li R, Liu W, Shao S, Jiang S. The diagnostic value of combining conventional, diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI for salivary gland tumors. *The British Journal of Radiology*. 2018 Jun 27;(6):20170707.
20. Thoeny HC, De Keyzer F, Boesch C, Hermans R. Diffusion-weighted imaging of the parotid gland: Influence of the choice of b-values on the apparent diffusion coefficient value. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2004;20(5):786–90.
21. Abdel Razek AAK, Mukherji SK. Imaging of Minor Salivary Glands. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2018;28(2):295–302.
22. Habermann CR, Arndt C, Graessner J, Diestel L, Petersen KU, Reitmeier F, et al. Diffusion-Weighted Echo-Planar MR Imaging of Primary Parotid Gland Tumors: Is a Prediction of Different Histologic Subtypes Possible? *American Journal of Neuroradiology*. 2009 Mar;30(3):591–6.
23. Freling N, Crippa F, Maroldi R. Staging and follow-up of high-grade malignant salivary gland tumours: The role of traditional versus functional imaging approaches – A review. *Oral Oncology*. 2016;60:157–66.
24. Vander Poorten VLM, Balm AJM, Hilgers FJM, Bing Tan I, Keus RB, Hart AAM. Stage as major long term outcome predictor in minor salivary gland carcinoma. *Cancer*. 2000;89(6):1195–204.
25. Yoon DY, Hwang HS, Chang SK, Rho YS, Ahn HY, Kim JH, et al. CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *European Radiology*. 2009;19(3):634–42.
26. Aiken AH, Rath TJ, Anzai Y, Branstetter BF, Hoang JK, Wiggins RH, et al. ACR Neck Imaging Reporting and Data Systems (NI-RADS): A White Paper of the ACR NI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology*. 2018;15(8):1097–108.

27. Salaun PY, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. Good clinical practice recommendations for the use of PET/CT in oncology. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2020 Jan;47(1):28–50.
28. Salaun PY, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. [Update of the recommendations of good clinical practice for the use of PET in oncology]. *Bull Cancer*. 2019 Mar;106(3):262–74.
29. Hadiprodjo D, Ryan T, Truong MT, Mercier G, Subramaniam RM. Parotid gland tumors: preliminary data for the value of FDG PET/CT diagnostic parameters. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Feb;198(2):W185-190.
30. Ryu IS, Kim JS, Roh JL, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis measured by 18F-FDG PET/CT in salivary gland carcinomas. *J Nucl Med*. 2013 Jul;54(7):1032–8.
31. Gencturk M, Ozturk K, Koksel Y, Li F, Cayci Z. Pretreatment quantitative 18F-FDG PET/CT parameters as a predictor of survival in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Clin Imaging*. 2019 Feb;53:17–24.
32. Kim BS, Kim SJ, Pak K. Diagnostic value of metabolic heterogeneity as a reliable parameter for differentiating malignant parotid gland tumors. *Ann Nucl Med*. 2016 Jun;30(5):346–54.
33. Roh JL, Ryu CH, Choi SH, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, et al. Clinical utility of 18F-FDG PET for patients with salivary gland malignancies. *J Nucl Med*. 2007 Feb;48(2):240–6.
34. Kim JY, Lee S wook, Kim JS, Kim SY, Nam SY, Choi SH, et al. Diagnostic value of neck node status using 18F-FDG PET for salivary duct carcinoma of the major salivary glands. *J Nucl Med*. 2012 Jun;53(6):881–6.
35. Kim MJ, Kim JS, Roh JL, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, et al. Utility of 18F-FDG PET/CT for detecting neck metastasis in patients with salivary gland carcinomas: preoperative planning for necessity and extent of neck dissection. *Ann Surg Oncol*. 2013 Mar;20(3):899–905.
36. Park MJ, Oh JS, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Nam SY, et al. 18F-FDG PET/CT Versus Contrast-Enhanced CT for Staging and Prognostic Prediction in Patients With Salivary Gland Carcinomas. *Clin Nucl Med*. 2017 Mar;42(3):e149–56.
37. Ma S, Liu Y. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in sublingual and submandibular salivary gland tumors. *Mol Clin Oncol*. 2020 Oct;13(4):27.
38. Hsieh CE, Ho KC, Hsieh CH, Yen TC, Liao CT, Wang HM, et al. Pretreatment Primary Tumor SUVmax on 18F-FDG PET/CT Images Predicts Outcomes in Patients With Salivary Gland Carcinoma Treated With Definitive Intensity-Modulated Radiation Therapy. *Clin Nucl Med*. 2017 Sep;42(9):655–62.
39. Nakajima R, Patel SG, Katabi N, Flukes S, Mauguen A, Ganly I, et al. Diagnostic and Prognostic Utility of 18F-FDG PET/CT in Recurrent Salivary Gland Cancers. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 May;216(5):1344–56.

40. Skálová A, Hycza MD, Leivo I. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Salivary Glands. *Head Neck Pathol.* 2022 Mar;16(1):40–53.
41. Edafe O, Hughes B, Tsirevelou P, Goswamy J, Kumar R. Understanding primary parotid squamous cell carcinoma - A systematic review. *Surgeon.* 2020 Feb;18(1):44–8.
42. Griffith CC, Thompson LDR, Assaad A, Purgina BM, Lai C, Bauman JE, et al. Salivary duct carcinoma and the concept of early carcinoma ex pleomorphic adenoma. *Histopathology.* 2014 Dec;65(6):854–60.
43. Katabi N, Gomez D, Klimstra DS, Carlson DL, Lee N, Ghossein R. Prognostic factors of recurrence in salivary carcinoma ex pleomorphic adenoma, with emphasis on the carcinoma histologic subtype: a clinicopathologic study of 43 cases. *Hum Pathol.* 2010 Jul;41(7):927–34.
44. Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases. *Hum Pathol.* 2001 Jun;32(6):596–604.
45. Seethala RR. Histologic grading and prognostic biomarkers in salivary gland carcinomas. *Adv Anat Pathol.* 2011 Jan;18(1):29–45.
46. Skálová A, Weinreb I, Hycza M, Simpson RHW, Laco J, Agaimy A, et al. Clear cell myoepithelial carcinoma of salivary glands showing EWSR1 rearrangement: molecular analysis of 94 salivary gland carcinomas with prominent clear cell component. *Am J Surg Pathol.* 2015 Mar;39(3):338–48.
47. El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. World Health Organization classification of head and neck tumours. *World Health Organization Classification of Tumours.* 2017;9.
48. Ferrarotto R, Mitani Y, Diao L, Guijarro I, Wang J, Zweidler-McKay P, et al. Activating NOTCH1 Mutations Define a Distinct Subgroup of Patients With Adenoid Cystic Carcinoma Who Have Poor Prognosis, Propensity to Bone and Liver Metastasis, and Potential Responsiveness to Notch1 Inhibitors. *J Clin Oncol.* 2017 Jan 20;35(3):352–60.
49. Xu B, Drill E, Ho A, Ho A, Dunn L, Prieto-Granada CN, et al. Predictors of Outcome in Adenoid Cystic Carcinoma of Salivary Glands: A Clinicopathologic Study With Correlation Between MYB Fusion and Protein Expression. *Am J Surg Pathol.* 2017 Oct;41(10):1422–32.
50. Ho AS, Ochoa A, Jayakumaran G, Zehir A, Valero Mayor C, Tepe J, et al. Genetic hallmarks of recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Invest.* 2019 Oct 1;129(10):4276–89.
51. Nagao T. “Dedifferentiation” and high-grade transformation in salivary gland carcinomas. *Head Neck Pathol.* 2013 Jul;7 Suppl 1:S37-47.
52. Skálová A, Gnepp DR, Lewis JS, Hunt JL, Bishop JA, Hellquist H, et al. Newly Described Entities in Salivary Gland Pathology. *Am J Surg Pathol.* 2017 Aug;41(8):e33–47.
53. Skálová A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordóñez B, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol.* 2010 May;34(5):599–608.

54. Majewska H, Skálová A, Stodulski D, Klimková A, Steiner P, Stankiewicz C, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands: a new entity associated with ETV6 gene rearrangement. *Virchows Arch*. 2015 Mar;466(3):245–54.
55. Skalova A, Sima R, Kaspirkova-Nemcova J, Simpson RHW, Elmberger G, Leivo I, et al. Cribriform adenocarcinoma of minor salivary gland origin principally affecting the tongue: characterization of new entity. *Am J Surg Pathol*. 2011 Aug;35(8):1168–76.
56. Weinreb I, Zhang L, Tirunagari LMS, Sung YS, Chen CL, Perez-Ordóñez B, et al. Novel PRKD gene rearrangements and variant fusions in cribriform adenocarcinoma of salivary gland origin. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014 Oct;53(10):845–56.
57. Michal M, Skálová A, Simpson RH, Raslan WF, Curík R, Leivo I, et al. Cribriform adenocarcinoma of the tongue: a hitherto unrecognized type of adenocarcinoma characteristically occurring in the tongue. *Histopathology*. 1999 Dec;35(6):495–501.
58. Santana T, Pavel A, Martinek P, Steiner P, Grossmann P, Baněčková M, et al. Biomarker immunoprofile and molecular characteristics in salivary duct carcinoma: clinicopathological and prognostic implications. *Hum Pathol*. 2019 Nov;93:37–47.
59. Skálová A, Vanecek T, Uro-Coste E, Bishop JA, Weinreb I, Thompson LDR, et al. Molecular Profiling of Salivary Gland Intraductal Carcinoma Revealed a Subset of Tumors Harboring NCOA4-RET and Novel TRIM27-RET Fusions: A Report of 17 cases. *Am J Surg Pathol*. 2018 Nov;42(11):1445–55.
60. Weinreb I, Bishop JA, Chiosea SI, Seethala RR, Perez-Ordóñez B, Zhang L, et al. Recurrent RET Gene Rearrangements in Intraductal Carcinomas of Salivary Gland. *Am J Surg Pathol*. 2018 Apr;42(4):442–52.
61. Haller F, Skálová A, Ihrler S, Märkl B, Bieg M, Moskalev EA, et al. Nuclear NR4A3 Immunostaining Is a Specific and Sensitive Novel Marker for Acinic Cell Carcinoma of the Salivary Glands. *Am J Surg Pathol*. 2019 Sep;43(9):1264–72.
62. Skálová A, Stenman G, Simpson RHW, Hellquist H, Slouka D, Svoboda T, et al. The Role of Molecular Testing in the Differential Diagnosis of Salivary Gland Carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2018 Feb;42(2):e11–27.
63. Haller F, Bieg M, Will R, Körner C, Weichenhan D, Bott A, et al. Enhancer hijacking activates oncogenic transcription factor NR4A3 in acinic cell carcinomas of the salivary glands. *Nat Commun*. 2019 Jan 21;10(1):368.
64. Ho AS, Kannan K, Roy DM, Morris LGT, Ganly I, Katabi N, et al. The mutational landscape of adenoid cystic carcinoma. *Nat Genet*. 2013 Jul;45(7):791–8.
65. Antonescu CR, Katabi N, Zhang L, Sung YS, Seethala RR, Jordan RC, et al. EWSR1-ATF1 fusion is a novel and consistent finding in hyalinizing clear-cell carcinoma of salivary gland. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011 Jul;50(7):559–70.
66. Sebastiao APM, Xu B, Lozada JR, Pareja F, Geyer FC, Da Cruz Paula A, et al. Histologic spectrum of polymorphous adenocarcinoma of the salivary gland harbor genetic alterations affecting PRKD genes. *Mod Pathol*. 2020 Jan;33(1):65–73.

67. Seethala RR, Dacic S, Ciepły K, Kelly LM, Nikiforova MN. A reappraisal of the MECT1/MAML2 translocation in salivary mucoepidermoid carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2010 Aug;34(8):1106–21.
68. Jee KJ, Persson M, Heikinheimo K, Passador-Santos F, Aro K, Knuutila S, et al. Genomic profiles and CRTC1-MAML2 fusion distinguish different subtypes of mucoepidermoid carcinoma. *Mod Pathol*. 2013 Feb;26(2):213–22.
69. Lassche G, van Boxtel W, Ligtenberg MJL, van Engen-van Grunsven ACH, van Herpen CML. Advances and challenges in precision medicine in salivary gland cancer. *Cancer Treat Rev*. 2019 Nov;80:101906.
70. Barrett AW, Speight PM. Perineural invasion in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a valid prognostic indicator? *Oral Oncol*. 2009 Nov;45(11):936–40.
71. Fang J, Bao YY, Zhou SH, Luo XM, Yao HT, He JF, et al. Recurrent prognostic factors and expression of GLUT-1, PI3K and p-Akt in adenoid cystic carcinomas of the head and neck: Clinicopathological features and biomarkers of adenoid cystic carcinoma. *Oncol Lett*. 2012 Dec;4(6):1234–40.
72. Bianchi B, Copelli C, Cocchi R, Ferrari S, Pederneschi N, Sesenna E. Adenoid cystic carcinoma of intraoral minor salivary glands. *Oral Oncol*. 2008 Nov;44(11):1026–31.
73. Seethala RR, Altemani A, Ferris RL, Fonseca I, Gnepp DR, Ha P, et al. Data Set for the Reporting of Carcinomas of the Major Salivary Glands: Explanations and Recommendations of the Guidelines From the International Collaboration on Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(5):578–86.
74. Lydiatt WM, Patel SG, O’Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(2):122–37.
75. Liu CC, Jethwa AR, Khariwala SS, Johnson J, Shin JJ. Sensitivity, Specificity, and Posttest Probability of Parotid Fine-Needle Aspiration: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Jan;154(1):9–23.
76. Schmidt RL, Hunt JP, Hall BJ, Wilson AR, Layfield LJ. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of frozen section for parotid gland lesions. *Am J Clin Pathol*. 2011 Nov;136(5):729–38.
77. Faquin WC, Rossi ED, Baloch Z, Barkan GA, Foschini MP, Kurtycz DF, et al. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology. Springer; 2018.
78. Bigorgne C, Vielh P, Courtade-Saidi M, Société française de cytologie clinique. [Salivary gland cytopathology: Milan system 2018]. *Ann Pathol*. 2020 Jan;40(1):46–58.
79. Barats R, Evrard S, Collin L, Vergez S, Gellée S, Courtade-Saïdi M. Ultrasound-guided fine-needle capillary cytology of parotid gland masses coupled with a rapid-on-site evaluation improves results. *Morphologie*. 2018 Mar;102(336):25–30.
80. Conrad R, Yang SE, Chang S, Bhasin M, Sullivan PS, Moatamed NA, et al. Comparison of Cytopathologist-Performed Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration With Cytopathologist-

Performed Palpation-Guided Fine-Needle Aspiration: A Single Institutional Experience. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Oct;142(10):1260–7.

81. Consamus EN, Smith D, Pina Oviedo S, Mody DR, Takei H. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology of salivary gland lesions: A 6-year retrospective review. *J Am Soc Cytopathol*. 2015 Apr;4(2):63–73.
82. Kuan EC, Mallen-St Clair J, St John MA. Evaluation of Parotid Lesions. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016 Apr;49(2):313–25.
83. Horvath L, Kraft M. Evaluation of ultrasound and fine-needle aspiration in the assessment of head and neck lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Oct;276(10):2903–11.
84. Yariv O, Popovtzer A, Wasserzug O, Neiderman NC, Halperin D, Lahav Y, et al. Usefulness of ultrasound and fine needle aspiration cytology of major salivary gland lesions. *Am J Otolaryngol*. 2020 Feb;41(1):102293.
85. Sood S, McGurk M, Vaz F. Management of Salivary Gland Tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(S2):S142–9.
86. O'Donnell ME, Salem A, Badger SA, Sharif MA, Kamalapurkar D, Liew T, et al. Fine needle aspiration at a Regional Head and Neck Clinic: a clinically beneficial and cost-effective service. *Cytopathology*. 2009 Apr;20(2):81–6.
87. Layfield LJ, Gopez E, Hirschowitz S. Cost efficiency analysis for fine-needle aspiration in the workup of parotid and submandibular gland nodules. *Diagn Cytopathol*. 2006 Nov;34(11):734–8.
88. Rajendra Santosh AB, Bakki SR, Manthapuri S. A review of research on cytological approach in salivary gland masses. *Indian J Dent Res*. 2018 Feb;29(1):93–106.
89. Farahani SJ, Baloch Z. Retrospective assessment of the effectiveness of the Milan system for reporting salivary gland cytology: A systematic review and meta-analysis of published literature. *Diagn Cytopathol*. 2019 Feb;47(2):67–87.
90. Wei S, Layfield LJ, LiVolsi VA, Montone KT, Baloch ZW. Reporting of fine needle aspiration (FNA) specimens of salivary gland lesions: A comprehensive review. *Diagn Cytopathol*. 2017 Sep;45(9):820–7.
91. Maleki Z, Baloch Z, Lu R, Shafique K, Song SJ, Viswanathan K, et al. Application of the Milan System for Reporting Submandibular Gland Cytopathology: An international, multi-institutional study. *Cancer Cytopathol*. 2019;127(5):306–15.
92. Ronchi A, Montella M, Zito Marino F, Panarese I, Pagliuca F, Colella G, et al. Diagnostic accuracy of FNA cytology for diagnosis of salivary gland tumors in pediatric patients. *Cancer Cytopathol*. 2019 Aug;127(8):529–38.
93. Mantravadi AV, Moore MG, Rassekh CH. AHNS series: Do you know your guidelines? Diagnosis and management of salivary gland tumors. *Head Neck*. 2019;41(2):269–80.
94. Witt BL, Schmidt RL. Ultrasound-guided core needle biopsy of salivary gland lesions: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2014 Mar;124(3):695–700.

95. Cho J, Kim J, Lee JS, Chee CG, Kim Y, Choi SI. Comparison of core needle biopsy and fine-needle aspiration in diagnosis of malignant salivary gland neoplasm: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2020 Oct;42(10):3041–50.
96. Dubucs C, Basset C, D'Aure D, Courtade-Saïdi M, Evrard SM. A 4-Year Retrospective Analysis of Salivary Gland Cytopathology Using the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology and Ancillary Studies. *Cancers (Basel)*. 2019 Dec 1;11(12):E1912.
97. Evrard SM, Meilleroux J, Daniel G, Basset C, Lacoste-Collin L, Vergez S, et al. Use of fluorescent in-situ hybridisation in salivary gland cytology: A powerful diagnostic tool. *Cytopathology*. 2017 Aug;28(4):312–20.
98. Wang YL, Zhu YX, Chen TZ, Wang Y, Sun GH, Zhang L, et al. Clinicopathologic study of 1176 salivary gland tumors in a Chinese population: experience of one cancer center 1997-2007. *Acta Otolaryngol*. 2012 Aug;132(8):879–86.
99. Badoual C, Rousseau A, Heudes D, Carnot F, Danel C, Meatchi T, et al. Evaluation of frozen section diagnosis in 721 parotid gland lesions. *Histopathology*. 2006 Nov;49(5):538–40.
100. Tew S, Poole AG, Philips J. Fine-needle aspiration biopsy of parotid lesions: comparison with frozen section. *Aust N Z J Surg*. 1997 Jul;67(7):438–41.
101. Chan MK, McGuire LJ, King W, Li AK, Lee JC. Cytodiagnosis of 112 salivary gland lesions. Correlation with histologic and frozen section diagnosis. *Acta Cytol*. 1992 Jun;36(3):353–63.
102. Ogawa T, Kojima I, Ishii R, Sakamoto M, Murata T, Suzuki T, et al. Clinical utility of dynamic-enhanced MRI in salivary gland tumors: retrospective study and literature review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018 Jun;275(6):1613–21.
103. Atula T, Panigrahi J, Tarkkanen J, Mäkitie A, Aro K. Preoperative evaluation and surgical planning of submandibular gland tumors. *Head Neck*. 2017;39(6):1071–7.
104. Zbären P, Nuyens M, Loosli H, Stauffer E. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology and frozen section in primary parotid carcinoma. *Cancer*. 2004 May 1;100(9):1876–83.
105. Zbären P, Guélat D, Loosli H, Stauffer E. Parotid tumors: fine-needle aspiration and/or frozen section. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Dec;139(6):811–5.
106. Olsen KD, Moore EJ, Lewis JE. Frozen section pathology for decision making in parotid surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Dec;139(12):1275–8.
107. Fakhry N, Antonini F, Michel J, Penicaud M, Mancini J, Lagier A, et al. Fine-needle aspiration cytology in the management of parotid masses: evaluation of 249 patients. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012 Jun;129(3):131–5.
108. Fakhry N, Santini L, Lagier A, Dessi P, Giovanni A. Fine needle aspiration cytology and frozen section in the diagnosis of malignant parotid tumours. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Jul;43(7):802–5.
109. Behzatoglu K, Bahadir B, Huq GE, Kaplan HH. Spontaneous infarction of a pleomorphic adenoma in parotid gland: diagnostic problems and review. *Diagn Cytopathol*. 2005 Jun;32(6):367–9.

110. Jayaram G, Pathmanathan R, Khanijow V. Cystic lesion of the parotid gland with squamous metaplasia mistaken for squamous cell carcinoma. A case report. *Acta Cytol.* 1998 Dec;42(6):1468–72.
111. Layfield LJ, Reznicek M, Lowe M, Bottles K. Spontaneous infarction of a parotid gland pleomorphic adenoma. Report of a case with cytologic and radiographic overlap with a primary salivary gland malignancy. *Acta Cytol.* 1992 Jun;36(3):381–6.
112. Reddy V, Wadhwan V, Aggarwal P, Sharma P, Reddy M. A benign salivary gland tumor of minor salivary gland mimicking an epithelial malignancy. *Contemp Clin Dent.* 2015 Jun;6(2):247–9.
113. Tandon A, Jaiswal R, Siddiqui S, Bordoloi B. Keratinizing pleomorphic adenoma: An unusual case report. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018 Jan;22(Suppl 1):S69–72.
114. Said S, Campana J. Myoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma of salivary glands: a problematic diagnosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005 Feb;99(2):196–201.
115. Korchak ME, Sabet SJ, Azumi N, Goodglick TA. A misleading frozen section in a lacrimal gland pleomorphic adenoma of a nine-year-old. *Orbit.* 2015 Apr;34(2):112–4.
116. Airoidi M, Cortesina G, Giordano C, Pedani F, Cavalot A, Marcato P, et al. Update and perspectives on non-surgical treatment of salivary gland malignancies. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003 Oct;23(5):368–76.
117. Wang X, Luo Y, Li M, Yan H, Sun M, Fan T. Management of salivary gland carcinomas - a review. *Oncotarget.* 2017 Jan 17;8(3):3946–56.
118. Peeperkorn S, Meulemans J, Van Lierde C, Laenen A, Valstar MH, Balm AJM, et al. Validated Prognostic Nomograms for Patients With Parotid Carcinoma Predicting 2- and 5-Year Tumor Recurrence-Free Interval Probability. *Front Oncol.* 2020;10:1535.
119. Liu TR, Yang AK, Guo X, Li QL, Song M, He JH, et al. Adenoid cystic carcinoma of the nasopharynx: 27-year experience. *Laryngoscope.* 2008 Nov;118(11):1981–8.
120. Cracchiolo JR, Shaha AR. Parotidectomy for Parotid Cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016 Apr;49(2):415–24.
121. Lombardi D, McGurk M, Vander Poorten V, Guzzo M, Accorona R, Rampinelli V, et al. Surgical treatment of salivary malignant tumors. *Oral Oncol.* 2017;65:102–13.
122. Sönmez S, Orhan KS, Kara E, Büyük M, Aydemir L, Asliyüksük H. Determining the number and distribution of intraparotid lymph nodes according to parotidectomy classification of European Salivary Gland Society: Cadaveric study. *Head Neck.* 2020 Dec;42(12):3685–92.
123. 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. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Aug;34(8):932–7.
124. Niu X, Fang Q, Liu F. Role of intraparotid node metastasis in mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. *BMC Cancer.* 2019 May 3;19(1):417.

125. Olsen KD, Quer M, de Bree R, Vander Poorten V, Rinaldo A, Ferlito A. Deep lobe parotidectomy-why, when, and how? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Dec;274(12):4073–8.
126. Aslier M, Doğan E, İköz AÖ, Sarioğlu S, Akman F, Güneri EA. Evaluation of Lateral Temporal Bone Resection in Locally Advanced Tumours of the Parotid Gland. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Nov;71(Suppl 2):1402–7.
127. Dillon PM, Chakraborty S, Moskaluk CA, Joshi PJ, Thomas CY. Adenoid cystic carcinoma: A review of recent advances, molecular targets, and clinical trials. *Head Neck*. 2016 Apr;38(4):620–7.
128. Shi X, Huang NS, Shi RL, Wei WJ, Wang YL, Ji QH. Prognostic value of primary tumor surgery in minor salivary-gland carcinoma patients with distant metastases at diagnosis: first evidence from a SEER-based study. *Cancer Manag Res*. 2018;10:2163–72.
129. Huyett P, Duvvuri U, Ferris RL, Johnson JT, Schaitkin BM, Kim S. Perineural Invasion in Parotid Gland Malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158(6):1035–41.
130. Huang CC, Tseng FY, Chen ZC, Hsu CJ, Ko JY, Lou PJ, et al. Malignant parotid tumor and facial palsy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 May;136(5):778–82.
131. Park W, Park J, Park SI, Kim H, Bae H, Cho J, et al. Clinical outcomes and management of facial nerve in patients with parotid gland cancer and pretreatment facial weakness. *Oral Oncol*. 2019;89:144–9.
132. Guntinas-Lichius O, Klusmann JP, Schroeder U, Quante G, Jungehuelsing M, Stennert E. Primary parotid malignoma surgery in patients with normal preoperative facial nerve function: outcome and long-term postoperative facial nerve function. *Laryngoscope*. 2004;114(5):949–56.
133. Qin Y, Zhang J, Li P, Wang Y. 3D double-echo steady-state with water excitation MR imaging of the intraparotid facial nerve at 1.5T: a pilot study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:1167–72.
134. Chu J, Zhou Z, Hong G, Guan J, Li S, Rao L, et al. High-resolution MRI of the intraparotid facial nerve based on a microsurface coil and a 3D reversed fast imaging with steady-state precession DWI sequence at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:1643–8.
135. Jungehuelsing M, Sittel C, Fischbach R, Wagner M, Stennert E. Limitations of magnetic resonance imaging in the evaluation of perineural tumor spread causing facial nerve paralysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;
136. Vander Poorten VLM, Marchal F, Nuyts S, Clement PMJ. Parotid carcinoma: Current diagnostic workup and treatment. *Indian J Surg Oncol*. 2010 Apr;1(2):96–111.
137. Swendseid B, Li S, Thuener J, Rezaee R, Lavertu P, Fowler N, et al. Incidence of facial nerve sacrifice in parotidectomy for primary and metastatic malignancies. *Oral Oncol*. 2017;73:43–7.
138. Terhaard CH, Lubsen H, Tweel I, Hilgers FJ, Eijkenboom WM, Marres HA, et al. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head Neck*. 2004;692–3.

139. Terhaard C, Lubsen H, Tan B, Merckx T, Laan B, Jong R, et al. Facial nerve function in carcinoma of the parotid gland. *Eur J Cancer*. 2006;42:2744–50.
140. Terakedis BE, Hunt JP, Buchmann LO, Avizonis VN, Anker CJ, Hitchcock YJ. The Prognostic Significance of Facial Nerve Involvement in Carcinomas of the Parotid Gland. *Am J Clin Oncol*. 2017 Jun;40(3):323–8.
141. Parikh AS, Khawaja A, Puram SV, Srikanth P, Tjoa T, Lee H, et al. Outcomes and prognostic factors in parotid gland malignancies: A 10-year single center experience. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2019;4:632–9.
142. Iseli TA, Karnell LH, Preston TW, Graham SM, Funk GF, Buatti JM, et al. Facial nerve sacrifice and radiotherapy in parotid adenoid cystic carcinoma. *Laryngoscope*. 2008;118(10):1781–6.
143. Munir N, Tandon S, Brown JS, Lesser TH. Trans-mastoid facial nerve localisation for malignant neoplasms confined to the parotid gland. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012;
144. Guntinas-Lichius O, Silver CE, Thielker J, Bernal-Sprekelsen M, Bradford CR, De Bree R, et al. Management of the facial nerve in parotid cancer: preservation or resection and reconstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018 Nov;275(11):2615–26.
145. Paderno A, Piazza C, Nicolai P. Recent advances in surgical management of parapharyngeal space tumors. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2015 Apr;23(2):83–90.
146. López F, Suárez C, Vander Poorten V, Mäkitie A, Nixon IJ, Strojan P, et al. Contemporary management of primary parapharyngeal space tumors. *Head Neck*. 2019;41(2):522–35.
147. Strohl MP, El-Sayed IH. Contemporary Management of Parapharyngeal Tumors. *Curr Oncol Rep*. 2019 14;21(11):103.
148. Bradley PJ, Bradley PT, Olsen KD. Update on the management of parapharyngeal tumours. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Apr;19(2):92–8.
149. Harney MS, Murphy C, Hone S, Toner M, Timon CV. A histological comparison of deep and superficial lobe pleomorphic adenomas of the parotid gland. *Head Neck*. 2003 Aug;25(8):649–53.
150. Kanzaki S, Nameki H. Standardised method of selecting surgical approaches to benign parapharyngeal space tumours, based on pre-operative images. *J Laryngol Otol*. 2008 Jun;122(6):628–34.
151. van Hees T, van Weert S, Witte B, René Leemans C. Tumors of the parapharyngeal space: the VU University Medical Center experience over a 20-year period. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018 Apr;275(4):967–72.
152. Zhi K, Ren W, Zhou H, Wen Y, Zhang Y. Management of parapharyngeal-space tumors. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Jun;67(6):1239–44.
153. Battaglia P, Turri-Zanoni M, Dallan I, Gallo S, Sica E, Padoan G, et al. Endoscopic endonasal transpterygoid transmaxillary approach to the infratemporal and upper parapharyngeal tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Apr;150(4):696–702.

154. Roger V, Patron V, Moreau S, Kanagalingam J, Babin E, Hitier M. Extended endonasal approach versus maxillary swing approach to the parapharyngeal space. *Head Neck*. 2018;40(6):1120–30.
155. Van Rompaey J, Suruliraj A, Carrau R, Panizza B, Solares CA. Access to the parapharyngeal space: an anatomical study comparing the endoscopic and open approaches. *Laryngoscope*. 2013 Oct;123(10):2378–82.
156. Lazaridis N, Antoniadis K. Condylotomy or vertical subsigmoid osteotomy with a mandibulotomy anterior to the mental foramen for improved access to the parapharyngeal space tumors. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Mar;66(3):597–606.
157. Bianchi B, Ferri A, Ferrari S, Copelli C, Magri AS, Sesenna E. Single, subcondylar mandibular osteotomy: a new access route for extensive, benign parapharyngeal neoplasms. *J Laryngol Otol*. 2010 Aug;124(8):909–12.
158. Panda S, Sikka K, Thakar A, Sharma SC, Krishnamurthy P. Transoral robotic surgery for the parapharyngeal space: expanding the transoral corridor. *J Robot Surg*. 2019 Feb 14;
159. Aro K, Tarkkanen J, Saat R, Saarihahti K, Mäkitie A, Atula T. Submandibular gland cancer: Specific features and treatment considerations. *Head & Neck*. 2018 Jan;40(1):154–62.
160. Atula T, Panigrahi J, Tarkkanen J, Mäkitie A, Aro K. Preoperative evaluation and surgical planning of submandibular gland tumors. *Head & Neck*. 2017;39(6):1071–7.
161. Carlson ER, Schlieve T. Salivary Gland Malignancies. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2019 Feb;31(1):125–44.
162. Camilleri IG, Malata CM, McLean NR, Kelly CG. Malignant tumours of the submandibular salivary gland: a 15-year review. *Br J Plast Surg*. 1998 Apr;51(3):181–5.
163. Mantravadi AV, Moore MG, Rassekh CH. AHNS series: Do you know your guidelines? Diagnosis and management of salivary gland tumors. *Head & Neck*. 2019;41(2):269–80.
164. Aro K, Ho AS, Luu M, Kim S, Tighiouart M, Clair JMS, et al. Development of a novel salivary gland cancer lymph node staging system. *Cancer*. 2018;124(15):3171–80.
165. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, Vander Poorten V, Triantafyllou A, Hunt JL, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck--An update. *Oral Oncol*. 2015 Jul;51(7):652–61.
166. Lombardi D, Accorona R, Lambert A, Mercante G, Coropciuc R, Paderno A, et al. Long-term outcomes and prognosis in submandibular gland malignant tumors: A multicenter study. *The Laryngoscope*. 2018;128(12):2745–50.
167. Sood S, McGurk M, Vaz F. Management of Salivary Gland Tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology and Otology*. 2016 May;130(S2):S142–9.
168. Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2018 May;16(5):479–90.
169. Mantravadi AV, Moore MG, Rassekh CH. AHNS series: Do you know your guidelines? Diagnosis and management of salivary gland tumors. *Head & Neck*. 2019;41(2):269–80.

170. Lee RJ, Tong EL, Patel R, Satyadev N, Christensen RE. Malignant sublingual gland tumors: demographics, prognostic factors, and treatment outcomes. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2016 Feb;121(2):180–7.
171. Lee RJ, Tan AP, Tong EL, Satyadev N, Christensen RE. Epidemiology, Prognostic Factors, and Treatment of Malignant Submandibular Gland Tumors: A Population-Based Cohort Analysis. *JAMA otolaryngology– head & neck surgery*. 2015 Oct;141(10):905–12.
172. Rinaldo A, Shaha AR, Pellitteri PK, Bradley PJ, Ferlito A. Management of malignant sublingual salivary gland tumors. *Oral Oncol*. 2004 Jan;40(1):2–5.
173. Kakarala K, Bhattacharyya N. Survival in oral cavity minor salivary gland carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Jul;143(1):122–6.
174. Loh KS, Barker E, Bruch G, O’Sullivan B, Brown DH, Goldstein DP, et al. Prognostic factors in malignancy of the minor salivary glands. *Head Neck*. 2009 Jan;31(1):58–63.
175. Park SI, Park W, Choi S, Jang Y, Kim H, Kim SH, et al. Clinical Outcome of Minor Salivary Gland Cancers in the Oral Cavity: A Comparative Analysis With Squamous Cell Carcinomas of the Oral Cavity. *Front Oncol*. 2020;10:881.
176. Poletto AG, Mello FW, Melo G, Rivero ERC. Prevalence of mucoepidermoid carcinoma among intraoral minor salivary gland tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2020 Sep;49(8):720–6.
177. Bradley PJ, Ferris RL. Surgery for Malignant Sublingual and Minor Salivary Gland Neoplasms. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;78:113–9.
178. Wang XD, Meng LJ, Hou TT, Zheng C, Huang SH. Frequency and distribution pattern of minor salivary gland tumors in a northeastern Chinese population: a retrospective study of 485 patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Jan;73(1):81–91.
179. Wang D, Li Y, He H, Liu L, Wu L, He Z. Intraoral minor salivary gland tumors in a Chinese population: a retrospective study on 737 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Jul;104(1):94–100.
180. Martínez-Rodríguez N, Leco-Berrocal I, Rubio-Alonso L, Arias-Irimia O, Martínez-González JM. Epidemiology and treatment of adenoid cystic carcinoma of the minor salivary glands: a meta-analytic study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Nov 1;16(7):e884-889.
181. Pires FR, Pringle GA, de Almeida OP, Chen SY. Intra-oral minor salivary gland tumors: a clinicopathological study of 546 cases. *Oral Oncol*. 2007 May;43(5):463–70.
182. Goel AN, Badran KW, Braun APG, Garrett AM, Long JL. Minor Salivary Gland Carcinoma of the Oropharynx: A Population-Based Analysis of 1426 Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Feb 1;158(2):287–94.
183. Iyer NG, Kim L, Nixon IJ, Palmer F, Kraus D, Shaha AR, et al. Factors predicting outcome in malignant minor salivary gland tumors of the oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Dec;136(12):1240–7.
184. Kong X, Li H, Han Z. The diagnostic role of ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography/computed tomography, and real-time

- elastography in the differentiation of benign and malignant salivary gland tumors: a meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019 Oct;128(4):431-443.e1.
185. Westergaard-Nielsen M, Rohde M, Godballe C, Eriksen JG, Larsen SR, Gerke O, et al. Up-front F18-FDG PET/CT in suspected salivary gland carcinoma. *Ann Nucl Med*. 2019 Aug;33(8):554–63.
  186. Stennert E, Kisner D, Jungehuelsing M, Guntinas-Lichius O, Schröder U, Eckel HE, et al. High incidence of lymph node metastasis in major salivary gland cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Jul;129(7):720–3.
  187. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 May;74(2):134–48.
  188. Yoo SH, Roh JL, Kim SO, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al. Patterns and treatment of neck metastases in patients with salivary gland cancers. *J Surg Oncol*. 2015 Jun;111(8):1000–6.
  189. Ali S, Palmer FL, DiLorenzo M, Shah JP, Patel SG, Ganly I. Treatment of the neck in carcinoma of the parotid gland. *Ann Surg Oncol*. 2014 Sep;21(9):3042–8.
  190. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Fass DE, Zelefsky MJ, et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer*. 1992 Feb 1;69(3):615–9.
  191. Han MW, Cho KJ, Roh JL, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Patterns of lymph node metastasis and their influence on outcomes in patients with submandibular gland carcinoma. *J Surg Oncol*. 2012 Sep 15;106(4):475–80.
  192. Hay AJ, Migliacci J, Karassawa Zanoni D, McGill M, Patel S, Ganly I. Minor salivary gland tumors of the head and neck-Memorial Sloan Kettering experience: Incidence and outcomes by site and histological type. *Cancer*. 2019 Oct 1;125(19):3354–66.
  193. Vander Poorten V, Hunt J, Bradley PJ, Haigentz M, Rinaldo A, Mendenhall WM, et al. Recent trends in the management of minor salivary gland carcinoma. *Head Neck*. 2014 Mar;36(3):444–55.
  194. Carlson ER, Schlieve T. Salivary Gland Malignancies. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019 Feb;31(1):125–44.
  195. Borsetto D, Iocca O, De Virgilio A, Boscolo-Rizzo P, Phillips V, Nicolai P, et al. Elective neck dissection in primary parotid carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2021 Feb;50(2):136–44.
  196. Yan F, Lao WP, Nguyen SA, Sharma AK, Day TA. Elective neck dissection in salivary gland malignancies: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2021 Dec 4;
  197. Frankenthaler RA, Byers RM, Luna MA, Callender DL, Wolf P, Goepfert H. Predicting occult lymph node metastasis in parotid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993 May;119(5):517–20.
  198. Régis De Brito Santos I, Kowalski LP, Cavalcante De Araujo V, Flávia Logullo A, Magrin J. Multivariate analysis of risk factors for neck metastases in surgically treated parotid carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Jan;127(1):56–60.

199. Kawata R, Koutetsu L, Yoshimura K, Nishikawa S, Takenaka H. Indication for elective neck dissection for NO carcinoma of the parotid gland: a single institution's 20-year experience. *Acta Otolaryngol.* 2010 Feb;130(2):286–92.
200. Lau VH, Aouad R, Farwell DG, Donald PJ, Chen AM. Patterns of nodal involvement for clinically NO salivary gland carcinoma: refining the role of elective neck irradiation. *Head Neck.* 2014 Oct;36(10):1435–9.
201. Saloner Dahan L, Giorgi R, Garrel R, Le Taillandier de Gabory L, Costes-Martineau V, Herman P, et al. Management of cNO low-grade mucoepidermoid carcinomas of salivary glands: Prospective multicentre study of 152 cases of the French Network of Rare Head and Neck Tumors (REFCOR). *Clin Otolaryngol.* 2020 Nov;45(6):926–31.
202. Atallah S, Moya-Plana A, Malard O, Poissonnet G, Fakhry N, Bettoni J, et al. Should a neck dissection be performed on patients with cNO adenoid cystic carcinoma? A REFCOR propensity score matching study. *Eur J Cancer.* 2020 May;130:250–8.
203. Suton P, Luksic I. Prognostic value of elective neck dissection in adenoid cystic carcinoma of head and neck: a meta-analysis. A call for randomized trials and international consensus. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021 Feb 15;S0901-5027(21)00029-1.
204. Vander Poorten V, Triantafyllou A, Thompson LDR, Bishop J, Hauben E, Hunt J, et al. Salivary acinic cell carcinoma: reappraisal and update. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Nov;273(11):3511–31.
205. Xiao CC, Zhan KY, White-Gilbertson SJ, Day TA. Predictors of Nodal Metastasis in Parotid Malignancies: A National Cancer Data Base Study of 22,653 Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Jan;154(1):121–30.
206. Scherl C, Kato MG, Erkul E, Graboyes EM, Nguyen SA, Chi AC, et al. Outcomes and prognostic factors for parotid acinic cell Carcinoma: A National Cancer Database study of 2362 cases. *Oral Oncol.* 2018;82:53–60.
207. Zbären P, Schüpbach J, Nuyens M, Stauffer E. Elective neck dissection versus observation in primary parotid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Mar;132(3):387–91.
208. Nobis CP, Rohleder NH, Wolff KD, Wagenpfeil S, Scherer EQ, Kesting MR. Head and neck salivary gland carcinomas--elective neck dissection, yes or no? *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Jan;72(1):205–10.
209. Stenner M, Molls C, Luers JC, Beutner D, Klussmann JP, Huettenbrink KB. Occurrence of lymph node metastasis in early-stage parotid gland cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012 Feb;269(2):643–8.
210. Terhaard CHJ, Lubsen H, Rasch CRN, Levendag PC, Kaanders HHAM, Tjho-Heslinga RE, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jan 1;61(1):103–11.
211. Herman MP, Werning JW, Morris CG, Kirwan JM, Amdur RJ, Mendenhall WM. Elective neck management for high-grade salivary gland carcinoma. *Am J Otolaryngol.* 2013 Jun;34(3):205–8.
212. Aro K, Tarkkanen J, Saat R, Saarihahti K, Mäkitie A, Atula T. Submandibular gland cancer: Specific features and treatment considerations. *Head Neck.* 2018 Jan;40(1):154–62.

213. Vander Poorten VL, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB, Loftus-Coll BM, Keus RB, et al. Prognostic factors for long term results of the treatment of patients with malignant submandibular gland tumors. *Cancer*. 1999 May 15;85(10):2255–64.
214. Roh JL, Choi SH, Lee SW, Cho KJ, Nam SY, Kim SY. Carcinomas arising in the submandibular gland: high propensity for systemic failure. *J Surg Oncol*. 2008 May 1;97(6):533–7.
215. Chen AM, Garcia J, Lee NY, Bucci MK, Eisele DW. Patterns of nodal relapse after surgery and postoperative radiation therapy for carcinomas of the major and minor salivary glands: what is the role of elective neck irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Mar 15;67(4):988–94.
216. Ng-Cheng-Hin B, Glaholm J, Awad Z, Gujral DM. Elective Management of the Neck in Parotid Tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018;30(12):764–72.
217. Thomson DJ, Slevin NJ, Mendenhall WM. Indications for Salivary Gland Radiotherapy. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;78:141–7.
218. Chen Y, Zheng ZQ, Chen FP, Yan JY, Huang XD, Li F, et al. Role of Postoperative Radiotherapy in Nonmetastatic Head and Neck Adenoid Cystic Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(11):1476–84.
219. Cho JK, Lim BW, Kim EH, Ko YH, Oh D, Noh JM, et al. Low-Grade Salivary Gland Cancers: Treatment Outcomes, Extent of Surgery and Indications for Postoperative Adjuvant Radiation Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec;23(13):4368–75.
220. Jang JY, Choi N, Ko YH, Chung MK, Son YI, Baek CH, et al. Treatment outcomes in metastatic and localized high-grade salivary gland cancer: high chance of cure with surgery and post-operative radiation in T1-2 N0 high-grade salivary gland cancer. *BMC Cancer*. 2018 Jun 20;18(1):672.
221. Safdieh J, Givi B, Osborn V, Lederman A, Schwartz D, Schreiber D. Impact of Adjuvant Radiotherapy for Malignant Salivary Gland Tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;157(6):988–94.
222. Zenga J, Parikh AS, Emerick KS, Lin DT, Faquin WC, Deschler DG. Close Margins and Adjuvant Radiotherapy in Acinic Cell Carcinoma of the Parotid Gland. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 01;144(11):1011–6.
223. Cerda T, Sun XS, Vignot S, Marcy PY, Baujat B, Baglin AC, et al. A rationale for chemoradiation (vs radiotherapy) in salivary gland cancers? On behalf of the REFCOR (French rare head and neck cancer network). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Aug;91(2):142–58.
224. Mifsud MJ, Tanvetyanon T, Mccaffrey JC, Otto KJ, Padhya TA, Kish J, et al. Adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for the management of high-risk salivary gland carcinomas. *Head Neck*. 2016;38(11):1628–33.
225. Tanvetyanon T, Fisher K, Caudell J, Otto K, Padhya T, Trotti A. Adjuvant chemoradiotherapy versus with radiotherapy alone for locally advanced salivary gland carcinoma among older patients. *Head Neck*. 2016;38(6):863–70.
226. Orlandi E, Iacovelli NA, Bonora M, Cavallo A, Fossati P. Salivary Gland. Photon beam and particle radiotherapy: Present and future. *Oral Oncol*. 2016;60:146–56.

227. Stannard C, Vernimmen F, Carrara H, Jones D, Fredericks S, Hille J, et al. Malignant salivary gland tumours: can fast neutron therapy results point the way to carbon ion therapy? *Radiother Oncol.* 2013 Nov;109(2):262–8.
228. Akbaba S, Rühle A, Rothhaar S, Zamboglou C, Gkika E, Foerster R, et al. Treatment outcomes of elderly salivary gland cancer patients undergoing radiotherapy - Results from a large multicenter analysis. *Radiother Oncol.* 2021 Mar;156:266–74.
229. Jensen AD, Poulakis M, Nikoghosyan AV, Welzel T, Uhl M, Federspil PA, et al. High-LET radiotherapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck: 15 years' experience with raster-scanned carbon ion therapy. *Radiother Oncol.* 2016 Feb;118(2):272–80.
230. Sulaiman NS, Demizu Y, Koto M, Saitoh JI, Suefuji H, Tsuji H, et al. Multicenter Study of Carbon-Ion Radiation Therapy for Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: Subanalysis of the Japan Carbon-Ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study (1402 HN). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Mar 1;100(3):639–46.
231. Vischioni B, Dhanireddy B, Severo C, Bonora M, Ronchi S, Vitolo V, et al. Reirradiation of salivary gland tumors with carbon ion radiotherapy at CNAO. *Radiother Oncol.* 2020 Apr;145:172–7.
232. Belkacemi Y, Sio TT, Colson-Durand L, Onal C, Villà S, Anacak Y, et al. Primary extranodal lymphoma of the glands. Literature review and options for best practice in 2019. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Mar;135:8–19.
233. Sampath S, Vora N, Zumsteg Z. Radiation Therapy for the Head and Neck Patient: Advances, Challenges, and Perspectives. *Cancer Treat Res.* 2018;174:145–62.
234. Thariat J, Bolle S, Demizu Y, Marcy PY, Hu Y, Santini J, et al. New techniques in radiation therapy for head and neck cancer: IMRT, CyberKnife, protons, and carbon ions. Improved effectiveness and safety? Impact on survival? *Anticancer Drugs.* 2011 Aug;22(7):596–606.
235. Nutting CM, Morden JP, Beasley M, Bhide S, Cook A, De Winton E, et al. Results of a multicentre randomised controlled trial of cochlear-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy in patients with parotid cancer (COSTAR; CRUK/08/004). *Eur J Cancer.* 2018;103:249–58.
236. Hosni A, Huang SH, Goldstein D, Xu W, Chan B, Hansen A, et al. Outcomes and prognostic factors for major salivary gland carcinoma following postoperative radiotherapy. *Oral Oncol.* 2016 Mar;54:75–80.
237. Schulz-Ertner D, Didingler B, Nikoghosyan A, Jäkel O, Zuna I, Wannemacher M, et al. Optimization of radiation therapy for locally advanced adenoid cystic carcinomas with infiltration of the skull base using photon intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and a carbon ion boost. *Strahlenther Onkol.* 2003 May;179(5):345–51.
238. Spratt DE, Salgado LR, Riaz N, Doran MG, Tam M, Wolden S, et al. Results of photon radiotherapy for unresectable salivary gland tumors: is neutron radiotherapy's local control superior? *Radiol Oncol.* 2014 Mar;48(1):56–61.
239. Karam SD, Rashid A, Snider JW, Wooster M, Bhatia S, Jay AK, et al. IMRT with Stereotactic Body Radiotherapy Boost for High Risk Malignant Salivary Gland Malignancies: A Case Series. *Front Oncol.* 2014;4:268.

240. Specht HM, Neff T, Reuschel W, Wagner FM, Kampfer S, Wilkens JJ, et al. Paving the Road for Modern Particle Therapy - What Can We Learn from the Experience Gained with Fast Neutron Therapy in Munich? *Front Oncol*. 2015;5:262.
241. Takagi M, Demizu Y, Hashimoto N, Mima M, Terashima K, Fujii O, et al. Treatment outcomes of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single-modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol*. 2014 Dec;113(3):364–70.
242. Jensen AD, Poulakis M, Nikoghosyan AV, Chaudhri N, Uhl M, Münter MW, et al. Re-irradiation of adenoid cystic carcinoma: analysis and evaluation of outcome in 52 consecutive patients treated with raster-scanned carbon ion therapy. *Radiother Oncol*. 2015 Feb;114(2):182–8.
243. Jensen AD, Nikoghosyan AV, Poulakis M, Höss A, Haberer T, Jäkel O, et al. Combined intensity-modulated radiotherapy plus raster-scanned carbon ion boost for advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck results in superior locoregional control and overall survival. *Cancer*. 2015 Sep 1;121(17):3001–9.
244. Koto M, Hasegawa A, Takagi R, Ikawa H, Naganawa K, Mizoe JE, et al. Definitive carbon-ion radiotherapy for locally advanced parotid gland carcinomas. *Head Neck*. 2017;39(4):724–9.
245. Morikawa T, Koto M, Hasegawa A, Takagi R, Fujikawa A, Tsuji H, et al. Radiation-induced Parotid Gland Atrophy in Patients with Head and Neck Cancer After Carbon-ion Radiotherapy. *Anticancer Res*. 2016;36(10):5403–7.
246. Larnaudie A, Marcy PY, Delaby N, Costes Martineau V, Troussier I, Bensadoun RJ, et al. Radiotherapy of salivary gland tumours. *Cancer Radiother*. 2022 Apr;26(1–2):213–20.
247. Chen AM, Garcia J, Granchi P, Bucci MK, Lee NY. Base of skull recurrences after treatment of salivary gland cancer with perineural invasion reduced by postoperative radiotherapy. *Clin Otolaryngol*. 2009 Dec;34(6):539–45.
248. Biau J, Dunet V, Lapeyre M, Simon C, Ozsahin M, Grégoire V, et al. Practical clinical guidelines for contouring the trigeminal nerve (V) and its branches in head and neck cancers. *Radiother Oncol*. 2019 Feb;131:192–201.
249. Armstrong K, Ward J, Hughes NM, Mihai A, Blayney A, Mascott C, et al. Guidelines for Clinical Target Volume Definition for Perineural Spread of Major Salivary Gland Cancers. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018;30(12):773–9.
250. Terhaard CHJ. Postoperative and Primary Radiotherapy for Salivary Gland Carcinomas: Indications, Techniques, and Results. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2007 Oct 1;69(2):S52–5.
251. Szewczyk M, Golusiński P, Pazdrowski J, Pieńkowski P, Golusiński WJ. Management of clinically negative neck in salivary gland cancers - elective neck dissection, irradiation, or surveillance? *Contemp Oncol (Pozn)*. 2019;23(3):169–73.
252. Koyfman SA, Ismaila N, Crook D, D’Cruz A, Rodriguez CP, Sher DJ, et al. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019 Jul 10;37(20):1753–74.

253. Shrime MG, Gullane PJ, Dawson L, Kim J, Gilbert RW, Irish JC, et al. The impact of adjuvant radiotherapy on survival in T1-2N1 squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Mar;136(3):225–8.
254. Feng Z, Xu QS, Qin LZ, Li H, Han Z. Predicting Radiotherapy Necessity in Tongue Cancer Using Lymph Node Yield. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017 May;75(5):1062–70.
255. Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2012 Sep;104(3):343–8.
256. Tyan K, Bae JE, Lorch J, Margalit DN, Tishler RB, Huynh MA, et al. Oligometastatic Adenoid Cystic Carcinoma: Correlating Tumor Burden and Time to Treatment With Outcomes. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics.* 2021 Nov;111(3):e415–6.
257. Even C, Baste N, Classe M. New approaches in salivary gland carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2019 May;31(3):169–74.
258. Licitra L, Marchini S, Spinazzè S, Rossi A, Rocca A, Grandi C, et al. Cisplatin in advanced salivary gland carcinoma. A phase II study of 25 patients. *Cancer.* 1991 Nov 1;68(9):1874–7.
259. Airoidi M, Bumma C, Bertetto O, Gabriele P, Succo G, Pedani F. Vinorelbine treatment of recurrent salivary gland carcinomas. *Bull Cancer.* 1998 Oct;85(10):892–4.
260. Airoidi M, Pedani F, Succo G, Gabriele AM, Ragona R, Marchionatti S, et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer.* 2001 Feb 1;91(3):541–7.
261. Mattox DE, Von Hoff DD, Balcerzak SP. Southwest Oncology Group study of mitoxantrone for treatment of patients with advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Invest New Drugs.* 1990 Feb;8(1):105–7.
262. Verweij J, de Mulder PH, de Graeff A, Vermorken JB, Wildiers J, Kerger J, et al. Phase II study on mitoxantrone in adenoid cystic carcinomas of the head and neck. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol.* 1996 Oct;7(8):867–9.
263. Vermorken JB, Verweij J, de Mulder PH, Cognetti F, Clavel M, Rodenhuis S, et al. Epirubicin in patients with advanced or recurrent adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a phase II study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol.* 1993 Nov;4(9):785–8.
264. van Herpen CML, Locati LD, Buter J, Thomas J, Bogaerts J, Lacombe D, et al. Phase II study on gemcitabine in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma of the head and neck (EORTC 24982). *Eur J Cancer.* 2008 Nov;44(17):2542–5.
265. Gilbert J, Li Y, Pinto HA, Jennings T, Kies MS, Silverman P, et al. Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck.* 2006 Mar;28(3):197–204.
266. Laurie SA, Ho AL, Fury MG, Sherman E, Pfister DG. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):815–24.

267. Kaplan MJ, Johns ME, Cantrell RW. Chemotherapy for salivary gland cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986 Sep;95(2):165–70.
268. Licitra L, Cavina R, Grandi C, Palma SD, Guzzo M, Demicheli R, et al. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. *Ann Oncol.* 1996 Aug;7(6):640–2.
269. Dreyfuss AI, Clark JR, Fallon BG, Posner MR, Norris CM, Miller D. Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin combination chemotherapy for advanced carcinomas of salivary gland origin. *Cancer.* 1987 Dec 15;60(12):2869–72.
270. Creagan ET, Woods JE, Rubin J, Schaid DJ. Cisplatin-based chemotherapy for neoplasms arising from salivary glands and contiguous structures in the head and neck. *Cancer.* 1988 Dec 1;62(11):2313–9.
271. Belani CP, Eisenberger MA, Gray WC. Preliminary experience with chemotherapy in advanced salivary gland neoplasms. *Med Pediatr Oncol.* 1988;16(3):197–202.
272. Alberts DS, Manning MR, Coulthard SW, Koopmann CF, Herman TS. Adriamycin/cis-platinum/cyclophosphamide combination chemotherapy for advanced carcinoma of the parotid gland. *Cancer.* 1981 Feb 15;47(4):645–8.
273. Tsukuda M, Kokatsu T, Ito K, Mochimatsu I, Kubota A, Sawaki S. Chemotherapy for recurrent adeno- and adenoidcystic carcinomas in the head and neck. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1993;119(12):756–8.
274. Dimery IW, Legha SS, Shirinian M, Hong WK. Fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide, and cisplatin combination chemotherapy in advanced or recurrent salivary gland carcinoma. *J Clin Oncol.* 1990 Jun;8(6):1056–62.
275. Airolidi M, Pedani F, Brando V, Gabriele P, Giordano C. Cisplatin, epirubicin and 5-fluorouracil combination chemotherapy for recurrent carcinoma of the salivary gland. *Tumori.* 1989 Jun 30;75(3):252–6.
276. Venook AP, Tseng A, Meyers FJ, Silverberg I, Boles R, Fu KK, et al. Cisplatin, doxorubicin, and 5-fluorouracil chemotherapy for salivary gland malignancies: a pilot study of the Northern California Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1987 Jun;5(6):951–5.
277. White JD, Junor EJ, McGarva J, McManners J, Holland IS. Adenocarcinoma of the salivary gland? A chemo-sensitive disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004 Apr;16(2):159–60.
278. Farhat F, Kattan J, Culine S, Bekradda M, Droz JP. [Efficacy of the combination of 5 fluorouracil, adriamycin and cisplatin (FAP protocol) in the treatment of metastatic cylindroma. Apropos of a case with review of the literature]. *Bull Cancer.* 1994 Jan;81(1):47–50.
279. Gedlicka C, Schüll B, Formanek M, Kornfehl J, Burian M, Knerer B, et al. Mitoxantrone and cisplatin in recurrent and/or metastatic salivary gland malignancies. *Anticancer Drugs.* 2002 Jun;13(5):491–5.
280. Hill ME, Constenla DO, A'Hern RP, Henk JM, Rhys-Evans P, Breach N, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil for symptom control in advanced salivary adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol.* 1997 Jul;33(4):275–8.

281. Laurie SA, Siu LL, Winkquist E, Maksymiuk A, Harnett EL, Walsh W, et al. A phase 2 study of platinum and gemcitabine in patients with advanced salivary gland cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *Cancer*. 2010 Jan 15;116(2):362–8.
282. Posner MR, Ervin TJ, Weichselbaum RR, Fabian RL, Miller D. Chemotherapy of advanced salivary gland neoplasms. *Cancer*. 1982 Dec 1;50(11):2261–4.
283. de Haan LD, De Mulder PH, Vermorken JB, Schornagel JH, Vermey A, Verweij J. Cisplatin-based chemotherapy in advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 1992 Aug;14(4):273–7.
284. Airolidi M, Fornari G, Pedani F, Marchionatti S, Gabriele P, Succo G, et al. Paclitaxel and carboplatin for recurrent salivary gland malignancies. *Anticancer Res*. 2000 Oct;20(5C):3781–3.
285. Schramm VL, Srodes C, Myers EN. Cisplatin therapy for adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol*. 1981 Dec;107(12):739–41.
286. Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L, Tran C, Baxi S, Katabi N, et al. Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019 Jun 20;37(18):1529–37.
287. Locati LD, Galbiati D, Calareso G, Alfieri S, Singer S, Cavaliere S, et al. Patients with adenoid cystic carcinomas of the salivary glands treated with lenvatinib: Activity and quality of life. *Cancer*. 2020 Jan 1;126(9):1888–94.
288. Chau NG, Hotte SJ, Chen EX, Chin SF, Turner S, Wang L, et al. A phase II study of sunitinib in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands: current progress and challenges in evaluating molecularly targeted agents in ACC. *Ann Oncol*. 2012 Jun;23(6):1562–70.
289. Kim Y, Lee SJ, Lee JY, Lee SH, Sun JM, Park K, et al. Clinical trial of nintedanib in patients with recurrent or metastatic salivary gland cancer of the head and neck: A multicenter phase 2 study (Korean Cancer Study Group HN14-01). *Cancer*. 2017 Jun 1;123(11):1958–64.
290. Locati LD, Perrone F, Cortelazzi B, Bergamini C, Bossi P, Civelli E, et al. A phase II study of sorafenib in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: Translational analyses and clinical impact. *Eur J Cancer*. 2016 Dec;69:158–65.
291. Thomson DJ, Silva P, Denton K, Bonington S, Mak SK, Swindell R, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced salivary adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2015 Feb;37(2):182–7.
292. Ho AL, Dunn L, Sherman EJ, Fury MG, Baxi SS, Chandramohan R, et al. A phase II study of axitinib (AG-013736) in patients with incurable adenoid cystic carcinoma. *Ann Oncol*. 2016 Oct;27(10):1902–8.
293. Laurie SA, Licitra L. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 10;24(17):2673–8.
294. Jakob JA, Kies MS, Glisson BS, Kupferman ME, Liu DD, Lee JJ, et al. Phase II study of gefitinib in patients with advanced salivary gland cancers. *Head Neck*. 2015 May;37(5):644–9.

295. Locati LD, Bossi P, Perrone F, Potepan P, Crippa F, Mariani L, et al. Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: A phase II study. *Oral Oncol.* 2009 Jul;45(7):574–8.
296. Hitre E, Budai B, Takácsi-Nagy Z, Rubovszky G, Tóth E, Remenár É, et al. Cetuximab and platinum-based chemoradio- or chemotherapy of patients with epidermal growth factor receptor expressing adenoid cystic carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer.* 2013 Sep 3;109(5):1117–22.
297. Agulnik M, Cohen EWE, Cohen RB, Chen EX, Vokes EE, Hotte SJ, et al. Phase II study of lapatinib in recurrent or metastatic epidermal growth factor receptor and/or erbB2 expressing adenoid cystic carcinoma and non adenoid cystic carcinoma malignant tumors of the salivary glands. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3978–84.
298. Guigay J, Fayette J, Even C, Cupissol D, Rolland F, Peyrade F, et al. PACSA: Phase II study of pazopanib in patients with progressive recurrent or metastatic (R/M) salivary gland carcinoma (SGC). *JCO.* 2016 May 20;34(15\_suppl):6086–6086.
299. Mino M, Pilch BZ, Faquin WC. Expression of KIT (CD117) in neoplasms of the head and neck: an ancillary marker for adenoid cystic carcinoma. *Mod Pathol.* 2003 Dec;16(12):1224–31.
300. Pfeffer MR, Talmi Y, Catane R, Symon Z, Yosepovitch A, Levitt M. A phase II study of Imatinib for advanced adenoid cystic carcinoma of head and neck salivary glands. *Oral Oncol.* 2007 Jan;43(1):33–6.
301. Wong SJ, Karrison T, Hayes DN, Kies MS, Cullen KJ, Tanvetyanon T, et al. Phase II trial of dasatinib for recurrent or metastatic c-KIT expressing adenoid cystic carcinoma and for nonadenoid cystic malignant salivary tumors. *Ann Oncol.* 2016 Feb;27(2):318–23.
302. Elkin AD, Jacobs CD. Tamoxifen for salivary gland adenoid cystic carcinoma: report of two cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008 Oct;134(10):1151–3.
303. Ruzich JC, Ciesla MC, Clark JI. Response to paclitaxel and carboplatin in metastatic salivary gland cancer: a case report. *Head Neck.* 2002 Apr;24(4):406–10.
304. Weed DT, Gomez-Fernandez C, Pacheco J, Ruiz J, Hamilton-Nelson K, Arnold DJ, et al. MUC4 and ERBB2 expression in major and minor salivary gland mucoepidermoid carcinoma. *Head Neck.* 2004 Apr;26(4):353–64.
305. Glisson B, Colevas AD, Haddad R, Krane J, El-Naggar A, Kies M, et al. HER2 expression in salivary gland carcinomas: dependence on histological subtype. *Clin Cancer Res.* 2004 Feb 1;10(3):944–6.
306. Jaehne M, Roeser K, Jaekel T, Schepers JD, Albert N, Löning T. Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma: a report of 50 cases. *Cancer.* 2005 Jun 15;103(12):2526–33.
307. Press MF, Pike MC, Hung G, Zhou JY, Ma Y, George J, et al. Amplification and overexpression of HER-2/neu in carcinomas of the salivary gland: correlation with poor prognosis. *Cancer Res.* 1994 Nov 1;54(21):5675–82.
308. Nabili V, Tan JW, Bhuta S, Sercarz JA, Head CS. Salivary duct carcinoma: a clinical and histologic review with implications for trastuzumab therapy. *Head Neck.* 2007 Oct;29(10):907–12.

309. Dori S, Vered M, David R, Buchner A. HER2/neu expression in adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin: an immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med*. 2002 Sep;31(8):463–7.
310. Li BT, Shen R, Offin M, Buonocore DJ, Myers ML, Venkatesh A, et al. Ado-trastuzumab emtansine in patients with *HER2* amplified salivary gland cancers (SGCs): Results from a phase II basket trial. *JCO*. 2019 May 20;37(15\_suppl):6001–6001.
311. Haddad R, Colevas AD, Krane JF, Cooper D, Glisson B, Amrein PC, et al. Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas. A phase II study. *Oral Oncol*. 2003 Oct;39(7):724–7.
312. Takahashi H, Tada Y, Saotome T, Akazawa K, Ojiri H, Fushimi C, et al. Phase II Trial of Trastuzumab and Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Salivary Duct Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019 Jan 10;37(2):125–34.
313. Prat A, Parera M, Reyes V, Peralta S, Cedrés S, Andreu J, et al. Successful treatment of pulmonary metastatic salivary ductal carcinoma with trastuzumab-based therapy. *Head Neck*. 2008 May;30(5):680–3.
314. Nashed M, Casasola RJ. Biological therapy of salivary duct carcinoma. *J Laryngol Otol*. 2009 Feb;123(2):250–2.
315. Kaidar-Person O, Billan S, Kuten A. Targeted therapy with trastuzumab for advanced salivary ductal carcinoma: case report and literature review. *Med Oncol*. 2012 Jun;29(2):704–6.
316. Limaye SA, Posner MR, Krane JF, Fonfria M, Lorch JH, Dillon DA, et al. Trastuzumab for the treatment of salivary duct carcinoma. *Oncologist*. 2013;18(3):294–300.
317. Jhaveri KL, Wang XV, Makker V, Luoh SW, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with *HER2*-amplified tumors excluding breast and gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol Q. *Ann Oncol*. 2019 Nov 1;30(11):1821–30.
318. Fushimi C, Tada Y, Takahashi H, Nagao T, Ojiri H, Masubuchi T, et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol*. 2018 Apr 1;29(4):979–84.
319. Boon E, van Boxtel W, Buter J, Baatenburg de Jong RJ, van Es RJJ, Bel M, et al. Androgen deprivation therapy for androgen receptor-positive advanced salivary duct carcinoma: A nationwide case series of 35 patients in The Netherlands. *Head Neck*. 2018 Mar;40(3):605–13.
320. van Boxtel W, Locati LD, van Engen-van Grunsven ACH, Bergamini C, Jonker MA, Fiets E, et al. Adjuvant androgen deprivation therapy for poor-risk, androgen receptor-positive salivary duct carcinoma. *Eur J Cancer*. 2019 Mar;110:62–70.
321. Locati LD, Cavalieri S, Bergamini C, Resteghini C, Colombo E, Calareso G, et al. Abiraterone Acetate in Patients With Castration-Resistant, Androgen Receptor-Expressing Salivary Gland Cancer: A Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4061–8.
322. Drlon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in *TRK* Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):731–9.

323. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):271–82.
324. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):531–40.
325. Coxon A, Rozenblum E, Park YS, Joshi N, Tsurutani J, Dennis PA, et al. Mect1-Maml2 fusion oncogene linked to the aberrant activation of cyclic AMP/CREB regulated genes. *Cancer Res.* 2005 Aug 15;65(16):7137–44.
326. Chen Z, Chen J, Gu Y, Hu C, Li JL, Lin S, et al. Aberrantly activated AREG-EGFR signaling is required for the growth and survival of CRTC1-MAML2 fusion-positive mucoepidermoid carcinoma cells. *Oncogene.* 2014 Jul 17;33(29):3869–77.
327. Cohen RB, Delord JP, Doi T, Piha-Paul SA, Liu SV, Gilbert J, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Salivary Gland Carcinoma: Findings of the Phase 1b KEYNOTE-028 Study. *Am J Clin Oncol.* 2018 Nov;41(11):1083–8.
328. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 1;38(1):1–10.
329. Fayette J, Even C, Digue L, Geoffrois L, Rolland F, Cupissol D, et al. NISCAHN: A phase II, multicenter nonrandomized trial aiming at evaluating nivolumab (N) in two cohorts of patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) salivary gland carcinoma of the head and neck (SGCHN), on behalf of the Unicancer Head & Neck Group. *JCO.* 2019 May 20;37(15\_suppl):6083–6083.
330. Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L, Fetten JV, Michel LS, Kriplani A, et al. A phase II trial cohort of nivolumab plus ipilimumab in patients (Pts) with recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma (R/M ACC). *JCO.* 2019 May 20;37(15\_suppl):6084–6084.
331. Burman B, Sherman EJ, Dunn L, Fetten JV, Michel LS, Morris LGT, et al. A phase II trial cohort of nivolumab plus ipilimumab in patients (Pts) with recurrent/metastatic salivary gland cancers (R/M SGCs). *JCO.* 2021 May 20;39(15\_suppl):6002–6002.
332. Hanna GJ, Guenette JP, Chau NG, Sayehli CM, Wilhelm C, Metcalf R, et al. Tipifarnib in recurrent, metastatic HRAS-mutant salivary gland cancer. *Cancer.* 2020 Sep 1;126(17):3972–81.
333. Haderlein M, Scherl C, Semrau S, Lettmaier S, Uter W, Neukam FW, et al. High-grade histology as predictor of early distant metastases and decreased disease-free survival in salivary gland cancer irrespective of tumor subtype. *Head Neck.* 2016 Apr;38 Suppl 1:E2041-2048.
334. de Ridder M, Balm AJM, Smeele LE, Wouters MWJM, van Dijk BAC. An epidemiological evaluation of salivary gland cancer in the Netherlands (1989-2010). *Cancer Epidemiol.* 2015 Feb;39(1):14–20.
335. Bjørndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Overgaard J, Johansen J, Kristensen CA, et al. Salivary gland carcinoma in Denmark 1990-2005: outcome and prognostic factors. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncol.* 2012 Feb;48(2):179–85.

336. Jang JY, Choi N, Ko YH, Chung MK, Son YI, Baek CH, et al. Treatment outcomes in metastatic and localized high-grade salivary gland cancer: high chance of cure with surgery and post-operative radiation in T1-2 N0 high-grade salivary gland cancer. *BMC Cancer*. 2018 Jun 20;18(1):672.
337. Bakst RL, Su W, Ozbek U, Knoll MA, Miles BA, Gupta V, et al. Adjuvant radiation for salivary gland malignancies is associated with improved survival: A National Cancer Database analysis. *Adv Radiat Oncol*. 2017 Jun;2(2):159–66.
338. Ferrell JK, Mace JC, Clayburgh D. Contemporary treatment patterns and outcomes of salivary gland carcinoma: a National Cancer Database review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Apr;276(4):1135–46.
339. Park GC, Roh JL, Cho KJ, Jin MH, Choi SH, Nam SY, et al. Incidence and risk factors of late recurrence in patients with salivary gland cancer. *Clin Otolaryngol*. 2017 Apr;42(2):416–24.
340. Chen AM, Garcia J, Granchi PJ, Johnson J, Eisele DW. Late recurrence from salivary gland cancer: when does “cure” mean cure? *Cancer*. 2008 Jan 15;112(2):340–4.