

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

Béatrix Barry¹, Gilles Dolivet², Florian Clatot³, Florence Huguet⁴, Cyril Abdeddaim⁷, Bertrand Baujat⁸, Nicolas Blanchard⁹, Gilles Calais¹⁰, Xavier Carrat¹¹, Anne Chatellier¹², Florence Coste¹³, Didier Cupissol¹⁴, Philippe Cuvelier¹⁵, Erwan De Monès Del Pujol¹⁶, Sophie Deneuve¹⁷, Olivier Duffas¹⁸, Agnès Dupret-Bories¹⁹, Caroline Even²⁰, Camille Evrard²¹, Diane Evrard¹, Sandrine Faivre²², Nicolas Fakhry²³, Renaud Garrel²⁴, Philippe Gorphe²⁵, Thierry Houliat²⁶, Marie-Christine Kaminsky²⁷, Lorraine Krebs²⁸, Michel Lapeyre²⁹, Pierre Lindas³⁰, Olivier Malard³¹, Haitham Mirghani³², Michel Mondina³³, Sylvain Morinière³⁴, François Mouawad³⁵, Julia Pestre-Munier³⁶, Nathalie Pham Dang³⁷, Annabelle Picard³⁸, Lionel Ramin³⁹, Sophie Renard²⁷, Didier Salvan⁴⁰, Antoine Schernberg⁴¹, Christian Sire⁴², Juliette Thariat⁴³, Julie Vanbockstael⁴⁴, Dan Vo Tan⁴⁵, Thomas Wojcik⁴⁶, Isabelle Klein⁵, Véronique Block⁵, Lorraine Baumann-Bouscaud⁵, Dominique De Raucourt⁶

Reçu le 3 juillet 2023

Accepté le 31 décembre 2023

Disponible sur internet le :

1. AP-HP, hôpital Bichat-Claude-Bernard, ORL et CCF, Paris (75), France
2. Institut de cancérologie de Lorraine, ORL et CCF, Nancy (54), France
3. Centre Henri-Becquerel, Rouen (76), France
4. AP-HP, hôpital Tenon, Paris (75), France
5. Dispositif Spécifique Régional du Cancer Grand Est - NEON, Nancy (54), France
6. Centre François-Baclesse, ORL et CCF, Caen (14), France
7. Centre Oscar-Lambret, Lille, France
8. AP-HP, hôpital Tenon, ORL et CCF, Paris, France
9. Groupe médical Les Dentellières, Valenciennes, France
10. CHU de Tours, Tours, France
11. Bordeaux, France
12. CHU de Caen, CMF, Caen, France
13. CHU de Poitiers, Poitiers, France
14. Institut du cancer, Montpellier, France
15. Centre hospitalier Oloron, ORL et CCF, Oloron-Sainte-Marie, France
16. CHU de Bordeaux, ORL et CCF, Bordeaux, France
17. CHU de Rouen, ORL et CCF, Rouen, France
18. Centre hospitalier de Libourne, ORL et CMF, Libourne, France
19. Oncopole de Toulouse, ORL et CCF, Toulouse, France
20. Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France
21. CHU de Poitiers, Poitiers, France
22. Hôpital Saint-Louis, Paris (75), France
23. Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, ORL et CCF, Marseille, France
24. CHU de Montpellier, ORL et CCF, Montpellier, France
25. Institut Gustave-Roussy, ORL et CCF, Villejuif, France
26. Clinique Saint-Augustin, Bordeaux, France
27. Institut de cancérologie de Lorraine, Nancy, France
28. Centre Icône, Reims-Bezannes, France
29. Centre Jean-Perrin, Clermont-Ferrand, France
30. Groupe UNEOS, ORL et CCF, Metz, France
31. CHU de Nantes, ORL et CCF, Nantes, France
32. AP-HP, HEGP, ORL et CCF, Paris, France
33. ORL, Pau, France
34. CHU de Tours, ORL et CCF, Tours, France

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

35. CHU de Lille, ORL et CCF, Lille, France
36. CHU de Limoges, Limoges, France
37. CHU de Clermont-Ferrand, CMF, Clermont-Ferrand, France
38. Centre hospitalier de Périgueux, ORL et CCF, Périgueux, France
39. CHU de Limoges, ORL et CCF, Limoges, France
40. Centre hospitalier Sud Francilien, ORL et CCF, Corbeil-Essonnes, France
41. Centre de cancérologie de la Porte de Saint-Cloud, Paris, France
42. Lorient, France
43. Centre François-Baclesse, Caen, France
44. Institut de cancérologie de l'Ouest, Angers, France
45. CHU d'Orléans, ORL, Orléans, France
46. Centre Oscar-Lambert, CMF, Lille, France

Correspondance :

Gilles Dolivet, Institut de cancérologie de Lorraine, Nancy (54), France.
g.dolivet@nancy.unicancer.fr

Mots clés

Carcinomes épidermoïdes
des voies aérodigestives
supérieures
Revue de la littérature
Traitements
Recommandations
Facteurs pronostics
Chirurgie
Radiothérapie
Traitements médicaux
Soins de support

■ Résumé

Objectifs > La prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures est une spécialité complexe. Il est indispensable de proposer une actualisation pour instaurer une prise en charge optimale. À l'initiative de l'INCa et sous l'égide de la SFORL, le comité scientifique, piloté par le professeur Béatrix Barry, le docteur Gilles Dolivet et le docteur Dominique De Raucourt, a décidé d'élaborer un référentiel visant à définir de façon scientifique et consensuelle les principes généraux des traitements des cancers des voies aérodigestives supérieures applicables à toutes les sous-localisations.

Méthodologie > Pour élaborer ce référentiel, une équipe pluridisciplinaire de praticiens a été constituée. Une analyse systématique de la littérature a été réalisée pour produire des recommandations classées par grades, conformément aux normes de la Haute Autorité de santé (HAS).

Résultats > La gradation des recommandations selon les normes de la HAS a permis d'établir la référence en matière de prise en charge des patients, en fonction de plusieurs critères. Dans ce référentiel, les patients bénéficient d'une prise en charge différenciée en fonction des facteurs pronostiques qu'ils présentent (âge, comorbidités, statut TNM, statut HPV, etc.), des conditions de réalisation et des critères de qualité de la chirurgie indiquée (opérabilité, résecabilité, qualité des marges, mutilation, chirurgie de rattrapage), ainsi que des critères de qualité de la radiothérapie (volume cible, délai de mise en œuvre...). La place des traitements médicaux et postopératoires a également été évaluée en fonction de critères précis. Enfin, les soins de support doivent être organisés dès le début et tout au long du parcours de soins des patients.

Conclusion > L'ensemble des données recueillies a permis d'élaborer un référentiel complet visant à harmoniser les pratiques au niveau national, à faciliter la prise de décision en réunion de concertation pluridisciplinaire, à promouvoir l'égalité des pratiques et, enfin, à mettre disposition un état de l'art et des pratiques de références pour évaluer la qualité des soins. Ce nouveau référentiel a pour vocation d'être mis à jour tous les cinq ans afin de refléter au mieux les dernières avancées dans le domaine.

Keywords

Squamous cell carcinomas
of the upper aerodigestive
tract
Literature review
Treatments
Recommendations
Prognostic factors
Surgery

■ Summary

French national standard for the treatment of squamous cell carcinoma of upper aerodigestive tract – General principles of treatment

Objectives > The management of upper aerodigestive tract cancers is a complex specialty. It is essential to provide an update to establish optimal care. At the initiative of the INCa and under the auspices of the SFORL, the scientific committee, led by Professor Béatrix Barry, Dr. Gilles Dolivet, and Dr. Dominique De Raucourt, decided to develop a reference framework aimed at defining, in

Radiotherapy
Medical treatments
Supportive care

a scientific and consensus-based manner, the general principles of treatment for upper aerodigestive tract cancers applicable to all sub-locations.

Methodology > To develop this framework, a multidisciplinary team of practitioners was formed. A systematic analysis of the literature was conducted to produce recommendations classified by grades, in accordance with the standards of the French National Authority for Health (HAS).

Results > The grading of recommendations according to HAS standards has allowed the establishment of a reference for patient care based on several criteria. In this framework, patients benefit from differentiated care based on prognostic factors they present (age, comorbidities, TNM status, HPV status, etc.), conditions of implementation, and quality criteria for indicated surgery (operability, resectability, margin quality, mutilation, salvage surgery), as well as quality criteria for radiotherapy (target volume, implementation time, etc.). The role of medical and postoperative treatments was also evaluated based on specific criteria. Finally, supportive care must be organized from the beginning and throughout the patients' care journey.

Conclusion > All collected data have led to the development of a comprehensive framework aimed at harmonizing practices nationally, facilitating decision-making in multidisciplinary consultation meetings, promoting equality in practices, and providing a state-of-the-art and reference practices for assessing the quality of care. This new framework is intended to be updated every 5 years to best reflect the latest advances in the field.

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

L'établissement titulaire de l'autorisation dispose d'une organisation qui assure à chaque patient la mise en œuvre de traitements conformes aux recommandations ou référentiels de bonne pratique clinique définie par l'Institut national du cancer, la Haute Autorité de Santé, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, l'Agence de la biomédecine ou à défaut, conformes à des recommandations faisant l'objet d'un consensus des sociétés savantes. De nombreux standards ont été publiés [1-3].

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

Introduction

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) sont, dans leur très grande majorité, des carcinomes épidermoïdes qui ont des localisations multiples avec une prise en charge qui n'est pas univoque.

Le traitement de ces cancers repose sur la chirurgie et/ou la radiothérapie et/ou les traitements médicaux (chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie). Des études cliniques ont permis de mieux cerner l'efficacité des différentes approches thérapeutiques.

La décision du traitement d'un cancer des VADS :

- est complexe ;
- repose sur des critères objectifs et scientifiques ;

- doit être confirmée en réunion de concertation pluridisciplinaire, par des spécialistes pratiquant régulièrement en cancérologie, et en particulier par des chirurgiens entraînés ;
- prend en compte le caractère mutilant d'un éventuel traitement chirurgical.

Le choix du traitement fait intervenir de nombreux facteurs :

- le site et la taille de la tumeur ;
- les caractéristiques du patient (âge, terrain, comorbidités) ;
- et des caractéristiques histopathologiques (papillomavirus, différenciation, expression de PD-L1, CPS).

Mais il peut dépendre aussi :

- des traitements antérieurs reçus ;
- des séquelles liées aux traitements antérieurs ;
- et du délai de la rechute, le cas échéant.

L'état nutritionnel est un important facteur pronostique. La perte de poids pré- et per-thérapeutique est corrélée à une diminution de la survie, même si cette perte pondérale est corrélée au stade de la maladie et au type de traitement et notamment, à la radiothérapie [4] (niveau de preuve 4). Une hypoalbuminémie augmente le risque d'infection postopératoire [5] (niveau de preuve 4). La malnutrition affecte significativement la qualité de vie pendant la radiothérapie [6] (niveau de preuve 4) et à distance de la fin du traitement [7] (niveau de preuve 4).

Enfin, la fréquence de l'intoxication alcool-tabagique dans les carcinomes des voies aérodigestives supérieures et le risque significatif de localisation synchrone, notamment de l'œsophage, imposent une exploration systématique par endoscopie œsophagienne au cours du bilan pré-thérapeutique.

L'état général du patient est très important car il influence souvent les décisions thérapeutiques (un statut OMS à 2 est plus péjoratif sur la survie qu'un statut OMS à 0 ou 1). Pour les

patients de plus de 75 ans, dépister la fragilité est un impératif majeur pour que l'évaluation gériatrique personnalisée et les propositions des gériatres guidées par l'évaluation gériatrique personnalisée puissent être mises en œuvre parallèlement à la prise en soins oncologique.

Classification TNM

Cf. *tableau I*.

Facteurs pronostiques

Critères nutritionnels

L'état nutritionnel d'un patient et sa dynamique sont un facteur de risque important à prendre en compte dans la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer des voies aérodigestives

supérieures. La dénutrition est une complication fréquente, qui nécessite une évaluation au début de la prise en charge.

Critères biologiques sanguins

Le ratio entre le nombre de plaquettes sanguines et le nombre de lymphocytes (PLR) semblerait corrélé à la survie, un ratio supérieur à 130–150 étant de moins bon pronostic. Cependant, les études sont rétrospectives et portent sur de petits effectifs assez hétérogènes [8] ; [9] (niveau de preuve 4).

Une CRP élevée en préopératoire est également un facteur identifié comme influençant défavorablement la survie. Cependant, l'élévation de la CRP est corrélée à la taille tumorale, et pourrait donc n'être qu'un marqueur indirect [10] (niveau de preuve 4). Certains auteurs proposent des scores biologiques

TABLEAU I
Classification TNM

Hors tumeurs liées à HPV			
pNx	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués		
pN0	Pas de métastase ganglionnaire régionale		
pN1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral, < 3 cm dans sa plus grande dimension avec extension extranodale ou > 3 cm et < 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extranodale		
pN2			
pN2a	Métastase dans plusieurs ganglions lymphatiques homolatéraux, aucun ne dépassant 6 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire		
pN2b	Métastase dans plusieurs ganglions lymphatiques homolatéraux, aucun ne dépassant 6 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire		
pN2c	Métastase dans les ganglions lymphatiques bilatéraux ou controlatéraux, aucun de plus de 6 cm dans la plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire		
pN3a	Métastase dans un ganglion lymphatique de plus de 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension ganglionnaire		
pN3b	Métastase dans un ganglion lymphatique de plus de 3 cm de plus grande dimension avec extension extraganglionnaire ou, multiples ganglions lymphatiques ipsilatéraux, ou tout ganglion controlatéral ou bilatéral avec extension extraganglionnaire		
Stades			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N0	M0
IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	Tout T	N3	M0
	T4b	Tout N	M0
IVC	Tout T	Tout N	M1

associant à la CRP, l'albuminémie [11] (niveau de preuve 4), ou l'hémoglobinémie et le nombre de globules blancs [12] (niveau de preuve 4).

Critères histologiques et immunohistochimiques

Il n'y a actuellement pas de biomarqueurs ayant une valeur pronostique pour les cancers des VADS. Plusieurs éléments ont une valeur dans l'analyse histologique des tumeurs des VADS. La présence ou non d'embolies vasculaires doit également être précisée. Le Ki67 est un facteur pronostique, un index de prolifération élevé étant de mauvais pronostic mais prédictif de radiosensibilité [13] ; [14] (niveau de preuve 4). La présence d'engainements périnerveux est un facteur pronostique important qui est corrélé à une diminution de la survie globale et à la survenue de récidives régionales [15,16] (niveau de preuve 4) mais aussi locales [17] (niveau de preuve 4).

La qualité de la chirurgie peut être évaluée par les limites d'exérèse et le nombre de ganglions prélevés. Pour prendre une décision sur la nécessité et les modalités d'un traitement postopératoire, il est important d'avoir une analyse histologique de qualité, précisant le nombre de ganglions et pour les ganglions envahis, leur localisation précise et l'existence d'une rupture capsulaire, et pour la tumeur : les limites d'exérèse et les caractéristiques histologiques précises (l'envahissement périnerveux, embolie lymphatique et vasculaire, rupture capsulaire, index de prolifération, *budding*) [18] (niveau de preuve 2) [19] (niveau de preuve 4) [20] (niveau de preuve 4).

Les limites de résection positives dans les tumeurs T1 entraînaient une diminution significative de la survie spécifique à cinq ans mais n'influençaient pas le contrôle locorégional ni à distance dans une étude rétrospective de 121 patients [21] (niveau de preuve 4). Dans une étude portant sur une base de données de 6830 patients aux stades I et II, les limites de résection influençaient significativement et de façon indépendante la survie globale [22] (niveau de preuve 4).

Les cancers HPV+

L'infection par le papillomavirus humain (HPV) est responsable de nombreux carcinomes épidermoïdes oropharyngés. Les cancers associés au HPV ont modifié l'épidémiologie de ces cancers. Ces tumeurs définissent un sous-ensemble distinct de patients qui présentent fréquemment une extension ganglionnaire mais ont un meilleur pronostic par rapport aux cancers de l'oropharynx HPV négatifs, provoqués par le tabac.

Un système de classification révisé a été établi en janvier 2018 pour les cancers oropharyngés liés au HPV dans le manuel de classification de la huitième édition de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) [23]. Ce nouveau système recatégorise un grand nombre de patients précédemment classés en stade IVA en stade I, II ou III avec une meilleure précision pronostique.

En cas d'intoxication tabagique associée (supérieure à 10 PA), c'est la classification non HPV qui s'applique.

Actuellement, cependant, l'approche de ces patients en dehors du cadre d'un essai clinique est la même que pour les patients atteints d'un cancer oropharyngé non associé au HPV.

Autres marqueurs

La littérature est très fournie sur un grand nombre de biomarqueurs, corrélés au pronostic des cancers des VADS, au premier rang desquels la surexpression et la mutation génétique de la protéine p53 [24] ; [25] (niveau de preuve 4). Cependant, aucun essai clinique n'a utilisé à ce jour ces facteurs pronostiques, qui restent donc largement du domaine de la recherche [26] (niveau de preuve 4).

Le statut PDL-1 dont le dosage est pertinent dans l'optique d'un traitement par immunothérapie [27] (niveau de preuve 4) paraît surexprimé chez les non-fumeurs non-buveurs [28] (niveau de preuve 4).

Le niveau d'expression de PD-L1 en immunohistochimie est un des critères prédictifs potentiels de la réponse à l'immunothérapie. Le CPS est le pourcentage de cellules tumorales et de cellules immunitaires exprimant le PD-L1 par rapport au nombre total de cellules tumorales. Toutefois, le statut PDL-1 ne représente pas un facteur pronostique des cancers des VADS [29] (niveau de preuve 2). En effet, dans l'étude de Hong *et al.* analysant 99 patients atteints d'un cancer des amygdales par immunohistochimie, le statut PDL-1 était un facteur pronostique positif significatif pour la survie globale par analyse univariée ($p = 0,019$), bien que cela n'ait pas été maintenu dans une analyse multivariée [30] (niveau de preuve 4). Pour Solomon *et al.*, une expression élevée de PDL-1 dans les cellules immunitaires intratumorales était significativement associée à une amélioration de la survie globale dans une cohorte de 190 patients atteints de cancers de l'oropharynx liés à l'HPV (HR = 0,37 ; IC95 % [0,15–0,93] ; $p = 0,023$) [31] (niveau de preuve 4). À l'opposé, Kim *et al.* ont rapporté que l'expression de PDL-1 n'affectait pas la survie globale chez 133 patients présentant un cancer de l'oropharynx dans des analyses univariées et multivariées [32] (niveau de preuve 2).

Le ratio ganglionnaire (*lymph node ratio* ou LNR), qui est le rapport du nombre de ganglions positifs sur le nombre de ganglions prélevés, était prédictif d'échec régional et à distance et de diminution de la survie globale avec une valeur médiane du LNR observée dans une série de 914 patients à 6 % [33] (niveau de preuve 4). Un bénéfice de la radiothérapie postopératoire n'était observé que pour des LNR > 12,5 % dans une série de 3091 cas [34] (niveau de preuve 4). Cependant, le LNR ne devrait pas être utilisé comme outil pronostique en cas d'atteinte ganglionnaire controlatérale ou en cas de volumineux conglomérat ganglionnaire [35] (niveau de preuve 4).

Recommandations de fin de chapitre

Il est impératif de faire une évaluation et un suivi de l'état nutritionnel du patient (grade A).

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

Il n'y a pas de marqueurs biologiques permettant l'évaluation de la gravité des cancers des VADS (grade A).

La connaissance du statut HPV et des antécédents tabagiques est essentielle pour la décision thérapeutique des cancers de l'oropharynx (grade A).

L'analyse histologique est un élément qui va être décisif pour décider de la nécessité et des modalités d'un traitement complémentaire après un geste chirurgical (grade A).

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

[36–49] (niveau de preuve 4) ; [50] (niveau de preuve 3) ; [51].

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

Les soins de support débutent dès la prise en charge initiale du patient.

Objectif des soins de support

L'objectif des soins de support est de minimiser et de compenser ces effets de la manière la plus précoce possible comme l'ont bien conceptualisé les spécialistes de ce domaine qui œuvrent depuis plusieurs années au sein de l'Association française des soins oncologiques de support (AFSOS). Les évolutions thérapeutiques et la chronicisation du cancer ont mis en lumière la nécessité de développer un accompagnement global du patient et d'adapter les organisations existantes afin de proposer aux patients une prise en charge adaptée et de qualité.

La fréquente gravité de la maladie, les comorbidités et les facteurs psychosociaux multiples habituellement retrouvés nécessitent une systématisation de la prise en charge. Toutes les récentes publications tendent à prouver que la prise en charge de ces pathologies est optimisée par la mise en place d'équipes multidisciplinaires intégrées qui améliorent la survie et les résultats fonctionnels. Il est, de même, reconnu que cette

optimisation doit aussi être associée à la mise en place d'un parcours de soin coordonné qui permet d'améliorer les résultats à long terme grâce à une action sur l'efficacité des soins, tout en réduisant les durées d'hospitalisation et en optimisant les aspects médicoéconomiques.

L'organisation optimale de la prise en charge par une équipe multidisciplinaire nécessite une prise en charge globale au sein d'un ou de plusieurs établissements prodiguant l'ensemble des soins médicaux (chirurgie, radiothérapie, médecine oncologique) ainsi que les soins de support adaptés (soins infirmiers, orthophonie, diététique, services sociaux, kinésithérapie, addictologie, odontologie, support psychologique), l'évaluation initiale et tout du long de la prise en charge permet la mise en place très rapide de soins initiaux compensant la dénutrition (sonde nasogastrique et gastrostomie) et préservant l'intégrité de la dentition (gouttière de fluoration). De même, une évaluation sociale initiale permettra d'intervenir pour permettre au patient de suivre son traitement dans les meilleures conditions (logement, aide sociale...). Cette organisation est, dans le meilleur des cas, centralisée par un infirmier coordonnateur de parcours (IDEC). Le concept de médecine intégrative prend aussi actuellement peu à peu sa place en proposant, en complément, des thérapies non spécifiques qui doivent être envisagées ou proposées en dépassant l'image traditionnellement attachée aux patients souffrant de telles pathologies (activité physique adaptée, musicothérapie, oncoséxiologie, oncogériatrie (avec score G8 systématique passé 75 ans), la liste n'étant pas limitative).

Certaines actions doivent être anticipées dès le début de la prise en charge des patients, notamment la désignation de la personne de confiance, l'identification de la fragilité sociale et de l'isolement, qui doivent faire envisager des séjours et hébergements spécifiques (SSR, HAD, centre de rééducation spécialisés) ainsi que la rencontre avec les représentants d'associations de patients.

Un partage d'information quant à la gravité de la maladie et les conséquences des traitements permet d'anticiper des soins très spécifiques (rééducation après laryngectomie) ou la prise en charge par une équipe de soins de support, et si nécessaire de soins palliatifs. Les publications les plus récentes plaident pour une prise en charge des patients avant même le début des traitements spécifiques et longtemps après (plan personnalisé après cancer). La mise en place d'une coordination de ces moyens lourds mis en œuvre est primordiale car elle vient se surajouter aux différentes organisations des services de soins spécifiques qui concourent à la mise en œuvre de toutes les thérapeutiques dont elle ne doit pas entraver l'efficacité.

La mise en œuvre coordonnée, des différents moyens sus-cités, très précocement dans la prise en charge des tumeurs des VADS, a pour objectif d'éviter une dégradation supplémentaire de l'état de santé des patients en luttant contre les troubles fonctionnels initiaux et induits (déglutition, phonation), la

dénutrition et la dégradation de l'état général ainsi que les difficultés psychosociales très fréquemment observées qui peuvent aussi dégrader la qualité de prise en charge. L'évaluation du score G8 est nécessaire au-delà de 75 ans et peut conduire à un avis oncogériatrique.

Dans les situations curatives

Une évaluation systématique des besoins en soins de support est effectuée dans le cadre de l'entrée du patient dans le parcours de soin en corrélant les données médicales et celles recueillies par l'IDEC. En fonction des besoins identifiés, différents intervenants seront sollicités pour la mise en œuvre immédiate d'un plan d'action allant du bilan odontologique à l'intervention d'un psychologue et d'une évaluation sociale à la mise en place d'une éducation thérapeutique.

Ces actions seront suivies tout au long du parcours de soin, généralement coordonnées par un IDEC et seront poursuivies voire réévaluées tant que durera le plan personnalisé après cancer.

Les radiothérapies cervicofaciales impliquent obligatoirement une prise en charge odontologique spécialisée avec une mise en état de la cavité buccale et conservation ou non. Il faudra également réaliser une gouttière de fluoruration pour les dents restantes.

Dans les situations palliatives d'emblée

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

Recommandations de fin de chapitre

La prise en charge d'un patient atteint d'une tumeur des VADS doit se faire dans le cadre d'un parcours offrant l'accès à l'ensemble des soins de support nécessaires dans ce type de pathologie (accord d'experts).

Les soins de support doivent être envisagés dès la première consultation (accord d'experts).

La coordination optimale des soins de support est assurée par un (e) IDEC (accord d'experts).

Situations anatomiques et cliniques

Ce travail de rédaction de référentiel s'est décliné sous forme de neuf chapitres couvrant l'ensemble des prises en charge des carcinomes des voies aérodigestives supérieures, en fonction des situations anatomiques ou des situations cliniques.

Ces chapitres sont :

- [carcinome du nasopharynx](#) ;
- [carcinomes épidermoïdes des lèvres](#) ;
- [cavité buccale](#) ;
- [carcinome épidermoïde de l'oropharynx](#) ;
- [carcinome épidermoïde de l'hypopharynx et de la paroi postérieure du pharynx](#) ;

- [carcinome épidermoïde du larynx](#) ;
- [adénopathies métastatiques de carcinome épidermoïde sans porte d'entrée](#) ;
- [carcinomes non résecables ou patients inopérables](#) ;
- [carcinomes métastatiques](#) ;
- [glossaire](#).

Traitement chirurgical

Cf. [figure 1](#).

Critères d'opérabilité

L'opérabilité est définie par des critères propres au patient regroupant l'état nutritionnel, l'âge, l'état général et les comorbidités. Les comorbidités du patient ainsi que les résultats fonctionnels attendus en postopératoire définissent la notion d'opérabilité qui complète celle de résecabilité. L'évaluation de l'opérabilité repose sur le bilan anesthésique préopératoire, le bilan nutritionnel et une consultation d'oncogériatrie pour les patients de plus de 75 ans. Cette notion d'opérabilité est peu abordée dans la littérature. Elle est très subjective et dépend en grande partie du type de la structure hospitalière qui va prendre en charge le patient.

En effet, des arguments solides sont nécessaires pour proposer d'emblée une intervention mutilante (exemple : glossectomie totale) ou une intervention qui fait prendre le risque de séquelles esthétiques ou fonctionnelles importantes [52] (accord d'experts).

La généralisation des lambeaux libres permet de limiter les séquelles esthétiques et fonctionnelles des larges exérèses, notamment des tumeurs avancées de la cavité buccale et de l'oropharynx. Il est cependant impératif, avant de proposer l'exérèse d'une tumeur volumineuse ou imposant des sacrifices nerveux (le nerf vague et/ou les deux nerfs hypoglosses), de se poser la question des séquelles fonctionnelles (troubles de la déglutition, fausses routes).

Critères de résecabilité

Résecabilité

Une tumeur est dite résecable si elle peut être traitée ou enlevée au moyen de la chirurgie. La résecabilité d'une tumeur pose problème s'il y a une atteinte de structures nobles mettant en jeu le pronostic vital du patient ou empêchant une exérèse carcinologiquement satisfaisante. La définition de la résecabilité est variable selon les équipes.

Des tumeurs avec une extension locale importante et/ou une atteinte ganglionnaire sont considérées comme non résecables quand la chirurgie ne peut assurer un taux de guérison élevé et nécessiterait une résection inacceptable pour le chirurgien ou le patient [53] (niveau de preuve 4). La non-résecabilité recouvre donc à la fois l'impossibilité de technique de résection R0 et également, le risque fonctionnel jugé inacceptable au regard du pronostic oncologique attendu.

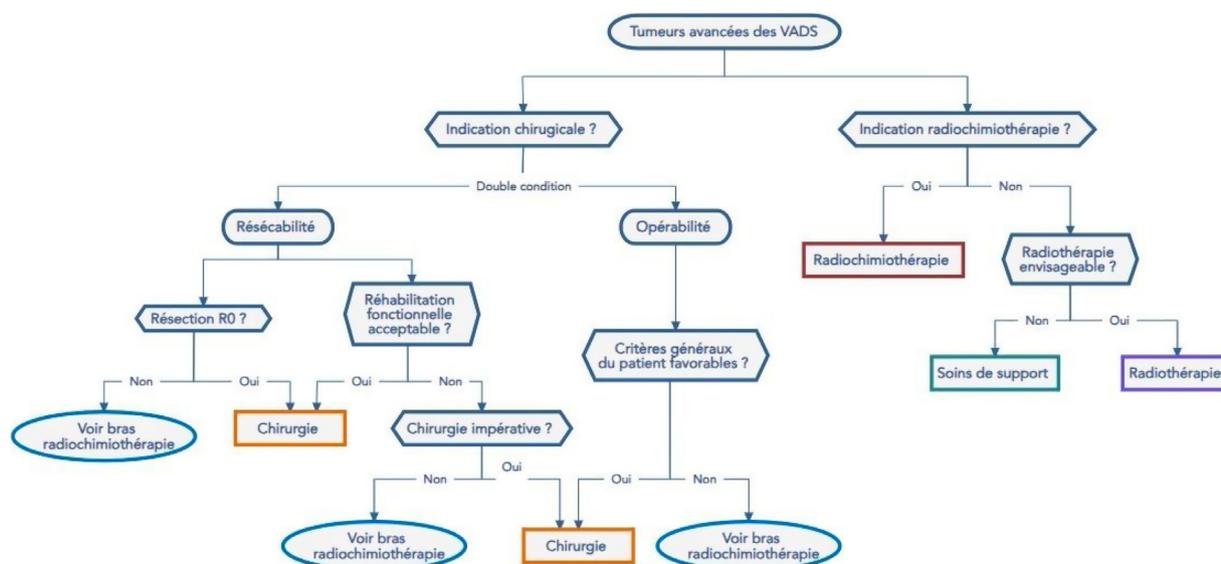


FIGURE 1
Arbre décisionnel « Décision du traitement »

Bien que les critères de non résécabilité soient largement débattus, le stade IVb, tel que défini par le manuel de stadification du comité mixte américain sur le cancer (AJCC, huitième édition), est le critère le plus clair et le plus accepté pour la non-résécabilité [54,55] (niveau de preuve 2).

Non résécabilité

Classiquement, une tumeur est jugée non résécable lorsqu'il y a un envahissement par la tumeur ou les ganglions [56] (niveau de preuve 2) :

- du plan pré-vertébral ;
- de la base du crâne ;
- des muscles scalènes.

L'exérèse chirurgicale peut poser un problème lorsqu'il y a :

- envahissement massif de la fosse infra-temporale (espace masticateur), avec un trismus serré (envahissement massif des muscles ptérygoidiens médial et latéral, de l'apophyse ptérygoïde) ;
- envahissement de la région temporale ;
- envahissement vers le cavum et la base du crâne [54,55] (niveau de preuve 2), [57-59] ;
- envahissement du médiastin [58] (niveau de preuve 2) ou dans la trachée ;
- atteinte cutanée étendue avec nodules de perméation ;
- envahissement de la carotide interne ou commune [60-62] ; [58] (niveau de preuve 2) ;
- envahissement du fascia pré-vertébral [61] ; [55] (niveau de preuve 2) ;

- envahissement du plexus brachial [61] (niveau de preuve 2) ; [58] (niveau de preuve 4).

Pour tous ces patients, un bilan exhaustif avec une imagerie incluant une IRM et une TEP-TDM est nécessaire. Une décision multidisciplinaire doit être prise en tenant compte des bénéfices et des risques attendus.

Certaines équipes rapportent des succès après sacrifice de la carotide interne ou primitive (avec ou sans reconstruction) sur des petites séries de patients sélectionnés [63] (niveau de preuve 4). L'envahissement de la carotide interne ou primitive reste un facteur de très mauvais pronostic carcinologique et la chirurgie de ces patients est très à risque et doit donc être décidée au cas par cas en tenant compte :

- des risques des sacrifices nerveux associés du pronostic ;
- et des séquelles attendues.

La survenue de métastases à distance est fréquente (jusqu'à 40 %) dans cette population [64] (niveau de preuve 4) et impacte le gain en termes de survie. Il semble néanmoins que la chirurgie en situation de rattrapage sur des cas sélectionnés apporte un gain de survie (40 % versus 14 % sur une série rétrospective) [65] (niveau de preuve 4).

Il n'existe pas de niveau de preuve scientifique suffisant pour autoriser une chirurgie d'exérèse limitée au reliquat tumoral après une chimiothérapie. Cette attitude est proposée par certaines équipes et repose sur des études rétrospectives [66,67] (niveau de preuve 4). La chirurgie, si elle est retenue, doit reprendre les marges de la tumeur initiale (accord d'experts) et être effectuée dans un centre de recours. Elle permet, dans

certain cas sélectionnés, d'obtenir un contrôle local voir une rémission complète de longue durée.

Critères communs à toutes les localisations

Qualité des marges

Une tumeur est jugée non résécable si le chirurgien oncologue expérimenté, exerçant dans un établissement autorisé, estime ne pas pouvoir réaliser une exérèse sur le T et/ou le N en étant R0 [57,59], [68] (niveau de preuve 2).

Le « debulking » (réduction tumorale) ne doit être envisagé que pour une désobstruction des voies respiratoires et ne doit jamais être un préalable à une radiochimiothérapie à visée curative [56] (niveau de preuve 2).

Mutilation et handicap fonctionnel

La notion de mutilation est définie par le handicap attendu après une exérèse et sa reconstruction. Ce handicap est estimé par le chirurgien et la décision est prise avec le patient.

La mutilation est souvent jugée inacceptable dans l'indication de glossectomie totale [62] (niveau de preuve 2), et d'exérèse large du voile.

Seule la laryngectomie totale pour cancer de l'endo-larynx est d'emblée acceptable au regard du pronostic favorable de la résection oncologique et des suites fonctionnelles bien connues [55,68,69], [70] (niveau de preuve 2).

La question d'une prise en charge (chimiothérapie et/ou radiothérapie) est discutée lorsque la chirurgie grève lourdement la qualité de vie ultérieure, quand la probabilité pour que le patient soit décanulé et/ou puisse reprendre une alimentation par voie orale est faible au regard d'un pronostic oncologique souvent réservé dans les stades avancés [70] (niveau de preuve 2).

Modification de la résécabilité par un traitement néo-adjuvant

La résécabilité n'est pas modifiée par les résultats macroscopiques obtenus par un traitement néo-adjuvant de type chimiothérapie, radiothérapie ou les deux.

En cas de chirurgie secondaire, la chirurgie doit concerner le stade initial de la maladie et non son résidu, sauf exceptions (Cf. chirurgie du résidu post-thérapeutique).

Critères spécifiques par localisations (classification TNM huitième édition)

Selon la localisation, sont définis comme des facteurs de non résécabilité :

- cancer de la lèvre et de la cavité orale : envahissement des muscles masticateurs, du processus ptérygoïde, de la base du crâne et de l'artère carotide interne, extension tumorale au-dessus du zygoma, extension au-dessous de l'os hyoïde ;
- nasopharynx : extension intracrânienne, des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite, de la glande parotide et/ou infiltration vers la surface latérale du muscle ptérygoïdien latéral ;
- oropharynx p16- et hypopharynx : envahissement du muscle ptérygoïdien latéral, de l'apophyse ptérygoïde, de la paroi

latérale du nasopharynx, de la base du crâne, de l'artère carotide interne (stade T4b) ;

- pharyngo-larynx : envahissement des muscles pré-vertébraux, engainement de la carotide interne ou envahissement du médiastin.

Recommandations de fin de paragraphe « critères de résécabilité »

Il est recommandé de définir la résécabilité sur les critères anatomiques de la classification de l'UICC huitième édition < au stade IVb et des critères de résultat fonctionnel attendu acceptable pour le patient et le chirurgien (avis d'experts).

La discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire est indispensable (grade B).

Il est recommandé de ne pas opérer un patient qui présente des critères de non-résécabilité, ce qui implique que la chirurgie de réduction tumorale (R2) dans une intention de guérison est inutile (avis d'experts).

La chirurgie symptomatique de type *debulking* ne peut être proposée que pour améliorer transitoirement les symptômes de dyspnée et de dysphagie (grade B).

Il n'est pas recommandé de réaliser une chimiothérapie ou une radiothérapie dans un but de réduction tumorale (*downstaging*) pour permettre ou améliorer la résécabilité d'une tumeur (grade B).

Indications chirurgicales

La décision de proposer un acte chirurgical doit tenir compte de critères à la fois humains et techniques. L'élément majeur qui doit être pris en compte est la possibilité d'avoir une chirurgie curative et donc carcinologique R0 et ceci, quelle que soit la technique ou la voie d'abord utilisée. Le chirurgien doit ainsi se donner les moyens et donc choisir la technique chirurgicale la plus adaptée à la tumeur, sa localisation et son stade pour procéder à une exérèse macroscopique et microscopique en marges saines (R0) [56] (niveau de preuve 2). En effet, les marges saines sont un élément majeur du pronostic, plus que l'exérèse elle-même.

L'analyse histologique doit préciser :

- la taille de la tumeur ;
- les engainements périnerveux et les embolies vasculaires ;
- les marges d'exérèse dans toutes les directions ;
- l'épaisseur de la tumeur ;
- la différenciation et, si possible, l'aspect cohésif ou non.

L'exérèse de la tumeur doit être faite en monobloc mais il est admis que les voies endoscopiques (robot, laser) nécessitent parfois de fragmenter la tumeur [71] (niveau de preuve 4).

Les recoups sur le lit opératoire ne sont pas à prioriser mais sont justifiées dans certains cas, selon l'appréciation macroscopique du chirurgien ou en cas d'analyse histologique extemporanée non satisfaisante. Cela s'explique par le caractère le plus souvent aléatoire des recoups, notamment celles faites en profondeur.

En dehors des tumeurs de petite taille, une recoupe complète en périphérie et en profondeur ne paraît pas réalisable.

Chirurgie des ganglions

La qualité du curage ganglionnaire est un élément important du pronostic et intervient dans la décision d'un éventuel traitement complémentaire après la chirurgie. Il a été démontré que la survie était corrélée au nombre de ganglions prélevés dans le curage dans une grande étude de cohorte portant sur plus de 1500 patients portant sur la cavité buccale [72] (niveau de preuve 2). Pour être jugé satisfaisant, un curage ganglionnaire complet par côté doit donc comporter au moins 18 ganglions [73] (niveau de preuve 2).

Chirurgie des récidives et chirurgie de rattrapage

La survenue d'une récidive locale ou régionale ou d'une nouvelle localisation tumorale en territoire irradié doit systématiquement faire discuter d'une reprise chirurgicale car c'est le seul traitement à visée curative [74] (niveau de preuve 1) ; [75] (niveau de preuve 2) ; [76,77] (niveau de preuve 4) qui doit donc être proposé en première intention. Le patient doit donc bénéficier d'une évaluation de son opérabilité par un chirurgien rompu à la chirurgie de rattrapage (accord d'experts). Il faut mettre en balance le traitement médical et le traitement chirurgical. Les décisions sont prises au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire, avec l'accord du patient.

La chirurgie de rattrapage est une chirurgie de mauvais pronostic avec des taux de survie à cinq ans de 10 à 40 % en fonction des études dans une très large revue de la littérature [77] (niveau de preuve 4). Il y a, dans cette chirurgie, une morbidité et une mortalité pouvant atteindre respectivement 39 % et 5 % des patients [74] (niveau de preuve 1).

Un nombre non négligeable de patients aura une trachéotomie ou une gastrostomie définitive.

La chirurgie doit se discuter avec une optique curative (en limites histologiques saines). Il faut en attendre des suites opératoires plus complexes et un pronostic moins favorable qu'en chirurgie en première intention. Le patient doit être parfaitement informé des risques et des séquelles attendues. En situation de rattrapage, la place du curage ganglionnaire reste discutée : la plupart des données publiées concernent les laryngectomies totales de rattrapage, à partir de séries rétrospectives, avec un large spectre de taux de métastases occultes rapporté, de 0 à 30 % d'après une récente revue de la littérature publiée par Silverman [78] (niveau de preuve 4). La série la plus importante, rapporte un taux de métastases occultes de 17 % avec 203 patients ayant bénéficié d'un curage cervical [79] (niveau de preuve 4). Les auteurs ont ainsi rapporté le stade tumoral T4 avant la chirurgie (34 % de métastases occultes versus 12 % pour les lésions T1-T2-T3, $p = 0,0003$) et la sous-localisation supra-glottique (28 % versus 10 % pour les localisations « non supra-glottiques », $p = 0,0006$) comme étant des facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire occulte

en analyse multivariée. Concernant l'oropharynx et l'hypopharynx, les données bibliographiques sont pauvres, avec des séries rétrospectives de faible effectif présentant des taux de métastases occultes variant de 3 % à 12 % pour les récidives tumorales classées N0 avant l'irradiation et avant la chirurgie, et jusqu'à 22 % pour les tumeurs initialement classées N+ [80-84] ; [85] (niveau de preuve 4). La plupart de ces séries rétrospectives ne rapportent pas de bénéfice de l'évidement cervical systématique dans les cous cN0, mais dans la plupart des cas, les effectifs étaient trop faibles ou trop inhomogènes pour conclure significativement (avec souvent des patients présentant des tumeurs plus avancées par rapport aux patients n'ayant pas eu de curage).

Pour les patients oligométastatiques présentant une récidive locorégionale (présence d'une métastase pulmonaire ou hépatique unique ou de moins de 3 nodules), il faut discuter du traitement locorégional de la tumeur et d'un traitement (chirurgical localisé ou radiothérapie stéréotaxique ou radiofréquence) de ces métastases car, comme le montre une très large revue de la littérature, leur traitement est associé à une survie à cinq ans de 29 % des patients [86] (niveau de preuve 2).

Recommandations de fin de paragraphe « chirurgie des récidives et chirurgie de rattrapage »

En situation de rattrapage, il est impératif d'analyser la possibilité d'un traitement chirurgical curatif en prenant un avis spécialisé avant d'entreprendre une chimiothérapie palliative (grade A).

Il est possible de proposer un traitement local (chirurgie, radiothérapie stéréotaxique, radiofréquence), une chirurgie d'exérèse ou une radiothérapie stéréotaxique aux patients oligométastatiques qui ne sont pas en récidive de leur tumeur des VADS (grade A).

Certains patients oligométastatiques qui présentent une récidive très limitée de leur tumeur des VADS ne sont pas forcément une contre-indication à un traitement chirurgical de leur tumeur primitive (grade B) associé au traitement de la maladie oligométastatique.

Conclusion du « 5 » Traitement chirurgical initial

La chirurgie des tumeurs des VADS doit être carcinologique avec une orientation de la pièce opératoire, une analyse précise des marges d'exérèse et des caractéristiques de la tumeur et des curages ganglionnaires de bonne qualité emportant au minimum 18 ganglions par côté (grade A).

L'évaluation de l'opérabilité et de la résécabilité doit tenir compte du patient et de la tumeur et être décidée de manière collégiale avec l'accord d'un patient bien informé des séquelles éventuelles. Une chirurgie de qualité offrant des possibilités d'exérèse en limites saines et des techniques de reconstruction optimales doit être proposée.

Recommandations de fin de chapitre « Traitement chirurgical initial »

La qualité du geste chirurgical est jugée par les limites d'exérèse et par le nombre de ganglions prélevés dans le(s) curage(s) (grade A).

Il est impératif de n'envisager une chirurgie d'exérèse tumorale qu'en l'absence de métastases multiples avérées ou de tumeur évolutive synchrone de mauvais pronostic (grade A).

Radiothérapie et traitements médicaux

Chimiothérapie d'induction en dehors des carcinomes indifférenciés du cavum

La chimiothérapie d'induction dans le cadre de la préservation laryngée sera abordée dans les chapitres larynx et hypopharynx. Une chimiothérapie d'induction peut être proposée en cas de tumeur rapidement évolutive.

La chimiothérapie de référence est le TPF (docetaxel 75 mg/m² j1, cisplatine 75 mg/m² j1, 5-FU 750 mg/m² j1-j5) [87] ; [88] (niveau de preuve 1) qui peut être réalisée pour 3 cycles, avant radiothérapie ou radiothérapie potentialisée [89] (niveau de preuve 1).

Il n'existe pas de bénéfice en survie globale à une approche basée sur l'induction comparativement à une radiochimiothérapie d'emblée, en particulier en raison de la toxicité de ce traitement (décès lors de l'induction). On notera en revanche un bénéfice sur la survie sans métastases [89] (niveau de preuve 1).

Recommandations de fin de paragraphe

Pour les carcinomes épidermoïdes, en dehors des carcinomes indifférenciés du cavum, la chimiothérapie d'induction n'a pas montré de bénéfice en survie globale : elle n'est pas recommandée (grade A).

Hors préservation laryngée, la chimiothérapie d'induction ne doit être proposée qu'exceptionnellement, en cas de tumeur rapidement évolutive survenant chez des patients en excellent état général (avis d'experts).

Traitement tumeur en place

Radiochimiothérapie concomitante tumeur en place

Pour les tumeurs locorégionalement avancées non métastatiques (stades III-IV), une radiochimiothérapie concomitante peut être proposée. Le traitement de référence en concomitant à la radiothérapie est le cisplatine en monothérapie à 100 mg/m² j1-22-43 [90] (niveau de preuve 2), [91,92] (niveau de preuve 1) [60] (niveau de preuve 2) [93] (niveau de preuve 2) [94,95] (niveau de preuve 2) [96] (niveau de preuve 3) [97] (niveau de preuve 2) [98] (niveau de preuve 2).

La supériorité du traitement concomitant par rapport à une chimiothérapie d'induction est démontrée en termes de survie globale et de survie sans progression [99] (niveau de preuve 1). Ces traitements combinés doivent être proposés à des patients de moins de 70 ans et en bon état général (PS 0 ou 1) [99]

(niveau de preuve 1). Au-delà de 70 ans chez des patients en bon état général, une discussion au cas par cas est recommandée (avis d'experts) [100] (niveau de preuve 2) [101] (niveau de preuve 2).

Le schéma d'administration hebdomadaire du cisplatine est moins toxique en termes de dysphagie et de perte pondérale et une étude randomisée a montré sa non-infériorité à la dose de 40 mg/m² comparativement au cisplatine 100 mg/m² j1-22-43 [102] (niveau de preuve 2) [103] (niveau de preuve 4) [104].

En cas d'inéligibilité au cisplatine (insuffisance rénale, neuropathie périphérique, hypoacousie, contre-indication à l'hyperhydratation), celui-ci peut être remplacé par :

- du cetuximab [105] (niveau de preuve 2) [95] (niveau de : preuve 2) : le schéma d'administration est alors d'une injection de cetuximab à 400 mg/m² à j8 du début de la radiothérapie, puis administration hebdomadaire à 250 mg/m² durant la radiothérapie. Un état général altéré n'est pas une indication à un traitement par RT-cetuximab relativement à un traitement par RT-cisplatine. La chimioradiothérapie avec cisplatine et la radiothérapie-cetuximab ont été comparées dans deux essais de phase III chez des patients ayant un cancer de l'oropharynx lié à HPV. Dans les deux essais, le taux de survie globale était significativement meilleur avec le cisplatine avec une tolérance comparable [92,106] (niveau de preuve 1) ;
- en cas de tumeur HPV positive, hors essai clinique, le traitement est le même que pour une tumeur HPV négative. Les trois : essais ayant comparé de façon randomisée une RT-cisplatine à une RT-cetuximab pour des tumeurs HPV+ [92,107] (niveau de preuve 1) ou majoritairement HPV+ [108] (niveau de preuve 2) ont observé une diminution du contrôle locorégional et de la survie globale dans le bras RT-cetuximab ;
- du carboplatine hebdomadaire associé au 5-FU : une polychimiothérapie toutes les 3 semaines par carboplatine (70 mg/m² de j1 à j4) et 5-FU (600 mg/m² de j1 à j4) a montré un bénéfice en survie globale relativement à la radiothérapie seule [109] (niveau de preuve 2).

Radiothérapie externe tumeur en place

En cas de tumeur en place, la dose prescrite classiquement est de 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy sur la maladie macroscopique et ses extensions. Des prescriptions d'équivalents radiobiologiques sont également possibles (66 à 72 Gy).

La radiothérapie peut être réalisée :

- soit en deux temps (radiothérapie séquentielle) : 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy sur le volume prophylactique puis complément de 20 Gy en 10 fractions sur le volume curatif ;
- soit, de plus en plus souvent, avec complément de dose simultané (boost concomitant ou SIB) : l'ensemble des volumes est traité dans le même temps avec 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy sur le volume curatif et 56 Gy en 35 fractions de

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

1,64 Gy (ou un équivalent radiobiologique) sur le volume prophylactique. L'ajout d'un volume intermédiaire « prophylactique à risque élevé » est possible à la dose de 63 Gy en 35 fractions de 1,8 Gy (ou un équivalent radiobiologique) [110] (niveau de preuve 3).

Pour les stades avancés non opérés, le traitement standard est une radiothérapie avec une chimiothérapie concomitante pour les patients de moins de 71 ans. Le bénéfice de la chimiothérapie associée à la radiothérapie diminue avec l'âge (> 70 ans) [91] (niveau de preuve 2).

Au-delà de 70 ans, même si elle est discutable, la radiochimiothérapie est une option possible. Il faut alors considérer l'état physiologique, et sa concordance avec son âge civil, grâce à des évaluations spécifiques telles que le test G8 ou le score Balducci. La radiochimiothérapie a montré une supériorité par rapport à la radiothérapie seule sur le contrôle locorégional, la survie sans récurrence et la survie globale [111] ; [112] (niveau de preuve 1) ; [91,113] (niveau de preuve 2).

En cas de contre-indication à la chimiothérapie, les options suivantes peuvent être proposées :

- radiothérapie associée au cetuximab (thérapie ciblée anti-EGFR) en priorité. Cette association a montré un gain en survie globale et en taux de contrôle locorégional par rapport à la radiothérapie seule, en particulier pour les cancers oropharyngés [105] ; [114] (niveau de preuve 2). Le cetuximab est administré en dose de charge, une semaine avant la radiothérapie, puis concomitamment et de façon hebdomadaire à la radiothérapie ;
- radiothérapie hyperfractionnée : elle a montré de bons résultats excepté chez les sujets âgés [115] ; [116] (niveau de preuve 1) mais doit être réservée à des patients très sélectionnés en raison des contraintes importantes qu'elle impose, pour le patient et la structure de soin ;
- radiothérapie hypofractionnée : elle peut être une alternative intéressante chez le sujet âgé et/ou altéré. L'objectif est alors de contrôler les symptômes de la tumeur en limitant les effets indésirables du traitement chez des patients à faible espérance de vie (priorité donnée à la qualité de vie). Un schéma possible est celui de l'essai ELAN RT à savoir :
 - premier temps à la dose de 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy chacune suivi de 2 semaines de repos,
 - puis deuxième temps à la dose de 25 Gy en 10 fractions de 2,5 Gy chacune [117] (niveau de preuve 2).

La majorité des radiothérapies au niveau des VADS expose à des complications dentaires et implique une prise en charge odontologique préalable (cf. soins de support).

Curiethérapie

La curiethérapie est une méthode d'irradiation conformationnelle très localisée traitant uniquement la tumeur ou le lit opératoire en cas de marge proche. Elle consiste en l'implantation de cathéters en plastiques ou d'aiguilles pour les lèvres secondairement connectés à un projecteur de source d'iridium

192. Ce geste est réalisé le plus souvent sous anesthésie générale, excepté pour les cancers de la lèvre inférieure. Pendant le traitement, le port d'une protection plombée de mandibule est obligatoire pour limiter le risque de radionécrose, l'alimentation étant assurée par une sonde nasogastrique [118] (niveau de preuve 2). La curiethérapie peut être réalisée seule, après une radiothérapie externe ou après une chirurgie [118,119], [120] (niveau de preuve 2).

Les principales indications de curiethérapie des cancers de la cavité buccale sont les tumeurs localisées de :

- la lèvre ;
- la langue mobile ;
- le plancher buccal ;
- et la face interne de la joue.

Les contre-indications en dehors de celles d'ordre général sont :

- l'atteinte de la gencive ou du trigone rétro-molaire ;
- une tumeur se situant à une distance inférieure à cinq millimètres de la gencive ;
- l'infiltration de la commissure inter-maxillaire et l'extension extra-pharyngée [118] (niveau de preuve 2).

Les adénopathies suspectes ne sont pas forcément une contre-indication à la curiethérapie. Celle-ci s'adresse au traitement local de la tumeur et une prise en charge ganglionnaire adaptée ne doit pas être oubliée, que le patient soit cN0 ou cN ≥ 1.

La technique de référence est la curiethérapie avec débit de dose pulsé (PDR) [118] (niveau de preuve 2). Elle permet la maîtrise :

- du débit de dose (0,5 à 0,7 Gy/h) qui est un facteur de contrôle local et de complication ;
- de l'optimisation de la distribution de la dose qui améliore la couverture du volume cible et diminue la dose aux organes à risque comme la mandibule.

La curiethérapie à haut débit de dose (HDR) est possible.

La radiothérapie externe et la curiethérapie peuvent être utilisées dans certaines circonstances comme traitement unique d'une tumeur des VADS sous réserve que celle-ci soit considérée comme curable par radiothérapie exclusive.

Recommandation de fin de chapitre « tumeurs en place »

Le standard du traitement des tumeurs non chirurgicales non métastatiques est une radiochimiothérapie avec du cisplatine 100 mg/m² à j1, j22 et j43 en l'absence de contre-indication médicale et chez des patients en bon état général de moins de 70 ans (grade A). L'administration hebdomadaire (40 mg/m²) est une option (grade B).

En cas de contre-indication au cisplatine, chez des patients inéligibles au cisplatine de moins de 70 ans et en bon état général, l'alternative est d'associer à la radiothérapie du carboplatine-5-FU ou du cetuximab (accord d'experts).

La radiothérapie externe est un outil majeur pour le traitement des patients présentant un cancer des VADS, qu'elle soit utilisée

en postopératoire ou de manière exclusive. Le traitement classique doit être effectué à raison de cinq séances par semaine (2 grays par jour) [121] (grade A). Les interruptions de radiothérapie doivent être exceptionnelles. En effet, il existe une perte de contrôle locorégional d'environ 10 % par semaine d'interruption de traitement [122] (grade A).

Le traitement par radiothérapie externe nécessite de définir un volume cible en fonction de :

- l'extension de la maladie ;
- des données de l'imagerie ;
- des données du compte rendu opératoire et anatomopathologique chez les patients opérés et du stade tumoral (accord d'experts).

Les volumes cibles, la dose et le fractionnement avec ou sans chimiothérapie concomitante doivent être précisés avec une protection maximale des organes à risque (grade A).

Les organes à risque principaux sont :

- la moelle épinière ;
- les glandes parotides ;
- le tronc cérébral ;
- les voies optiques ;
- l'oreille interne ;
- le plexus brachial ;
- la mandibule ;
- les muscles de la déglutition ;
- et le larynx (grade A).

La remise en état dentaire est indispensable, si possible, avant traitement avec la mise en place de fluoroprophyllaxie dentaire chez les patients dentés (grade A). Il ne faut pas qu'elle retarde d'un délai raisonnable, l'initiation de la radiothérapie.

La technique d'irradiation en trois dimensions doit être réalisée avec modulation d'intensité ou apparentée (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité [RCMI] ou *intensity-modulated radiation therapy* [IMRT], *volumetric-modulated arc therapy* [VMAT], tomothérapie) (accord d'experts).

Traitements postopératoires

Les patients ayant eu une chirurgie première pour un cancer des VADS doivent faire l'objet d'une confrontation entre le compte rendu opératoire et le compte rendu histologique lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Le but de cette confrontation est de déterminer la nécessité ou non d'un traitement complémentaire : radiothérapie (définition du volume, de la dose et du fractionnement), radiochimiothérapie, parfois reprise chirurgicale.

Dans cette confrontation doivent être examinés :

- pour la tumeur :
 - sa taille,
 - la qualité des limites d'exérèse (R0, R1, R2),
 - la présence éventuelle d'embols vasculaires ou lymphatiques et d'engainements périnerveux,
 - l'épaisseur de l'invasion tumorale,

- les atteintes éventuelles cartilagineuses ou osseuses ou musculaires,
- le statut HPV (pour les cancers de l'oropharynx) ;
- pour les ganglions :
 - le nombre de ganglions prélevés,
 - le nombre de ganglions métastatiques et leur site selon les niveaux de la classification de l'*American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (AAO-HNS) ou classification de Robbins [123],
 - la présence de ruptures capsulaires.

La classification pTNM sera établie à partir de ces éléments.

Le bénéfice d'un traitement par radiothérapie postopératoire en matière de contrôle local, survie spécifique ou survie globale est confirmé [124,125] ; [126] (niveau de preuve 4) par des études comparatives rétrospectives portant parfois sur de très larges effectifs [127,128] ; [129] (niveau de preuve 4) ou d'études cas-témoins [130] (niveau de preuve 3).

Curiethérapie

La curiethérapie est peut-être réalisée en postopératoire. Cf. paragraphe *Curiethérapie*.

Radiothérapie externe postopératoire

La technique de radiothérapie externe nécessite de définir un volume cible en fonction :

- de l'extension initiale de la maladie et du site initial ;
- des données de l'imagerie ;
- des données du compte rendu opératoire et anatomopathologique ;
- et du stade tumoral.

Les volumes cibles, la dose et le fractionnement, avec ou sans chimiothérapie, doivent être précisés avec une protection maximale des organes à risques [121] (niveau de preuve 1).

La mandibule est un organe fragile avec un risque de radionécrose qui doit être réduit au maximum [131,132] ; [133] (niveau de preuve 1).

La remise en état dentaire est indispensable avec mise en place de fluoroprophyllaxie dentaire chez les patients dentés.

En cas de radiothérapie postopératoire, les indications dépendent des critères histopronostiques et cliniques retrouvés [134] ; [135] (niveau de preuve 2).

Pour le risque local, les critères validés sont :

- la taille tumorale T3-T4 ;
- la marge positive ou proche < 5 mm [136] ; [137] (niveau de preuve 2) ;
- l'infiltration périnerveuse ;
- les embols lymphatiques ;
- l'infiltration des tissus (os, muscle ou peau) ;
- et la présence de plus d'un ganglion positif ou d'un seul en rupture capsulaire.

Pour le risque ganglionnaire, les critères sont :

- la rupture capsulaire ;
- le nombre de ganglions positifs ;

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

- la taille des ganglions positifs (> 3 cm) ;
- l'extension à plusieurs niveaux ;
- l'extension au tissu péri-ganglionnaire ;
- des embols lymphatiques ;
- l'infiltration périnerveuse ;
- la localisation ;
- et les tumeurs T3-T4 [134,135,138] ; [139] (niveau de preuve 2).

En cas de curage cervical ne répondant pas aux critères de qualité (nombre de ganglions et niveaux intéressés), le dossier doit être rediscuté en réunion de concertation pluridisciplinaire et doit décider d'une reprise chirurgicale ou d'une radiothérapie postopératoire.

Ces critères permettent de définir trois niveaux de risque pour lesquels la dose sera différente :

- la situation à très haut risque correspond à la présence de marges positives ou de ganglions en rupture capsulaire. La dose classique est d'au moins de 60 Gy en 30 fractions. Dans les études de radiochimiothérapie postopératoire, la dose de 66 Gy en 33 séances a été proposée de façon empirique sans qu'il y ait de preuve de sa supériorité par rapport à 60 Gy [134] ; [138] (niveau de preuve 2) ;
- la situation à haut risque local correspond à toutes les situations avec facteurs de risque locaux. La situation à haut risque ganglionnaire correspond à la présence de ganglions envahis. Ces deux situations nécessitent classiquement une dose d'au moins 60 Gy en 30 fractions sur le site tumoral opératoire et sur les niveaux ganglionnaires atteints [134] ; [138] (niveau de preuve 2) ;
- la situation à bas risque ganglionnaire correspond aux aires ganglionnaires adjacentes sans ganglion positif retrouvé ou les aires ganglionnaires à risque non opérées. Elle nécessite une dose de l'ordre de 50 à 54 Gy [134] ; [138] (niveau de preuve 2).

Radiochimiothérapie postopératoire Standard

Le schéma de potentialisation de la radiothérapie postopératoire par une chimiothérapie a été établi en 2004 par deux études de phase III randomisées de 334 et 459 patients [140,141]. Ces deux études proposaient une potentialisation par cisplatine 100 mg/m² j1-22-43 avec un bénéfice retrouvé en survie globale (HR : 0,80 [0,66-0,97]) (niveau de preuve 1) [142] (niveau de preuve 4).

Indications/cisplatine

Le cisplatine doit être proposé pour les patients à haut risque. Cependant, la définition du haut risque différait entre les deux essais pivots suivants :

- l'essai du RTOG [141] incluait des patients avec atteinte des marges chirurgicales (R1) ou adénopathie métastatique en rupture capsulaire ou au moins deux adénopathies métastatiques ;

- l'essai de l'EORTC [140] incluait des patients avec atteinte des marges chirurgicales (R1) ou adénopathie métastatique en rupture capsulaire ou embols vasculaires ou engainement périnerveux ou tumeur de stade pT3 ou pT4 ou tumeur de la cavité buccale ou de l'oropharynx avec atteinte ganglionnaire des niveaux IV ou V.

L'analyse combinée des deux études [143] suggérait qu'une marge R1 ou une rupture capsulaire constituaient des facteurs majeurs de bénéfice à l'adjonction de cisplatine à la radiothérapie (niveau de preuve 1). Le bénéfice à l'adjonction de cisplatine en cas de présence d'embols vasculaires ou d'invasion périneurale ou de tumeur de stade pT3 ou pT4 ou de tumeur de la cavité buccale ou de l'oropharynx avec atteinte ganglionnaire des niveaux IV ou V était détectable mais semblait moins important. Il n'y avait en revanche pas de mise en évidence d'un bénéfice à l'adjonction de cisplatine en cas d'atteinte de deux ganglions ou plus, sans autre facteur de risque associé (niveau de preuve 2).

Plus récemment, une vaste étude rétrospective a colligé les données de survie de 10 870 patients traités par radiothérapie ou radiochimiothérapie (sans précision sur le type de chimiothérapie reçu) pour lesquels il n'existait pas de marge envahie ni de rupture capsulaire. Cette étude retrouve un bénéfice à l'adjonction de chimiothérapie (HR = 0,91 [0,847-0,98]). En particulier, les auteurs rapportent un bénéfice proportionnel au nombre de ganglions envahis [144] (niveau de preuve 4). Au total, une marge R1 ou une rupture capsulaire sont des critères majeurs devant faire proposer une radiochimiothérapie plutôt qu'une radiothérapie seule. Les autres facteurs de risque peuvent également être pris en compte, au cas par cas, et en particulier si plusieurs facteurs de risque sont présents.

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

Compte tenu de la toxicité observée lors d'une administration toutes les trois semaines, plusieurs études ont évalué la possibilité de réaliser un traitement selon un schéma différent, en particulier hebdomadaire.

Une méta-analyse [145] a compilé les données de 41 études prospectives (n = 4209) retrouvant une efficacité comparable tant en concomitant qu'en adjuvant, mais un profil de tolérance différent (niveau de preuve 3). Le schéma hebdomadaire était associé à une toxicité moindre en termes de dysphagie et de perte pondérale.

Un essai prospectif indien (n = 300) testant du cisplatine hebdomadaire à 30 mg/m² n'a pas pu démontrer sa non-infériorité comparativement au cisplatine 100 mg/m² j1-22-43 [90] (niveau de preuve 2).

Une étude récente montre la non-infériorité du cisplatine hebdomadaire en postopératoire avec une meilleure compliance [102] (niveau de preuve 2). La chimiothérapie concomitante par cisplatine hebdomadaire à 40 mg/m² est une alternative validée.

Remplacement du cisplatine par un autre traitement médical ?

Il n'y a pas eu de comparaison directe entre le cisplatine et une autre chimiothérapie dans cette situation. Néanmoins, deux études randomisées de 72 et 144 patients n'ont pas pu montrer de bénéfice en survie sans progression ou en survie globale à l'adjonction de carboplatine à une radiothérapie postopératoire [146] ; [147] (niveau de preuve 2).

Une autre étude randomisée de 253 patients n'a pas pu montrer de bénéfice en survie sans progression ou survie globale à l'adjonction de méthotrexate ou de VBMF (vincristine/bléomycine/méthotrexate/fluorouracile) à une radiothérapie postopératoire [148] (niveau de preuve 2).

Par ailleurs, un essai de phase II a montré la faisabilité et le possible intérêt d'un traitement associant du paclitaxel en monothérapie en postopératoire immédiat, puis une association paclitaxel-cisplatine durant les trois dernières semaines de radiothérapie [149] (niveau de preuve 4). Ce schéma n'a cependant pas été comparé au schéma de référence par cisplatine toutes les trois semaines.

De même, un essai de phase II randomisé a évalué l'efficacité, pour 238 patients, d'un traitement associant cetuximab + cisplatine hebdomadaire (30 mg/m²) ou cetuximab + docetaxel hebdomadaire (15 mg/m²) à une radiothérapie postopératoire. La comparaison avec une cohorte historique traitée par radiothérapie + cisplatine 100 mg/m² toutes les trois semaines semblait prometteuse [150] (niveau de preuve 3).

Une étude de phase III [151] (niveau de preuve 2) n'a pas montré de bénéfice à l'adjonction du lapatinib (inhibiteur de la tyrosine kinase) au cisplatine dans le cadre d'une radiochimiothérapie postopératoire.

Cas particulier du sujet âgé

Les études pivots n'ont inclus aucun [140] ou très peu (6 %) [141] de patients âgés de plus de 70 ans. De même, peu de patients présentant un statut OMS > 1 (ou Karnofsky < 70 %) ont été inclus. L'analyse en sous-groupes pour ces quelques patients, ou plus simplement en fonction de l'âge et de l'état général, n'a pas été publiée.

D'une façon plus générale, si l'on réfléchit à l'intérêt de réaliser une adjonction de chimiothérapie à la radiothérapie chez le sujet âgé en postopératoire, les données sont discordantes et issues d'études rétrospectives à partir de registres du cancer [152-155] (niveau de preuve 4). Ces situations sont donc à discuter au cas par cas.

Délai de mise en œuvre de la radiothérapie postopératoire

Les guides de bonnes pratiques pour la prise en charge des carcinomes des VADS prévoient un délai inférieur à 6 semaines entre la chirurgie et la mise en œuvre de la radiothérapie. Ce délai est souvent considéré comme nécessaire dans les critères d'inclusion de nombreux essais cliniques.

De nombreux travaux ont étudié l'impact du délai entre la chirurgie et le début de la radiothérapie. Ces études ne sont pas randomisées mais les plus importantes sont issues de travaux rétrospectifs à partir de registres du cancer avec de très grands effectifs. Un temps de traitement supérieur à 87 jours (12,4 semaines) a un impact négatif sur la survie globale et sur la survie sans maladie [156] (niveau de preuve 4).

Le temps total de prise en charge thérapeutique (de la chirurgie à la fin de la radiothérapie) ne doit pas dépasser douze semaines, ce qui correspond à un délai de début de l'irradiation inférieur ou égal à six semaines, sans arrêt durant ce traitement [134] ; [157] (niveau de preuve 2).

Un délai entre chirurgie et radiothérapie supérieur à six semaines a montré un impact négatif sur la survie globale à cinq ans (niveau de preuve 4). Mais un début de radiothérapie plus précoce n'a pas montré de bénéfice [158] (niveau de preuve 2). Une étude rétrospective, à partir du registre national des cancers de Taiwan, pour des patients porteurs de carcinome de la cavité buccale, avec un délai entre chirurgie et radiothérapie supérieur à sept semaines, montrait un impact négatif sur la survie sans évolution locorégionale et un impact négatif significatif sur la survie globale, la survie spécifique et la survie sans évolution régionale pour un délai supérieur à huit semaines (niveau de preuve 4) [159].

Une analyse à partir de la base nationale américaine a montré un impact négatif significatif sur la survie globale en cas de délai entre chirurgie et radiothérapie supérieur à 50 jours (sept semaines). L'impact sur la survie globale pour un délai compris entre 42 et 49 jours (entre six et sept semaines) n'était pas significatif [160] (niveau de preuve 4).

La radiothérapie avec modification de fractionnement est possible en postopératoire si les délais postopératoires se sont allongés pour des raisons diverses (suites difficiles, troubles de cicatrisation) afin de respecter le temps total de moins de douze semaines [157,161] (niveau de preuve 2).

Chimiothérapie seule adjuvante en postopératoire

Le traitement adjuvant n'a pas montré de bénéfice en survie sans récurrence ou en survie globale [99] (niveau de preuve 1).

Conclusion

Une analyse des critères histologiques de la pièce opératoire (qualité des limites, épaisseur tumorale, nombre de ganglions envahis, présence de ruptures capsulaires, d'engainements périnerveux ou de d'embols vasculaires et/ou lymphatiques) doit être effectuée pour adapter le traitement postopératoire. La définition des volumes cibles de la radiothérapie doit tenir compte de l'extension tumorale initiale, de l'imagerie préopératoire, du compte rendu opératoire et du compte rendu histologique. Elle doit tenir compte des organes à risque dont la mandibule.

L'atteinte des limites d'exérèse ou une rupture capsulaire sont des critères majeurs devant faire proposer une radiochimiothérapie plutôt qu'une radiothérapie seule. Les autres facteurs de

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

risques peuvent également être pris en compte, au cas par cas, et en particulier si plusieurs facteurs de risque sont présents. Seul le cisplatine associé à la radiothérapie en postopératoire est validé. Le schéma d'administration est de 100 mg/m² les j1, j22 et j43. Le schéma hebdomadaire d'administration permet une meilleure compliance (rapport efficacité/tolérance).

En cas de contre-indication au cisplatine, le carboplatine peut être proposé.

Chez les sujets de plus de 70 ans, les résultats de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie en situation postopératoire sont discordants et accroissent le risque de toxicité. Le bénéfice de cette chimiothérapie concomitante à la radiothérapie chez les sujets de plus de 70 ans ou chez les sujets avec comorbidités n'est pas prouvé.

Le délai entre la chirurgie et le début de la radiothérapie est un facteur important de pronostic et ne doit idéalement pas dépasser 6 semaines.

Il n'y a pas d'étude montrant l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante seule en postopératoire pour les cancers des VADS.

Recommandations de fin de chapitre « Traitements postopératoires »

Après chirurgie, il est recommandé une confrontation entre le compte rendu opératoire et le compte rendu histologique en réunion de concertation pluridisciplinaire pour déterminer le traitement postopératoire (accord d'experts).

Il est recommandé d'utiliser une technique d'irradiation en 3 dimensions avec modulation d'intensité (ou arc-thérapie ou tomothérapie) (accord d'experts).

Il est recommandé d'utiliser une radiochimiothérapie concomitante en postopératoire en cas d'atteinte des limites d'exérèse ou de ruptures capsulaires (grade A).

Il est recommandé de discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire de l'indication d'une radiochimiothérapie concomitante en postopératoire en cas d'association des facteurs de risque suivants : engainement périnerveux, embols lymphatiques et atteinte de plusieurs ganglions (grade C).

Le traitement par radiochimiothérapie concomitante postopératoire est basé sur l'administration de cisplatine 100 mg/m², j1-22-43 (grade A).

Le schéma hebdomadaire d'administration du cisplatine permet une meilleure compliance (rapport efficacité/tolérance) (accord d'experts).

Il n'existe pas de protocole alternatif à l'utilisation des sels de platine.

Traitements médicaux des cancers

Traitement médical des récidives locales inopérables et/ou des patients métastatiques

Traitement de première ligne

La première ligne de traitement dans cette situation était classiquement basée sur le protocole EXTREME :

- cisplatine 100 mg/m² j1 ;
- 5-FU 1000 mg/m² j1-j4 ;
- cetuximab 400 mg/m² à C1j1 puis 250 mg/m² hebdomadaire à j8 et j15 et les j1 suivants ;
- reprise à j21.

En l'absence de progression après six cycles par le schéma EXTREME, un entretien par cetuximab 500 mg/m² j1-15 est proposé et maintenu jusqu'à progression [162].

L'étude KEYNOTE 048 a comparé au bras EXTREME de référence :

- d'une part, du pembrolizumab en monothérapie (200 mg/trois semaines) ;
- et d'autre part, du pembrolizumab associé à des sels de platine (cisplatine 100 mg/m² j1 ou carboplatine AUC 5 j1) et du 5-FU (1000 mg/m² j1-4) [163] (niveau de preuve 1).

Ces différents bras ont été analysés en fonction du statut PD-L1 (Combined Positive Score [CPS]), prédictif de l'efficacité du pembrolizumab. Aucune comparaison directe des bras pembrolizumab seul ou pembrolizumab + platine-5-FU n'a été réalisée. En cas de CPS ≥ 20 (43 % de la population de l'étude), en survie globale, les bras pembrolizumab seul ou pembrolizumab + platine-5-FU sont supérieurs au bras référence EXTREME en termes de survie globale (HR de 0,61 et 0,60, respectivement) (niveau de preuve 1).

En cas de CPS compris entre 1 et 19 (42 % de la population de l'étude), il existe une supériorité du bras pembrolizumab + platine-5-FU en survie globale relativement au bras EXTREME (HR : 0,71). Il n'existe pas de différence significative entre le bras pembrolizumab seul et le bras EXTREME (niveau de preuve 1). En cas de CPS < 1 (15 % de la population d'étude), il n'existe pas de bénéfice à l'adjonction du pembrolizumab, seul ou associé, relativement au bras EXTREME (niveau de preuve 1).

Le bras pembrolizumab seul est associé à une meilleure tolérance globale comparativement aux bras avec chimiothérapie. Néanmoins, le bénéfice objectif du pembrolizumab, s'il peut être très important en termes de durée de réponse, est limité à un pourcentage restreint de la population. Ainsi, même en cas de CPS ≥ 20, seuls 32 % des patients n'auront pas progressé à 6 mois sous pembrolizumab seul. Cette faible probabilité de contrôle tumoral doit être prise en compte et un traitement par pembrolizumab seul ne doit pas être entrepris en cas de maladie menaçante (risque de complications à court terme en cas de poursuite évolutive) (accord d'experts).

Ainsi, le pembrolizumab est indiqué (AMM) en monothérapie ou en association à la chimiothérapie dans le traitement de 1^{re} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures métastatique ou récidivant non résécable, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1. Cf. chapitre « Carcinomes épidermoïdes métastatiques ».

Le protocole TPex (4 cures de cisplatine 75 mg/m² j1, docetaxel 75 mg/m² j1, cetuximab 400 mg/m² à C1j1 puis 250 mg/m² hebdomadaire à j8 et j15 et les j1 suivants, reprise

à j21 ; puis entretien par cetuximab) n'est pas supérieur au protocole EXTREME [162] (niveau de preuve 1). Néanmoins, la moindre toxicité observée dans le protocole TPEx ainsi que la diminution du temps d'hospitalisation et de perfusion permettent de le proposer en alternative (accord d'experts).

Traitements de seconde ligne

Il faut savoir apprécier l'état général du patient et savoir discuter de se limiter aux soins de support.

La seconde ligne de traitement a été établie exclusivement chez des patients non exposés préalablement à l'immunothérapie. Dans ce cas, la référence est le nivolumab (3 mg/kg j1-15 ou 240 mg en dose fixe j1-15) [164] (niveau de preuve 1). Le bénéfice de cette immunothérapie est observé en survie globale en comparaison au traitement de référence (méthotrexate, docétaxel ou cetuximab). Elle peut être prescrite indépendamment du statut PD1-PDL1 [32,165] (niveau de preuve 2).

Il n'existe aucune donnée concernant la seconde ligne de traitement des patients exposés à une immunothérapie préalable. Les traitements reposent sur l'emploi seul ou en association de sels de platine, taxanes ou 5-FU et cetuximab (accord d'experts). Il n'existe aucune donnée concernant un intérêt à une ré-exposition à une immunothérapie ou à une combinaison d'immunothérapies.

Il n'existe pas de troisième ligne de référence. Par accords d'experts, plusieurs mono-chimiothérapies peuvent être proposées, en particulier les taxanes (paclitaxel 80 mg/m² j1-8-15 reprise j28 ou docétaxel 75 mg/m² j1-21, ou le méthotrexate hebdomadaire [40 mg/m²]).

Cas particulier des tumeurs en récurrence locale inopérables ou métastatiques HPV induites (ou p16 positives) : le pronostic de ces patients est meilleur. Aucune différence dans la prise en charge n'est à proposer dans cette situation puisque le statut HPV n'est pas prédictif de la réponse à la chimiothérapie, au cetuximab ou à l'immunothérapie. Il n'y a pas de preuve suffisante pour orienter la thérapeutique en fonction du statut HPV de la tumeur.

Recommandations de fin de chapitre « Traitements médicaux des récurrences locales et/ou des patients métastatiques »

Chez un patient en bon état général, le traitement de première ligne de référence dépend du CPS et est basé :

- sur le pembrolizumab seul ou associé au platine-5-FU en cas de CPS ≥ 1 ;
- et sur le protocole EXTREME en cas de CPS < 1 (grade A).

Une maladie menaçante est une contre-indication relative à l'utilisation du pembrolizumab en monothérapie (accord d'experts).

Le protocole TPEx peut être considéré comme une alternative au protocole EXTREME (grade B).

La seconde ligne des patients non préalablement traités par immunothérapie anti-PD1 consiste en une immunothérapie par

anti-PD1 (nivolumab), indépendamment du statut PD-L1 (grade B).

La seconde ligne des patients préalablement traités par immunothérapie anti-PD1 consiste en une mono- ou poly chimiothérapie (accord d'experts).

Atteinte métastatique

Au bilan initial

Incidence

L'incidence des métastases dépend de nombreux facteurs, notamment du moment où elles sont recherchées au cours de la maladie et des moyens de diagnostic. Ainsi, les études anciennes manquent de sensibilité [166] (niveau de preuve 4). Pour les stades avancés, la présence de métastases est recherchée au bilan initial, au mieux par scanner cervicothoracique systématique et par TEP-TDM au 18F-FDG [167] (niveau de preuve 4). Leur incidence au bilan initial, tous types de tumeurs confondues est comprise entre 5 % [168] (niveau de preuve 4) et 17 % [167] (niveau de preuve 4) après un bilan diagnostique approfondi et chez les patients à risque élevé du fait d'une maladie avancée.

Facteurs de risque M1

Les facteurs de risques sont :

- la localisation à l'hypopharynx ;
- le stade T avancé (T3/T4) ;
- le stade N avancé ;
- l'atteinte de ganglions de niveau IV/Vb ;
- et la faible différenciation de la tumeur primitive.

Les facteurs de risque indépendants de métastases comprennent :

- le site primaire ;
- le statut ganglionnaire ;
- la taille de la tumeur ;
- l'âge ;
- et la population noire [168] (niveau de preuve 4).

Sites des métastases

Les poumons sont le site métastatique prédominant (80 %), suivi des os (15 %) et du foie (5 %) [167] (niveau de preuve 4). Dans d'autres études, les sites de métastases distants étaient les poumons (n61), les os (n15), le foie (n9), la peau (n5), les surrénales (n1), l'estomac (n2) et le cerveau (n1) [169] (niveau de preuve 4).

Sur 30 patients métastatiques, 25 (83 %) lésions étaient situées dans les poumons et trois (10 %) dans les os, tandis que deux (7 %) se trouvaient dans le foie. 19 de ces 30 lésions ont été diagnostiquées par TEP-TDM au 18F-FDG et 11 par TDM thoracique [167] (niveau de preuve 4).

Des études autopsiques portant sur 112 cas, ont rapporté des chiffres de 85 %, 32 % et 29 %, respectivement, pour le poumon, le foie et l'os [170] (niveau de preuve 4). Dans l'une des plus grandes séries publiées portant sur 832 patients

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

décédés d'un cancer de la tête et du cou, le poumon était le site le plus commun de métastases à distance (80 %), suivi des ganglions médiastinaux (34 %), du foie (31 %) et des os (31 %) [171] (niveau de preuve 4). Les ganglions médiastinaux sont considérés M1, alors qu'il s'agit d'une diffusion non hémato-gène, par continuité du réseau lymphatique cervical.

Survie

Le stade M1 est évidemment un facteur pronostique majeur. La survie globale à cinq ans des patients M0 et M1 est respectivement de 82 % et 12 % [167] (niveau de preuve 4).

Il n'y a pas de différence significative dans la survie globale en ce qui concerne le moment du diagnostic de métastase entre un groupe de patient M1 au bilan initial versus un groupe de patient M1 après traitement initial durant le suivi par TEP-TDM au 18F-FDG.

La durée de survie médiane des patients atteints de métastases synchrones et métachrones était respectivement de 15,5 mois (1-72 mois) et 5 mois (1-28 mois) ($p = 0,002$). La différence de temps de survie correspond exactement au délai de diagnostic de métastases métachrones de 11 mois [167] (niveau de preuve 4).

Traitements

Pour les traitements, voir paragraphe *Traitements médicaux des cancers*.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Cohen EEW, LaMonte SJ, Erb NL, Beckman KL, Sadeghi N, Hutcheson KA, et al. American Cancer Society head and neck cancer survivorship care guideline. *CA Cancer J Clin* 2016;66(3):203-39.
- [2] Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. Head and neck cancers, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2020;18(7):873-98.
- [3] Verdonck-de Leeuw I, Dawson C, Licitra L, Eriksen JG, Hosal S, Singer S, et al. European Head and Neck Society recommendations for head and neck cancer survivorship care. *Oral Oncol* 2022;133:106047.
- [4] Cho YW, Roh JL, Jung JH, Kim SB, Lee SW, Choi SH, et al. Prediction of posttreatment significant body weight loss and its correlation with disease-free survival in patients with oral squamous cell carcinomas. *Nutr Cancer* 2013;65(3):417-23.
- [5] Lee JJ, Kwon M, Roh JL, Choi JW, Choi SH, Nam SY, et al. Postoperative hypoalbuminemia as a risk factor for surgical site infection after oral cancer surgery. *Oral Dis* 2015;21(2):178-84.
- [6] Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005;27(8):659-68.
- [7] Barrios R, Tsakos G, García-Medina B, Martínez-Lara I, Bravo M. Oral health-related quality of life and malnutrition in patients treated for oral cancer. *Support Care Cancer* 2014;22(11):2927-33.
- [8] Ozturk K, Akyildiz NS, Uslu M, Gode S, Uluoz U. The effect of preoperative neutrophil, platelet and lymphocyte counts on local recurrence and survival in early-stage tongue cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2016;273(12):4425-9.
- [9] Tangthongkum M, Tiyanuchit S, Kirtsreesakul V, Supanimitjaroenporn P, Sinkitjaroenchai W. Platelet to lymphocyte ratio and red cell distribution width as prognostic factors for survival and recurrence in patients with oral cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2017;274(11):3985-92.
- [10] Khandavilli SD, Ceallaigh PO, Lloyd CJ, Whittaker R. Serum C-reactive protein as a prognostic indicator in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2009;45(10):912-4.
- [11] Farhan-Alanie OM, McMahon J, McMillan DC. Systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection of oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;53(2):126-31.
- [12] Grimm M, Lazariotou M. Clinical relevance of a new pre-treatment laboratory prognostic index in patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Oncol Northwood Lond Engl* 2012;29(3):1435-47.
- [13] Freudspurger C, Freier K, Hoffmann J, Engel M. Ki-67 expression predicts radiosensitivity in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41(8):965-9.
- [14] Gontarz M, Wyszyńska-Pawelec G, Zapała J, Czopek J, Lazar A, Tomaszewska R. Proliferative index activity in oral squamous cell carcinoma: indication for postoperative radiotherapy? *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43(10):1189-94.
- [15] Chatzistefanou I, Lubek J, Markou K, Ord RA. The role of perineural invasion in treatment decisions for oral cancer patients: a review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45(6):821-5.
- [16] Garzino-Demo P, Zavattero E, Franco P, Fasolis M, Tanteri G, Mettus A, et al. Parameters and outcomes in 525 patients operated on for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44(9):1414-21.
- [17] Tarsitano A, Tardio ML, Marchetti C. Impact of perineural invasion as independent prognostic factor for local and regional failure in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;119(2):221-8.
- [18] Almagush A, Bello IO, Coletta RD, Mäkitie AA, Mäkinen LK, Kauppila JH, et al. For early-stage oral tongue cancer, depth of invasion and worst pattern of invasion are the strongest pathological predictors for locoregional recurrence and mortality. *Virchows Arch Int J Pathol* 2015;467(1):39-46.
- [19] Teymooortash A, Rassow S, Bohne F, Wilhelm T, Hoch S. Clinical impact of radiographic carotid artery involvement in neck metastases from head and neck cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;45(4):422-6.
- [20] Maxwell JH, Thompson LDR, Brandweingensler MS, Weiss BG, Canis M, Purgina B, et al. Early oral tongue squamous cell carcinoma: sampling of margins from tumor bed and worse local control. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141(12):1104-10.
- [21] Low THH, Gao K, Gupta R, Clifford A, Elliott M, Ch'ng S, et al. Factors predicting poor outcomes in T1N0 oral squamous cell carcinoma: indicators for treatment intensification. *ANZ J Surg* 2016;86(5):366-71.
- [22] Luryi AL, Chen MM, Mehra S, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. Treatment factors associated with survival in early-stage oral cavity cancer: analysis of 6830 cases from the National Cancer Data Base. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141(7):593-8.
- [23] O'Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-5): a multicentre

- cohort study. *Lancet Oncol* 2016;17(4):440-51.
- [24] Cutilli T, Leocata P, Dolo V, Altobelli E. Evaluation of p53 protein as a prognostic factor for oral cancer surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51(8):922-7.
- [25] Hassan NMM, Tada M, Hamada JI, Kashiwazaki H, Kameyama T, Akhter R, et al. Presence of dominant negative mutation of TP53 is a risk of early recurrence in oral cancer. *Cancer Lett* 2008;270(1):108-19.
- [26] Blatt S, Krüger M, Ziebart T, Sagheb K, Schiegnitz E, Goetze E, et al. Biomarkers in diagnosis and therapy of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45(5):722-30.
- [27] Chen TC, Wu CT, Wang CP, Hsu WL, Yang TL, Lou PJ, et al. Associations among pretreatment tumor necrosis and the expression of HIF-1 α and PD-L1 in advanced oral squamous cell carcinoma and the prognostic impact thereof. *Oral Oncol* 2015;51(11):1004-10.
- [28] Foy JP, Bertolus C, Michallet MC, Deneuve S, Incitti R, Bendriss-Vermare N, et al. The immune microenvironment of HPV-negative oral squamous cell carcinoma from never-smokers and never-drinkers patients suggests higher clinical benefit of IDO1 and PD1/PD-L1 blockade. *Ann Oncol* 2017;28(8):1934-41.
- [29] Young RJ, Bressel M, Porceddu S, Cernelc J, Savas P, Liu H, et al. Validation and characterisation of prognostically significant PD-L1+ immune cells in HPV+ oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2020;101:104516.
- [30] Hong S, Zhang Y, Yu G, Peng P, Peng J, Jia J, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin as first-line therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: final overall survival analysis of GEM20110714 Phase III Study. *J Clin Oncol* 2021;39(29):3273-82.
- [31] Solomon B, Young RJ, Bressel M, Urban D, Hendry S, Thai A, et al. Prognostic significance of PD-L1+ and CD8+ immune cells in HPV+ oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Res* 2018;6(3):295-304.
- [32] Kim HS, Lee JY, Lim SH, Park K, Sun JM, Ko YH, et al. Association between PD-L1 and HPV status and the prognostic value of PD-L1 in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Res Treat* 2016;48(2):527-36.
- [33] Hosni A, McMullen C, Huang SH, Xu W, Su J, Bayley A, et al. Lymph node ratio relationship to regional failure and distant metastases in oral cavity cancer. *Radiother Oncol* 2017;124(2):225-31.
- [34] Urban D, Gluck I, Pfeffer MR, Symon Z, Lawrence YR. Lymph node ratio predicts the benefit of post-operative radiotherapy in oral cavity cancer. *Radiother Oncol* 2013;106(1):74-9.
- [35] Reinisch S, Kruse A, Bredell M, Lübbers HT, Gander T, Lanzer M. Is lymph-node ratio a superior predictor than lymph node status for recurrence-free and overall survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma? *Ann Surg Oncol* 2014;21(6):1912-8.
- [36] Murat-Ringot A, Preau M, Piriou V. Médecines alternatives complémentaires en cancérologie et essais randomisés Complementary and alternative medicine in cancer patients and randomized controlled trials. *Bull Cancer* 2021;108(1):102-16.
- [37] Mastroianni B, Lochmann M, Girodet M, Blay JY, Christophe V, Chvetzoff G. [Integrative oncology: report and place for a dedicated consultation in a comprehensive cancer center]. *Bull Cancer (Paris)* 2022;109(12):1308-14.
- [38] Bosacki C, Vallard A, Gras M, Daguenet E, Morisson S, Méry B, et al. [Complementary and alternative medicines in cancer patients]. *Bull Cancer (Paris)* 2019;106(5):479-91.
- [39] Roe JWG, Ashforth KM. Prophylactic swallowing exercises for patients receiving radiotherapy for head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19(3):144-9.
- [40] Simpson DD, Dansereau DF. Assessing organizational functioning as a step toward innovation. *Sci Pract Perspect* 2007;3(2):20-8.
- [41] Taylor-Goh S. Royal college of speech & language therapists clinical guidelines. United Kingdom: Routledge; 2017.
- [42] Van Nieuwenhuizen AJ, Buffart LM, van Uden-Kraan CF, van der Velden LA, Lacko M, Brug J, et al. Patient-reported physical activity and the association with health-related quality of life in head and neck cancer survivors. *Support Care Cancer* 2018;26(4):1087-95.
- [43] van Nieuwenhuizen AJ, Buffart LM, Brug J, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM. The association between health related quality of life and survival in patients with head and neck cancer: a systematic review. *Oral Oncol* 2015;51(1):1-11.
- [44] Matovina C, Birkeland AC, Zick S, Shuman AG. Integrative medicine in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;156(2):228-37.
- [45] Hutcheson KA, Bhayani MK, Beadle BM, Gold KA, Shinn EH, Lai SY, et al. Eat and exercise during radiotherapy or chemoradiotherapy for pharyngeal cancers: use it or lose it. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139(11):1127-34.
- [46] Kraaijenga SaC, van der Molen L, van den Brekel MWM, Hilgers FJM. Current assessment and treatment strategies of dysphagia in head and neck cancer patients: a systematic review of the 2012/13 literature. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014;8(2):152-63.
- [47] Kulbersh BD, Rosenthal EL, McGrew BM, Duncan RD, McColloch NL, Carroll WR, et al. Pretreatment, preoperative swallowing exercises may improve dysphagia quality of life. *Laryngoscope* 2006;116(6):883-6.
- [48] Melissant HC, Jansen F, Schutte LER, Lissenberg-Witte BI, Buter J, Leemans CR, et al. The course of sexual interest and enjoyment in head and neck cancer patients treated with primary (chemo)radiotherapy. *Oral Oncol* 2018;83:120-6.
- [49] Melissant HC, Jansen F, Eerenstein SE, Cuijpers P, Laan E, Lissenberg-Witte BI, et al. Body image distress in head and neck cancer patients: what are we looking at? *Support Care Cancer* 2021;29(4):2161-9.
- [50] Messing BP, Ward EC, Lazarus C, Ryniak K, Kim M, Silinonte J, et al. Establishing a multidisciplinary head and neck clinical pathway: an implementation evaluation and audit of dysphagia-related services and outcomes. *Dysphagia* 2019;34(1):89-104.
- [51] Weed DT. Clinical pathways for the care of patients with head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;5(2):67.
- [52] Kreeft A, Tan IB, van den Brekel MWM, Hilgers FJ, Balm AJM. The surgical dilemma of "functional inoperability" in oral and oropharyngeal cancer: current consensus on operability with regard to functional results. *Clin Otolaryngol* 2009;34(2):140-6.
- [53] Merlano MC, Denaro N, Galizia D, Garrone O. How I treat squamous ENT cancer. *ESMO Open* 2019;4(Suppl. 2):e000542.
- [54] Nakahara S, Takenaka Y, Ogawa K, Nishiike S, Yamamoto Y, Seo Y, et al. Phase II study of docetaxel, cisplatin, and concurrent radiation followed by platinum-based adjuvant chemotherapy for technically unresectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2016;21(6):1030-7.
- [55] Fulcher CD, Haigentz M, Ow TJ, Education Committee of the American Head and Neck Society (AHNS). AHNS Series: do you know your guidelines? Principles of treatment for locally advanced or unresectable head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2018;40(4):676-86.
- [56] Miller MC, Goldenberg D, Education Committee of the American Head and Neck Society (AHNS). AHNS Series: do you know your guidelines? Principles of surgery for head and neck cancer: a review of the National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Head Neck* 2017;39(4):791-6.
- [57] Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N, Fuse N, Minashi K, et al. Phase I trial of combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) in patients with locally advanced or recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol* 2011;22(1):175-80.
- [58] Morimoto K, Demizu Y, Hashimoto N, Mima M, Terashima K, Fujii O, et al. Particle radiotherapy using protons or carbon ions for unresectable locally advanced head and neck cancers with skull base invasion. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44(5):428-34.

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

- [59] Mesia R, Vázquez S, Grau JJ, García-Sáenz JA, Lozano A, García C, et al. A phase 2 open label, single-arm trial to evaluate the combination of cetuximab plus taxotere, cisplatin, and 5-fluorouracil as an induction regimen in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(2):289-96.
- [60] Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):92-8.
- [61] Maeda M, Yamashita T, Matsunobu T, Araki K, Tomifuji M, Shiotani A. Outpatient oral chemotherapy with S-1 for unresectable or distant metastatic head and neck cancer. *Anticancer Res* 2013;33(8):3285-9.
- [62] Egloff AM, Lee JW, Langer CJ, Quon H, Vaezi A, Grandis JR, et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and radiation in unresectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Eastern cooperative oncology group trial E3303. *Clin Cancer Res* 2014;20(19):5041-51.
- [63] Manzoor NF, Russell JO, Bricker A, Koyfman S, Scharpf J, Burkey B, et al. Impact of surgical resection on survival in patients with advanced head and neck cancer involving the carotid artery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139(11):1219-25.
- [64] Hoch S, Katabi N, Daniel H, Franke N, Wiegand S, Zimmerman AP, et al. Prognostic value of level IV metastases from head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016;38(1):140-6.
- [65] Kim Y, Philouze P, Malard O, Dufour X, Nokovitch L, Céruse P, et al. Resection and reconstruction of the carotid artery for head and neck squamous cell carcinoma: a GETTEC study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022;279(9):4515-23.
- [66] Liao CT, Lee LY, Hsueh C, Lin CY, Fan KH, Wang HM, et al. Comparative outcomes in oral cavity cancer with resected pT4a and pT4b. *Oral Oncol* 2013;49(3):230-6.
- [67] Sittitrai P, Reunmarkkaew D, Chaiyasate S. The role of induction chemotherapy followed by surgery in unresectable stage IVb laryngeal and hypopharyngeal cancers: a case series. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale* 2018;47(1):62.
- [68] Schmaltz H, Borel C, Ciftci S, Takeda-Raguin C, Debry C, Schultz P, et al. Induction chemotherapy before surgery for unresectable head and neck cancer. *B-ENT* 2016;12(1):29-32.
- [69] Weiss J, Gilbert J, Deal AM, Weissler M, Hilliard C, Chera B, et al. Induction chemotherapy with carboplatin, nab-paclitaxel and cetuximab for at least N2b nodal status or surgically unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2018;84:46-51.
- [70] Teknos TN, Grecula J, Agrawal A, Old MO, Ozer E, Carrau R, et al. A phase 1 trial of Vorinostat in combination with concurrent chemoradiation therapy in the treatment of advanced staged head and neck squamous cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2019;37(4):702-10.
- [71] Hamzany Y, Brasnu D, Shpitzer T, Shvero J. Assessment of margins in transoral laser and robotic surgery. *Rambam Maimonides Med J* 2014;5(2):e0016.
- [72] Ebrahimi A, Clark JR, Amit M, Yen TC, Liao CT, Kowalski LP, et al. Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study. *Ann Surg Oncol* 2014;21(9):3049-55.
- [73] Divi V, Harris J, Harari PM, Cooper JS, McHugh J, Bell D, et al. Establishing quality indicators for neck dissection: Correlating the number of lymph nodes with oncologic outcomes (NRG Oncology RTOG 9501 and RTOG 0234). *Cancer* 2016;122(22):3464-71.
- [74] McSpadden R, Zender C, Eskander A. AHSN series: do you know your guidelines? Guideline recommendations for recurrent and persistent head and neck cancer after primary treatment. *Head Neck* 2019;41(1):7-15.
- [75] Mastronicola R, Le Roux P, Casse A, Cortese S, Beulque E, Perna M, et al. Current approaches to salvage surgery for head and neck cancer: a comprehensive review. *Cancers* 2023;15(9):2625.
- [76] Guo T, Qualliotine JR, Ha PK, Califano JA, Kim Y, Saunders JR, et al. Surgical salvage improves overall survival for patients with HPV-positive and HPV-negative recurrent locoregional and distant metastatic oropharyngeal cancer. *Cancer* 2015;121(12):1977-84.
- [77] Zenga J, Gross J, Fowler S, Chen J, Vila P, Richmon JD, et al. Salvage of recurrence after surgery and adjuvant therapy: a systematic review. *Am J Otolaryngol* 2018;39(2):223-7.
- [78] Silverman DA, Puram SV, Rocco JW, Old MO, Kang SY. Salvage laryngectomy following organ-preservation therapy - An evidence-based review. *Oral Oncol* 2019;88:137-44.
- [79] Birkeland AC, Rosko AJ, Issa MR, Shuman AG, Prince ME, Wolf GT, et al. Occult nodal disease prevalence and distribution in recurrent laryngeal cancer requiring salvage laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154(3):473-9.
- [80] Solares CA, Fritz MA, Esclamado RM. Oncologic effectiveness of selective neck dissection in the N0 irradiated neck. *Head Neck* 2005;27(5):415-20.
- [81] Temam S, Koka V, Mamelle G, Julieron M, Carmantrant R, Marandas P, et al. Treatment of the N0 neck during salvage surgery after radiotherapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2005;27(8):653-8.
- [82] Dagan R, Morris CG, Kirwan JM, Werning JW, Vaysberg M, Amdur RJ, et al. Elective neck dissection during salvage surgery for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiotherapy with elective nodal irradiation. *Laryngoscope* 2010;120(5):945-52.
- [83] León X, Pedemonte G, García J, López M, Martel M, Quer M. Elective treatment of the neck for second primary tumors of the head and neck. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2014;271(5):1187-90.
- [84] Prendes BL, Aubin-Pouliot A, Egbert N, Ryan WR. Elective lymphadenectomy during salvage for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151(3):462-7.
- [85] Sanabria A, Silver CE, Olsen KD, Medina JE, Hamoir M, Paleri V, et al. Is elective neck dissection indicated during salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2014;271(12):3111-9.
- [86] Young ER, Diakos E, Khalid-Raja M, Mehanna H. Resection of subsequent pulmonary metastases from treated head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2015;40(3):208-18.
- [87] Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695-704.
- [88] Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705-15.
- [89] Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, Sun XS, Tao Y, Maingon P, et al. Induction chemotherapy followed by cetuximab radiotherapy is not superior to concurrent chemoradiotherapy for head and neck carcinomas: results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(31):3077-83.
- [90] Noronha V, Joshi A, Patil VM, Agarwal J, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, et al. Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1064-72.
- [91] Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4-14.
- [92] Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label

- randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2019;393(10166):51-60.
- [93] Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Foa P, Alterio D, Codècà C, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol* 2017;28(9):2206-12.
- [94] Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 2011;100(1):33-40.
- [95] Bonner J, Giralt J, Harari P, Spencer S, Schulten J, Hossain A, et al. Cetuximab and radiotherapy in laryngeal preservation for cancers of the larynx and hypopharynx: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142(9):842-9.
- [96] Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2735-43.
- [97] Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):1198-205.
- [98] Tao Y, Auperin A, Sire C, Martin L, Khoury C, Maingon P, et al. Improved outcome by adding concurrent chemotherapy to cetuximab and radiotherapy for locally advanced head and neck carcinomas: results of the GORTEC 2007-01 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:Error: FPage (3084) is higher than LPage (-3090)! [JCO2017762518].
- [99] Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol* 2021;156:281-93.
- [100] Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014;25(1):216-25.
- [101] Haddad R, O'Neill A, Rabinowitz G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(3):257-64.
- [102] Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, Kodaira T, Fujii H, Yamazaki T, et al. Weekly cisplatin plus radiation for postoperative head and neck cancer (JCOG1008): a multicenter, non-inferiority, phase II/III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2022;40(18):1980-90.
- [103] Helfenstein S, Riesterer O, Meier UR, Papa-christofilou A, Kasenda B, Pless M, et al. 3-weekly or weekly cisplatin concurrently with radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck – a multicentre, retrospective analysis. *Radiat Oncol Lond Engl* 2019;14(1):32.
- [104] Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin given once-a-week versus every-three weekly in head and neck squamous cell carcinoma: non-inferior, equivalent, or superior? *Oral Oncol* 2022;134:106130.
- [105] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567-78.
- [106] Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. CheckMate 141: 1-year update and subgroup analysis of nivolumab as first-line therapy in patients with recurrent/metastatic head and neck cancer. *Oncologist* 2018;23(9):1079-82.
- [107] Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 2019;393(10166):40-50.
- [108] Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, Haugen Cange H, Hammarstedt-Nordenvall L, Reizenstein J, et al. ARTSCAN III: a randomized phase III study comparing chemoradiotherapy with cisplatin versus cetuximab in patients with locoregionally advanced head and neck squamous cell cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(1):38-47.
- [109] Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(1):69-76.
- [110] MD Anderson Head and Neck Cancer Symptom Working Group. Dose-volume correlates of mandibular osteoradionecrosis in Oropharynx cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy: results from a case-matched comparison. *Radiother Oncol* 2017;124(2):232-9.
- [111] Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(24):2081-6.
- [112] Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1318-24.
- [113] Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338(25):1798-804.
- [114] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11(1):21-8.
- [115] Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCHE): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1221-37.
- [116] Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V, Maingon P, Calais G, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(2):145-53.
- [117] Ortholan C, Auperin A, Mertens C, Le Caer H, Guigay J. [Hypofractionated radiotherapy for elderly with head and neck cancer]. *Cancer Radiother* 2018;22(6-7):640-3.
- [118] Peiffert D, Coche-Dequéant B, Lapeyre M, Renard S. [Brachytherapy for head and neck cancers]. *Cancer Radiother* 2018;22(4):359-66.
- [119] Lapeyre M, Bellière A, Hoffstetter S, Peiffert D. [Brachytherapy for head and neck cancers (nasopharynx excluded)]. *Cancer Radiother* 2008;12(6-7):515-21.
- [120] Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Méder C, Kovács G, Levendag P, Peiffert D, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2009;91(2):150-6.
- [121] Lapeyre M, Racadot S, Renard S, Biau J, Moreira JF, Biston MC, et al. Radiotherapy for oral cavity cancers. *Cancer Radiother* 2022;26(1-2):189-98.
- [122] González Ferreira JA, Jaén Olasolo J, Azinovic I, Jeremic B. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: review of the literature. *Rep Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Poznan Pol Soc Radiat Oncol* 2015;20(5):328-39.
- [123] Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Saha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head

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

- and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128(7):751-8.
- [124] Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, Malyapa RS, Lansford CD, Werning JW, et al. Postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Med Res 2006;4(3):200-8.
- [125] Langendijk JA, Ferlito A, Takes RP, Rodrigo JP, Suárez C, Strojan P, et al. Postoperative strategies after primary surgery for squamous cell carcinoma of the head and neck. Oral Oncol 2010;46(8):577-85.
- [126] Denaro N, Russi EG, Adamo V, Colantonio I, Merlano MC. Postoperative therapy in head and neck cancer: state of the art, risk subset, prognosis and unsolved questions. Oncology 2011;81(1):21-9.
- [127] Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ullrich R, Grimes M. Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23(4):737-42.
- [128] Lavaf A, Genden EM, Cesaretti JA, Packer S, Kao J. Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma. Cancer 2008;112(3):535-43.
- [129] Kao J, Lavaf A, Teng MS, Huang D, Genden EM. Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71(2):362-70.
- [130] Lundahl RE, Foote RL, Bonner JA, Suman VJ, Lewis JE, Kasperbauer JL, et al. Combined neck dissection and postoperative radiation therapy in the management of the high-risk neck: a matched-pair analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40(3):529-34.
- [131] Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, et al. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85(2):415-20.
- [132] Lee JJ, Koom WS, Lee CG, Kim YB, Yoo SW, Keum KC, et al. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75(4):1084-91.
- [133] Chen JA, Wang CC, Wong YK, Wang CP, Jiang RS, Lin JC, et al. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer – associated factors and treatment outcomes. Head Neck 2016;38(5):762-8.
- [134] Rosenthal DI, Mohamed ASR, Garden AS, Morrison WH, El-Naggar AK, Kamal M, et al. Final report of a prospective randomized trial to evaluate the dose-response relationship for postoperative radiation therapy and pathologic risk groups in patients with head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98(5):1002-11.
- [135] Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, Byers RM, Maor MH, Guillaumondegui O, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;26(1):3-11.
- [136] Szewczyk M, Golusinski W, Pazdrowski J, Masternak M, Sharma N, Golusinski P. Positive fresh frozen section margins as an adverse independent prognostic factor for local recurrence in oral cancer patients. Laryngoscope 2018;128(5):1093-8.
- [137] Ettl T, El-Gindi A, Hautmann M, Gosau M, Weber F, Rohrmeier C, et al. Positive frozen section margins predict local recurrence in R0-resected squamous cell carcinoma of the head and neck. Oral Oncol 2016;55:17-23.
- [138] Evans M, Beasley M. Target delineation for postoperative treatment of head and neck cancer. Oral Oncol 2018;86:288-95.
- [139] Koyfman SA, Ismaili 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;37(20):1753-74.
- [140] Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350(19):1945-52.
- [141] Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350(19):1937-44.
- [142] Bachaud JM, David JM, Boussin G, Daly N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary report of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20(2):243-6.
- [143] Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). Head Neck 2005;27(10):843-50.
- [144] Trifiletti DM, Smith A, Mitra N, Grover S, Lukens JN, Cohen RB, et al. Beyond positive margins and extracapsular extension: evaluating the utilization and clinical impact of postoperative chemoradiotherapy in resected locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2017;35(14):1550-60.
- [145] Szturp P, Wouters K, Kiyota N, Tahara M, Prabhaskar S, Noronha V, et al. Weekly low-dose versus three-weekly high-dose cisplatin for concurrent chemoradiation in locoregionally advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. Oncologist 2017;22(9):1056-66.
- [146] Argiris A, Karamouzis MV, Johnson JT, Heron DE, Myers E, Eibling D, et al. Long-term results of a phase III randomized trial of postoperative radiotherapy with or without carboplatin in patients with high-risk head and neck cancer. Laryngoscope 2008;118(3):444-9.
- [147] Racadot S, Mercier M, Dussart S, Dessard-Diana B, Bensadoun RJ, Martin M, et al. Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. Radiother Oncol 2008;87(2):164-72.
- [148] Tobias JS, Monson K, Gupta N, Macdougall H, Glaholm J, Hutchison I, et al. Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK Head and Neck (UKHAN1) trial. Lancet Oncol 2010;11(1):66-74.
- [149] Rosenthal DI, Harris J, Forastiere AA, Weber RS, Ridge JA, Myers JN, et al. Early postoperative paclitaxel followed by concurrent paclitaxel and cisplatin with radiation therapy for patients with resected high-risk head and neck squamous cell carcinoma: report of the phase II trial RTOG 0024. J Clin Oncol 2009;27(28):4727-32.
- [150] Harari PM, Harris J, Kies MS, Myers JN, Jordan RC, Gillison ML, et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. J Clin Oncol 2014;32(23):2486-95.
- [151] Harrington K, Temam S, Mehanna H, D'Cruz A, Jain M, D'Onofrio I, et al. Postoperative Adjuvant lapatinib and concurrent chemoradiotherapy followed by maintenance lapatinib monotherapy in high-risk patients with resected squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Oncol 2015;33(35):4202-9.
- [152] Giacalone NJ, Qureshi MM, Mak KS, Kirke D, Patel SA, Shah BA, et al. Adjuvant chemoradiation does not improve survival in elderly patients with high-risk resected head and neck cancer. Laryngoscope 2018;128(4):831-40.
- [153] Chen MM, Colevas AD, Megwalu U, Divi V. Survival benefit of post-operative chemotherapy for intermediate-risk advanced stage head and neck cancer differs with patient age. Oral Oncol 2018;84:71-5.
- [154] Woody NM, Ward MC, Koyfman SA, Reddy CA, Geiger J, Joshi N, et al. Adjuvant chemoradiation after surgical resection in elderly patients with high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: a national cancer database analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98(4):784-92.

- [155] Yoshida EJ, Luu M, David JM, Kim S, Mita A, Scher K, et al. Postoperative chemoradiotherapy in patients with head and neck cancer aged 70 or older with positive margins or extranodal extension and the influence of nodal classification. *Head Neck* 2018;40(6):1228-36.
- [156] Tribius S, Donner J, Pazdyka H, Münscher A, Gröbe A, Petersen C, et al. Survival and overall treatment time after postoperative radio(chemo)therapy in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2016;38(7):1058-65.
- [157] Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M, Corvo' R, Gabriele P, Sormani MP, et al. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter Phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):762-71.
- [158] Graboyes EM, Garrett-Mayer E, Ellis MA, Sharma AK, Wahlquist AE, Lentsch EJ, et al. Effect of time to initiation of postoperative radiation therapy on survival in surgically managed head and neck cancer. *Cancer* 2017;123(24):4841-50.
- [159] Cheng YJ, Tsai MH, Chiang CJ, Tsai ST, Liu TW, Lou PJ, et al. Adjuvant radiotherapy after curative surgery for oral cavity squamous cell carcinoma and treatment effect of timing and duration on outcome – A Taiwan Cancer Registry national database analysis. *Cancer Med* 2018;7(7):3073-83.
- [160] Harris JP, Chen MM, Orosco RK, Sirjani D, Divi V, Hara W. Association of survival with shorter time to radiation therapy after surgery for US patients with head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;144(4):349-59.
- [161] Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3):571-8.
- [162] Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouzid E, Lafond C, Taberna M, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):463-75.
- [163] Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl* 2019;394(10212):1915-28.
- [164] Ferris RL, Blumenschein Jr G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856-67.
- [165] Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, Burtneß B, Gillison ML, Harrington KJ, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J Immunother Cancer* 2019;7(1):184.
- [166] de Bree R, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Advances in imaging in the work-up of head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 2009;45(11):930-5.
- [167] Haerle SK, Schmid DT, Ahmad N, Hany TF, Stoeckli SJ. The value of (18)F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2011;47(7):653-9.
- [168] Kuperman DI, Auethavekiat V, Adkins DR, Nussenbaum B, Collins S, Boonchalermvichian C, et al. Squamous cell cancer of the head and neck with distant metastasis at presentation. *Head Neck* 2011;33(5):714-8.
- [169] de Bree R, Ljumanovic R, Hazewinkel MJ, Witte BJ, Castelijns JA. Radiologic extranodal spread and matted nodes: important predictive factors for development of distant metastases in patients with high-risk head and neck cancer. *Head Neck* 2016;38(Suppl. 1):E1452-58.
- [170] Nishijima W, Takooda S, Tokita N, Takayama S, Sakura M. Analyses of distant metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck and lesions above the clavicle at autopsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119(1):65-8.
- [171] Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U, Bakamjian V, Shedd DP. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg* 1987;154(4):439-42.