



Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

# **Référentiel régional Prise en charge des carcinomes de l'oropharynx**

---

Version 1  
Août 2009



# Sommaire

<b>Contexte</b> .....	<b>4</b>
<i>Epidémiologie</i> .....	4
<i>Objectifs</i> .....	4
<i>Champ d'application</i> .....	4
<i>Utilisateurs cibles</i> .....	4
<i>Information du patient</i> .....	5
<i>Définitions</i> .....	5
<i>Avertissement</i> .....	5
<b>Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP)</b> .....	<b>6</b>
<i>Synthèse des situations où le dossier du patient doit être discuté en RCP</i> .....	6
<b>Localisation - Sites anatomiques</b> .....	<b>7</b>
<b>Bilan pré-thérapeutique</b> .....	<b>7</b>
<i>Objectifs</i> .....	7
<i>Bilan locorégional</i> .....	7
<i>Recherche de deuxième localisation ou de métastases</i> .....	8
<i>TEP-TDM</i> .....	8
<i>Bilan spécialisé de l'état dentaire</i> .....	8
<i>Classification de la tumeur primitive</i> .....	8
<b>Traitement</b> .....	<b>9</b>
<i>Principes du traitement</i> .....	9
<i>Paroi pharyngée postérieure</i> .....	11
<i>Paroi pharyngée latérale (amygdales, piliers et sillon amygdalo-glosse)</i> .....	11
<i>Paroi antérieure (base de langue et vallécules)</i> .....	12
<i>Paroi supérieure (palais mou et luvette)</i> .....	13
<i>Patients en récurrence locale ou ganglionnaire</i> .....	13
<i>Patients porteurs d'une deuxième localisation tumorale</i> .....	14
<i>Patients porteurs de métastases</i> .....	14
<b>Surveillance après traitement</b> .....	<b>15</b>
<b>Références</b> .....	<b>16</b>
<b>Elaboration du référentiel</b> .....	<b>18</b>
<i>Contributeurs</i> .....	18
<i>Méthode d'élaboration et de validation</i> .....	19
<i>Publication et diffusion</i> .....	19
<i>Mise à jour</i> .....	19
<i>Indépendance par rapport aux organismes de financement</i> .....	19
<i>Prévention des conflits d'intérêts</i> .....	19
<b>Annexe n°1 : Place de la TEP-TDM dans les tumeurs des VADS</b> .....	<b>20</b>
<b>Annexe n°2 : Référentiel de bon usage hors GHS</b> .....	<b>22</b>



## Contexte

### **Epidémiologie**

L'incidence des tumeurs oropharyngées est d'environ 7000 nouveaux cas par an en France (taux = 11 à 12 / 100000 / an), ce qui représente la plus forte incidence mondiale (1).

La plupart de ces cancers survient après 40 ans, avec un pic d'incidence entre 60 et 70 ans.

Le sex-ratio en France est de 9/1 (2).

Une consommation alcool-tabagique excessive est retrouvée dans plus de 90% des cas.

La survenue d'un second cancer (synchrone ou métachrone) après cancer oropharyngé est de 10 à 15%.

### **Objectifs**

L'objectif de ce référentiel est d'homogénéiser les pratiques de prise en charge des patients atteints de carcinomes de l'oropharynx dans les différents établissements de la région.

Il existe, au niveau national, des recommandations de pratiques établies après analyse de la littérature et qui reposent en grande partie sur les résultats validés de la recherche clinique : Standards Options et Recommandations de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.

L'existence de ces recommandations est aujourd'hui connue de la majorité des médecins ayant des activités en cancérologie des voies aéro-digestives supérieures. Il est cependant établi que la simple diffusion de recommandations ne suffit pas pour améliorer les pratiques et qu'un moyen efficace pour augmenter l'adhésion aux recommandations est d'impliquer les professionnels de santé dans la démarche d'élaboration et/ou d'adaptation des recommandations au niveau régional et de les diffuser activement.

### **Champ d'application**

Ce référentiel concerne :

- ✓ la prise en charge des patients atteints de carcinome de l'oropharynx,
- ✓ l'ensemble des étapes de cette prise en charge :
  - bilan pré-thérapeutique,
  - traitement chirurgical,
  - traitement adjuvant,
  - traitement des récidives,
  - surveillance.

### **Utilisateurs cibles**

Ce référentiel est utilisable en pratique quotidienne par les praticiens qui prennent en charge les patients, pour les guider lors de leurs décisions et lors de la réalisation des actes de soins.



## **Information du patient**

Dans le cadre de la **loi du 4 mars 2002** relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, le patient doit être informé (3) :

- du nom du ou des médecin(s) référent(s),
- du passage de son dossier en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire,
- du diagnostic, du traitement chirurgical et/ou du ou des traitement(s) complémentaire(s) retenu(s), des bénéfices, risques et effets secondaires.

## **Définitions**

Les termes suivants sont utilisés dans le référentiel et sont inspirés des Standards, Options et Recommandations de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer et de la Haute Autorité de Santé :

- ✓ **Standards** : méthodes pour lesquelles les résultats sont connus, et qui sont considérées comme bénéfiques, inappropriées ou nuisibles, à l'unanimité.  
Ils sont l'équivalent d'indications ou contre-indications absolues.
- ✓ **Options** : méthodes pour lesquelles les résultats sont connus, et qui sont considérées comme bénéfiques, inappropriées ou nuisibles, par la majorité.  
Elles sont l'équivalent d'indications ou contre-indications relatives.
- ✓ **Consensus régionaux** : recommandations régionales résultant d'une validation régionale.

## **Avertissement**

Les informations contenues dans ce référentiel constituent des options que vous devez apprécier, sous votre responsabilité, en fonction de l'état pathologique de votre patient. En effet, l'utilisation de ces informations s'effectue sur le fondement des principes déontologiques fondamentaux d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine.

Les recommandations ont été élaborées par des professionnels de santé sur la base de leur expertise, de l'état des connaissances scientifiques au moment de leur rédaction, et de la rigueur qui président à l'élaboration de tout référentiel médical.

Toutefois, compte tenu de l'évolution de la recherche et de la pratique médicale, il ne peut être exclu qu'au moment où vous prenez connaissance de ce référentiel et où vous décidez de l'utiliser dans le cadre de votre pratique médicale, les données soient incomplètes, obsolètes ou inexactes le temps qu'il soit mis à jour.



## Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP)

Le patient doit être averti que son dossier sera discuté par un comité multidisciplinaire dans le cadre des procédures du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine. Après la concertation, le plan de traitement qui sera mis en place doit être soumis de manière détaillée au patient.

Le comité pluridisciplinaire doit comprendre au minimum trois des cinq spécialistes suivants : un chirurgien, un oncologue médical, un oncologue radiothérapeute, un imagier et un pathologiste.

Le dossier du patient doit être discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire :

- pour décider de la stratégie thérapeutique globale et particulière,
- pour proposer éventuellement l'inclusion dans les essais actifs selon les critères d'inclusion,
- en cas de progression de la maladie, dans le cadre d'un essai ou hors essai thérapeutique,
- en cas de rechute dans les mêmes conditions.

Il sera simplement enregistré dans le cas où un traitement standard est proposé.

### **Synthèse des situations où le dossier du patient doit être discuté en RCP**

- La décision du traitement doit être prise en RCP.

#### **Principes du traitement**

- En cas de N+/R- et embols vasculaires, la chimiothérapie post-opératoire doit être discutée en RCP.

#### **Patients porteurs d'une deuxième localisation tumorale**

- Si les 2 localisations sont proches : chirurgie ; sinon, discussion de la prise en charge en RCP en fonction du siège de la 2<sup>ème</sup> localisation.

#### **Patients porteurs de métastases**

- Pour les patients porteurs d'une métastase synchrone unique et opérable : le traitement tumoral et de la métastase doit être discuté en RCP selon le siège de la métastase.
- Pour les patients porteurs d'une métastase métachrone unique : la chirurgie doit être discutée en RCP si la tumeur primitive est contrôlée.



## Localisation - Sites anatomiques

- L'oropharynx n'est pas une entité définie par des critères embryologiques, mais un carrefour entre la cavité buccale et le pharynx.
- L'oropharynx comprend les loges et piliers amygdaliens, le palais mou, la base de la langue, les parois latérales et postérieure, les commissures inter-maxillaires, les sillons glosso-amygdalien et glosso-épiglottique (vallécules).
- Cette paroi musculo-membraneuse comporte un riche réseau lymphatique sous-muqueux, qui rend compte de la grande lymphophilie des tumeurs de la région : près d'un patient sur deux présente des adénopathies palpables au moment du diagnostic.

## Bilan pré-thérapeutique

### Objectifs

- L'évaluation de l'extension locorégionale et de l'état général permet de préciser les facteurs pronostiques et les critères de décision thérapeutique.

### Bilan locorégional

- Le bilan doit comprendre un examen clinique complet et un bilan général (échelle de performance de l'OMS, biologie, bilan nutritionnel) (standard).
- Il doit préciser (standards) :
  - le siège,
  - l'origine et l'extension anatomique,
  - les dimensions,
  - la forme macroscopique (exophytique, ulcérante, infiltrante) de la tumeur avec un schéma précis, daté avec mensurations,
  - la mobilité,
  - l'extension aux structures adjacentes des ganglions cervicaux.
- Idéalement, le bilan d'extension initial repose sur l'IRM (meilleure différenciation tissulaire que la TDM) : exploration tumorale et exploration ganglionnaire jusqu'à la base du cou (option) (4). La TDM peut parfois être utile, en complément, en constante osseuse, étude des corticales (option).
- La tomodensitométrie (TDM), ou mieux l'imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire, sont utilisées pour évaluer l'infiltration profonde et ganglionnaire (standard) (5;6).



## **Recherche de deuxième localisation ou de métastases**

- Les modalités de détection de ces seconds cancers incluent :
  - laryngoscopie,
  - oesophagoscopie,
  - trachéoscopie,
  - radiographie pulmonaire ou TDM thoracique pour la plupart des équipes (6).

## **TEP-TDM**

- Voir annexe n°1.

## **Bilan spécialisé de l'état dentaire**

- Un bilan spécialisé de l'état dentaire et la mise en œuvre de mesures de soins et de protection sont systématiques (standard) (7).

## **Classification de la tumeur primitive**

<b>Tx</b>	Tumeur primitive non évaluable
<b>T0</b>	Pas de tumeur primitive décelable
<b>Tis</b>	Carcinome in situ
<b>T1</b>	T < 2 cm dans sa plus grande dimension
<b>T2</b>	2 cm < T < 4 cm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	T > 4 cm dans sa plus grande dimension
<b>T4a</b>	Tumeur étendue aux structures de voisinage (larynx, muscles extrinsèques de la langue ou muscle ptérygoïdien médial, palais dur, mandibule)
<b>T4b</b>	Extension à une des structures suivantes : muscle ptérygoïdien latéral, apophyses ptérygoïdes, paroi latérale du nasopharynx, base du crâne, artère carotide
<b>N0</b>	Pas de ganglion métastatique régional
<b>N1</b>	Un ganglion métastatique < 3 cm, homolatéral à la tumeur
<b>N2a</b>	Un ganglion métastatique > 3 cm et < 6 cm, homolatéral à la tumeur
<b>N2b</b>	Plusieurs ganglions métastatiques, tous < 6 cm, homolatéraux à la tumeur
<b>N2c</b>	Ganglion(s) métastatique(s) bilatéral(aux) ou controlatéral(aux) < 6 cm
<b>N3</b>	Un ganglion (ou plus) métastatique > 6 cm





## Traitement

- La décision du traitement doit être prise en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

### Principes du traitement

- Le traitement cherche à concilier une efficacité optimale et la limitation des séquelles.
- Il doit être basé sur les référentiels nationaux de bon usage des médicaments hors GHS en cours au moment du traitement du patient (annexe n°2).
- Il est recommandé d'inclure les patients chaque fois que possible dans un essai thérapeutique. La liste des essais thérapeutiques en cours est disponible sur les sites internet :
  - du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine : [www.canceraquitaine.org](http://www.canceraquitaine.org) (dans l'onglet Informations Professionnels / Les essais cliniques),
  - de l'INCa : [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) (dans l'onglet Les essais cliniques / Registre des essais cliniques (*possibilité de chercher uniquement dans la région en tapant Aquitaine dans la zone de recherche*)),
  - du National Institutes of Health : [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

### Chirurgie

- La chirurgie doit permettre une exérèse totale de la tumeur avec des marges saines tout en préservant une réhabilitation fonctionnelle locorégionale. Elle peut être endobuccale pour les petites tumeurs. L'imagerie préopératoire est capitale pour cette décision.
- La chirurgie ganglionnaire est systématique en cas de chirurgie tumorale (standard). Néanmoins, pour les carcinomes in situ N0 et traitement chirurgical sur T, une exploration des aires ganglionnaires ou une simple surveillance sont à discuter.
- La reconstruction par lambeau n'est pas toujours indispensable, mais ses possibilités et limites doivent être évoquées ; elle a notamment permis d'étendre les indications chirurgicales. Cette reconstruction, si justifiée, sera réalisée dans le même temps opératoire.

### Radiothérapie

- La radiothérapie externe peut être exclusive, post-opératoire ou palliative.
- Le traitement pourra être réalisé en radiothérapie conformationnelle (recommandé par la SFRO) avec ou sans modulation d'intensité (8). Le délai entre la chirurgie et la radiothérapie doit être  $\leq 6$  semaines sauf complications incompatibles avec la radiothérapie.
- Modalités du traitement :
  - contention par masque thermoformé 3 ou (idéalement) 5 points,
  - scanner de dosimétrie et fusion avec TDM/IRM diagnostique si possible,
  - rayonnements utilisés : photons de 4 à 6 MV, électrons d'énergie adaptée pour les chaînes spinales,
  - fractionnement et étalement :
    - 2 Gy/jour, 1 séance/jour, 5 séances/semaine,
    - option : traitement hyperfractionné et accéléré pour les tumeurs localement évoluées en cas de contre-indication à la chimiothérapie ou au cétuximab (9),



- doses :
    - radiothérapie exclusive : T et N envahis : 70 Gy ; No à risque : 45-50 Gy,
    - radiothérapie post-opératoire :
      - lit opératoire et N0 ou N+/R- : 45 à 50 Gy,
      - compléments : N+/R+ ou marges+ : + 16 Gy,
      - exérèse R2 : + 20 Gy,
    - contrôle du positionnement par gammagraphie ou imagerie portale,
    - consultation de surveillance hebdomadaire par le radiothérapeute avec cotation des effets secondaires aigus.
- Plusieurs publications font état des volumes à traiter (10-12).

### **Chimiothérapie**

- Concomitante à la radiothérapie : dans les tumeurs localement avancées (standard).
  - Elle utilisera un protocole à base de sels de platine. Elle améliore la survie des cancers de l'oropharynx inopérables (13;14).
- La chimiothérapie d'induction : avant la radio-chimiothérapie.
  - C'est une option mais pas un standard pour les stades III et IV inopérables (15-17). Le protocole le plus efficace en induction mais aussi le plus toxique semble être l'association cisplatine-5Fu-Taxotère (17;18).
- Post-opératoire : indiquée en cas de N+/R+, de marge + ou T4 (19;20).
  - La décision doit être prise en tenant compte de l'état général du patient, du risque de complications et des contre-indications aux sels de platine.
  - Le bénéfice semble être le plus marqué en cas de marges + ou de N+/R+ (21).
  - En cas de N+/R-, embols vasculaires : à discuter en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

### **Thérapies ciblées**

- Le cétuximab peut être associé à la radiothérapie dans les tumeurs localement avancées pour lesquelles la chirurgie n'est pas retenue et en cas de contre-indication à la chimiothérapie (option) (22). L'absence de comparaison directe avec la radio-chimiothérapie et le recul plus faible ne permet pas de le positionner en standard (23).

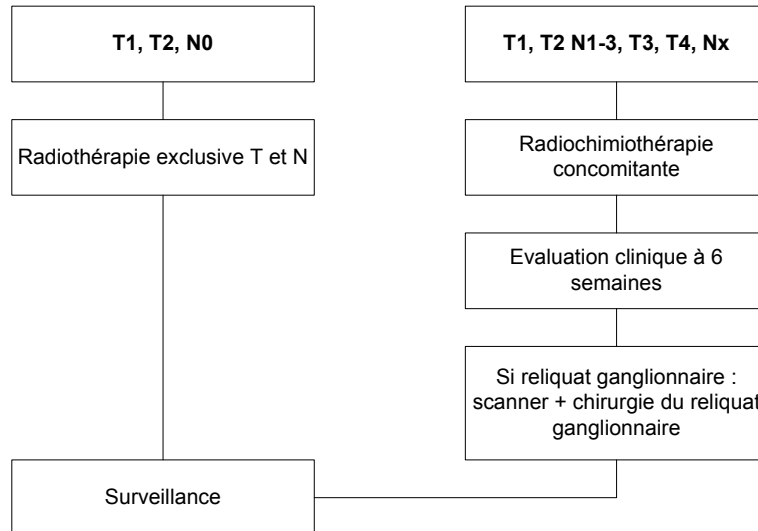
### **Décision de traitement**

- En situation post-opératoire la décision de traitement repose sur les critères suivants :
  - Tumeur :
    - taille, embols lymphatiques, infiltration péri-nerveuse, musculaire, osseuse et cutanée,
    - limites d'exérèse (envahies, marges < 5 mm, dysplasie sévère, carcinome in situ), recoupes.
  - Ganglions :
    - nombre de ganglions envahis (N+) par niveau / nombre total de ganglions examinés,
    - nombre de ganglions en rupture capsulaire par niveau (R+),
    - description des niveaux de KT. Robbins (24).
  - Facteurs histopronostiques défavorables :
    - envahissement ganglionnaire multiple et rupture capsulaire (N+/R+),
    - marges de résection (marge + ou < 5 mm),
    - infiltration périnerveuse, embols lymphatiques.



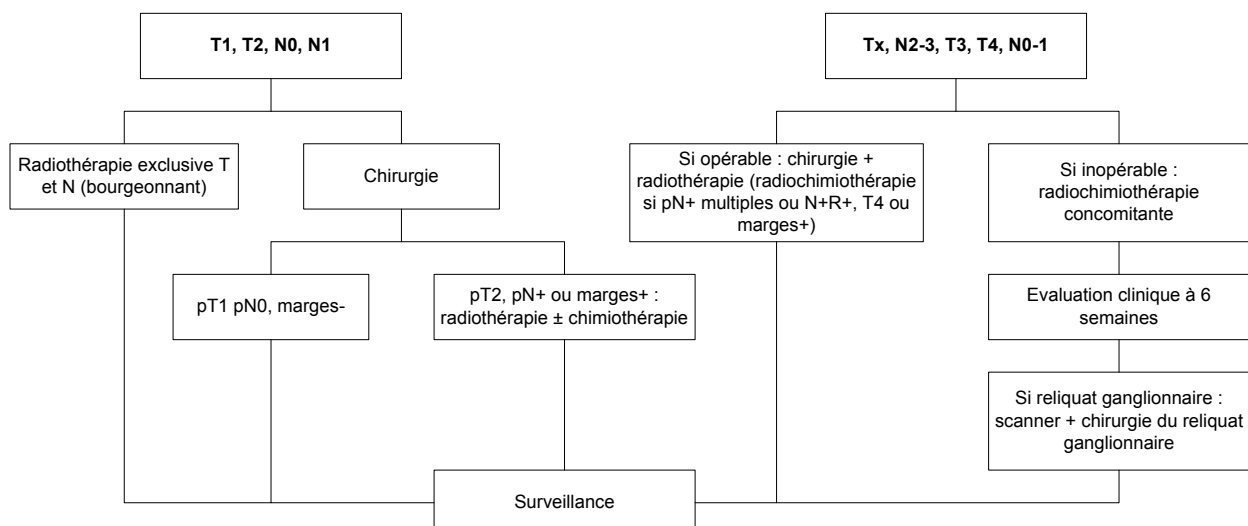
## Paroi pharyngée postérieure

- Sur T et N, options :
  - radiothérapie ± chimiothérapie, et si nécessaire, exérèse du reliquat tumoral et/ou ganglionnaire,
  - chirurgie ± radiothérapie (petit T1 superficiel).



## Paroi pharyngée latérale (amygdales, piliers et sillon amygdalo-glosse)

- Options :
  - T1 superficiel : électro-exérèse ou radiothérapie exclusive,
  - T1, T2, N0-1 : chirurgie ± radiothérapie si facteurs de risque (embols, pT2 > 3 cm, tumeur infiltrante, marges positives...),
  - T3, T4, Nx opérables : chirurgie + curage suivis de radiothérapie ± chimiothérapie,
  - pour les autres cas : chimio-radiothérapie concomitante.
- Sur N :
  - N0 : surveillance (T1 superficiel) ou radiothérapie systématique premiers relais au-delà du T1 superficiel,
  - N > 0 : radiothérapie ou curage suivi de radiothérapie.



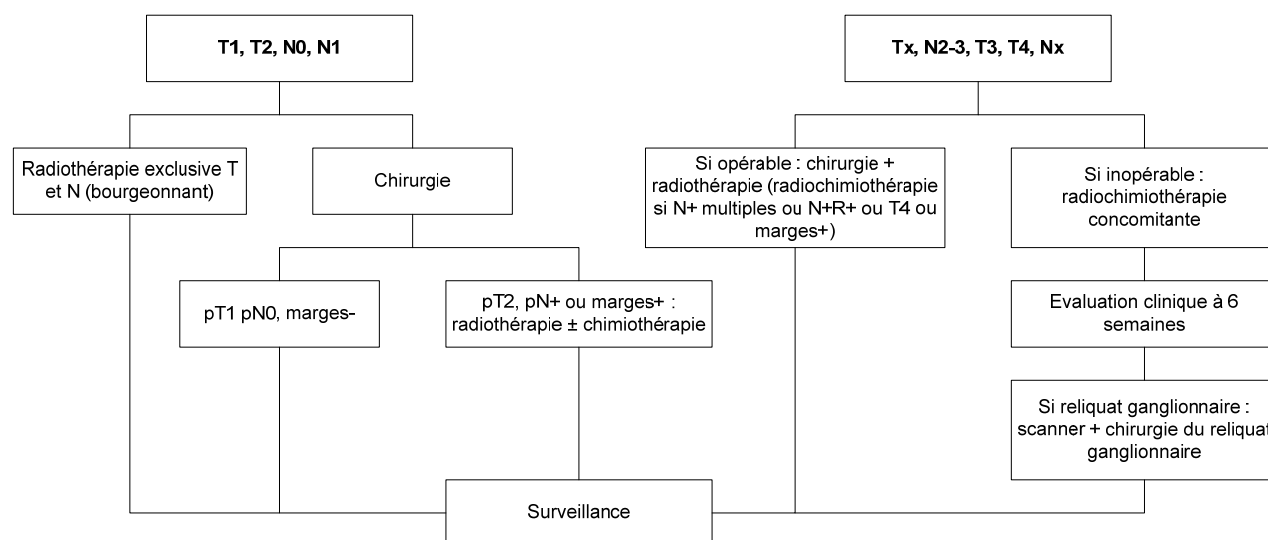
## Paroi antérieure (base de langue et vallécules)

### Base de langue

- Le siège (extension vers la langue) et l'uni ou bilatéralité sont à prendre en compte pour la décision chirurgicale.
- Options :
  - T1 : radiothérapie (bourgeonnant) ± curiethérapie ou chirurgie,
  - T2 : radiothérapie (bourgeonnant) ± curiethérapie ou chirurgie + radiothérapie,
  - T3, T4 : si possible, chirurgie suivie de radiothérapie, sinon, radio-chimiothérapie concomitante.
- Sur N :
  - si T inopérable : pas de chirurgie ganglionnaire,
  - N0 et pas de chirurgie sur T : radiothérapie systématique au-delà du T1 superficiel,
  - N0 et chirurgie sur T : curage ± radiothérapie,
  - N > 0 : si chirurgie sur T, curage suivi de radiothérapie.

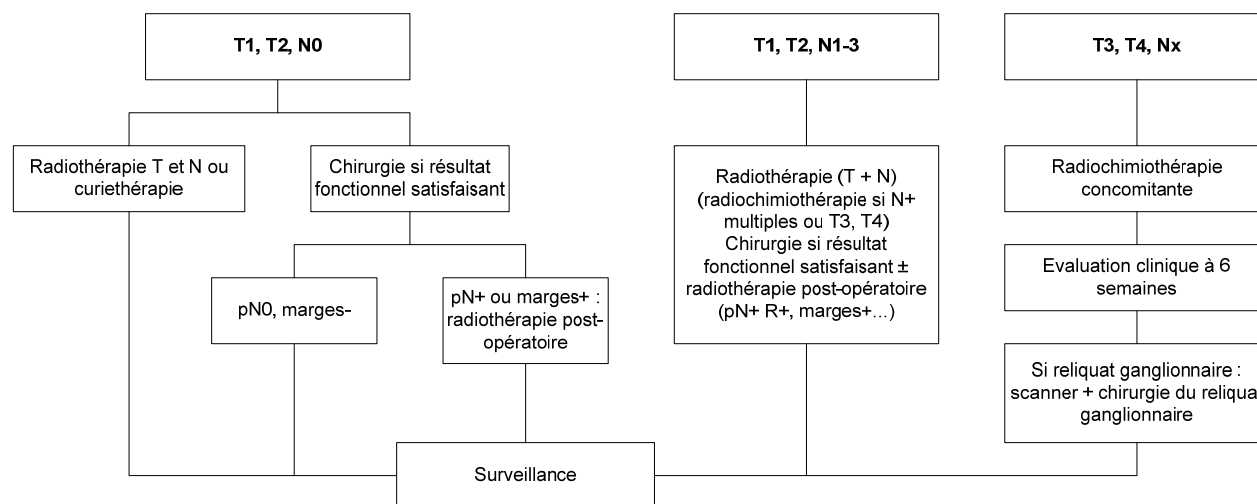
### Vallécules

- Le siège (extension vers la langue) et l'uni ou bilatéralité sont à prendre en compte pour la décision chirurgicale.
- Options :
  - T1/T2 bourgeonnant et T3/T4 inopérable : radiothérapie ± chimiothérapie (T3/T4),
  - T1/T2 ulcéré ou infiltrant et T3/T4 opérable : chirurgie suivie de radiothérapie ± chimiothérapie.
- Sur N :
  - si T opérée : curage bilatéral ± radiothérapie,
  - si T irradiée : radiothérapie.



## Paroi supérieure (palais mou et luvette)

- Options :
  - T1 superficiel : électro-exérèse, sinon radiothérapie exclusive ou curiethérapie,
  - pour les autres cas : radiothérapie ± curiethérapie et/ou chimiothérapie,
  - chirurgie envisageable **uniquement** si le résultat fonctionnel est satisfaisant.
- Sur N :
  - N0 : surveillance (T1 superficiel) ou radiothérapie cervicale bilatérale au-delà du T1 superficiel,
  - N > 0 : si possible, curage suivi de radiothérapie, sinon, radiothérapie + curage si nécessaire.



## Patients en récurrence locale ou ganglionnaire

### Traitement à visée curative envisagé

#### Récurrence après radiothérapie

- Si la récurrence siège en territoire irradié, privilégier la chirurgie.
- Pas de ré-irradiation post-opératoire systématique mais discussion d'une radiothérapie de nécessité si marges positives sur une zone ayant reçu moins de 45-50 Gy initialement sur un volume limité (60Gy, 2 Gy/j + 5-FU et hydroxyurée : protocoles « Vokes ») sans irradiation ganglionnaire prophylactique (25-27).
- En cas de ré-irradiation sur tumeur en place : protocole de radio-chimiothérapie si envisageable (25-28).

#### Récurrence après chirurgie exclusive

- Radiothérapie ou chirurgie + radiothérapie post-opératoire éventuellement potentialisée par chimiothérapie ou thérapie ciblée.

### Traitement à visée palliative

- Options :
  - traitement symptomatique y compris radiothérapie concentrée,
  - chimiothérapie,
  - essai thérapeutique.



### ***Patients porteurs d'une deuxième localisation tumorale***

- Si les 2 localisations sont proches : chirurgie ; sinon, discussion de la prise en charge en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire en fonction du siège de la 2<sup>ème</sup> localisation.

### ***Patients porteurs de métastases***

- Métastase synchrone unique et opérable : le traitement tumoral et de la métastase doit être discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire selon le siège de la métastase.
- Métastases multiples ou unique inopérable :
  - pour les patients OMS 0-2 : chimiothérapie et discussion du traitement local chez les patients répondeurs au cas par cas,
  - pour les patients OMS > 2 : traitement symptomatique.
- Métastase métachrone unique : la chirurgie doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire si la tumeur primitive est contrôlée.
- Métastases multiples :
  - pour patients OMS 0,1,2 : chimiothérapie pour patients symptomatiques,
  - pour patients OMS 3,4 : abstention et soins de support.



## Surveillance après traitement

• 90 % des rechutes surviennent dans les 2 ans qui suivent le traitement.				
• L'examen clinique et naso-fibroscopique des VADS, l'examen clinique des aires ganglionnaires, la radiographie pulmonaire sont les examens à pratiquer.				
• Le scanner et l'IRM peuvent être utilisés dans la surveillance (options).				
• Imagerie de référence : IRM 6 mois après chirurgie pour patients opérés et ayant eu une reconstruction par lambeau (consensus régional).				
• Des examens complémentaires peuvent être réalisés selon la symptomatologie.				
• Dosage de la TSH tous les ans pendant 5 ans si irradiation cervicale (standard).				
• En cas de suspicion de rechute locorégionale ou, à distance, l'évaluation est conduite selon les mêmes principes que pour le bilan initial.				
• Le rythme suivant peut être préconisé (intervalles en mois) (29) :	1 <sup>ère</sup> année	2 <sup>ème</sup> année	3 <sup>ème</sup> année	après 3 ans
- Examen clinique	2	3	4	6
- Examen dentaire	6	6	6	6
- Radiographie pulmonaire	6	6	12	12
• Si le patient a bénéficié d'une radiothérapie, une consultation annuelle en radiothérapie pendant une durée minimum de 5 ans sera prévue (30).				



## Références

- (1) Muir C, Waterhouse J. Cancer incidence in five continents. Volume VI. IARC Sci Publ 1987;(8).
- (2) Adenis L, Lefebvre JL, Cambier L. Registre des cancers des voies aéro-digestives supérieures des départements du Nord et du Pas-de-Calais de 1984 à 1986. Bull Cancer 1988;75(8):745-50.
- (3) Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. 4-3-2002.
- (4) Ala EC, Piekarski JD, Benamor M. [Tumors of the oropharynx and oral cavity: MR, CT, PET-CT imaging]. J Radiol 2008 Jul;89(7-8 Pt 2):968-83.
- (5) Mancuso A. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection and staging of head and neck cancer. In: Chretien et al., editor. Head and neck cancer. Philadelphia: Decker; 1985. p. 120-4.
- (6) Hillsamer PJ, Schuller DE, McGhee RB, Jr., Chakeres D, Young DC. Improving diagnostic accuracy of cervical metastases with computed tomography and magnetic resonance imaging. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990 Nov;116(11):1297-301.
- (7) Horiot JC, Bone MC, Ibrahim E, Castro JR. Systematic dental management in head and neck irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981 Aug;7(8):1025-9.
- (8) Costa A, Gérard JP. Guide des procédures de radiothérapie externe 2007. 1-362. 2007. Société Française de Radiothérapie Oncologique ; Société Française de Physique Médicale.
- (9) Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet 2006 Sep 2;368(9538):843-54.
- (10) Gregoire V, Daisne JF, Geets X, Levendag P. Selection and delineation of target volumes in head and neck tumors: beyond ICRU definition. Rays 2003 Jul;28(3):217-24.
- (11) Lapeyre M, Henrot P, Alfonsi M, Bardet E, Bensadoun RJ, Dolivet G, et al. [Propositions for the selection and the delineation of peritumoral microscopic disease volumes in oral cavity and oropharyngeal cancers (lymph nodes excluded)]. Cancer Radiother 2005 Jun;9(4):261-70.
- (12) Maingon P, Gregoire V. [Recommendations for the definition of target volumes on computerized dosimetry in oropharyngeal cancers]. Cancer Radiother 2004 Nov;8 Suppl 1:S68-72.:S68-S72.
- (13) 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 Dec 15;91(24):2081-6.
- (14) Pignon JP, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer: individual patient data vs literature data. Br J Cancer 1995 Oct;72(4):1062-3.
- (15) Chaigneau L, Guardiola E, N'Guyen T, Dufresne A, Stein U, Villanueva C, et al. [Induction chemotherapy in patients with head and neck cancer]. Bull Cancer 2006 Jul 1;93(7):677-82.
- (16) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet 2000 Mar 18;355(9208):949-55.
- (17) Posner MR. Tax 324 : A phase III trial of TPF vs PF induction Chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced SCCHN. 2006.
- (18) 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 Oct 25;357(17):1705-15.





- (19) Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004 May 6;350(19):1945-52.
- (20) 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 May 6;350(19):1937-44.
- (21) Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van GM, 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 Oct;27(10):843-50.
- (22) 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 Feb 9;354(6):567-78.
- (23) Caudell JJ, Sawrie SM, Spencer SA, Desmond RA, Carroll WR, Peters GE, et al. Locoregionally advanced head and neck cancer treated with primary radiotherapy: a comparison of the addition of cetuximab or chemotherapy and the impact of protocol treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jul 1;71(3):676-81.
- (24) Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991 Jun;117(6):601-5.
- (25) Bourhis J, Temam S, Wibault P, Lusinchi A, de CB, Janot R, et al. [Locoregional recurrences of HNSCC: place of re-irradiations]. *Bull Cancer* 2004 Nov;91(11):871-3.
- (26) Janot F, de Raucourt D, Castaing M, Bardet E, Dolivet G, Bensadoun R, et al. Re-irradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma: A randomized trial from the GETTEC and GORTEC groups. *ASCO Meeting Abstracts* 24[18S (June 20 Supplement)], 5508. 20-6-2006.
- (27) De CR, Bourhis J, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998 Nov;16(11):3556-62.
- (28) Roman E, Raetz L, Biagioli M, Harvey M, Blaya M, Tolba K, et al. Re-irradiation with concurrent chemotherapy for recurrent head and neck cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 24[18S (June 20 Supplement)], 5559. 20-6-2006.
- (29) Recommandation pour la pratique clinique : Suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures de l'adulte. *Revue Officielle de la Société française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la face et du cou* 2005 Dec;89:129-35.
- (30) Institut National du Cancer. Critères d'agrément pour la pratique de la radiothérapie externe. 2008.
- (31) Bourguet P. Standards, Options et Recommandations 2003 pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au [<sup>18</sup>F]-FDG (TEP-FDG) en cancérologie (rapport intégral). 2003 Nov.

## Elaboration du référentiel

### Contributeurs

#### Groupe de travail Oropharynx (coordonnateurs en gras)

Dr Mathieu AMMAR-KHODJA	<i>Chirurgien maxillo-facial</i>	Cabinet libéral - BORDEAUX
Dr Xavier CARRAT	ORL	Cabinet libéral - BORDEAUX
Dr Olivier CHAMBRES	ORL	Cabinet libéral - BAYONNE
Dr Laurent DARMAILLACQ	ORL	Cabinet libéral - VILLENAVE D'ORNON
Dr Caroline DARMAILLACQ	<i>Radiologue</i>	Cabinet libéral - BORDEAUX
Dr Philippe FERNANDEZ	<i>Médecin nucléaire</i>	Hôpital Pellegrin - BORDEAUX
Dr Thierry HOULIAT	ORL	Cabinet libéral - MERIGNAC
Dr Hortense LAHARIE	<i>Oncologue radiothérapeute</i>	Clinique Tivoli - BORDEAUX
<b>Dr Nicolas PONTIER</b>	<i>Oncologue radiothérapeute</i>	Centre Hospitalier - DAX
Dr Philippe REMUZON	<i>Oncologue radiothérapeute</i>	Centre Hospitalier - DAX
Dr Jean Pierre VALLETTE	ORL	Cabinet libéral - VILLENAVE D'ORNON
Dr Philippe VERGNOLLES	ORL	Clinique Lafargue - BAYONNE
<b>Dr Jacques VERHULST</b>	ORL	Cabinet libéral - BORDEAUX
Dr Daniel VIGNEAU	ORL	Cabinet libéral - BAYONNE

#### Relecteurs

Dr Charles BANUS	ORL	Clinique Esquirrol-Saint Hilaire - AGEN
Dr Dominique BARNABE	ORL	HIA Robert Picqué - VILLENAVE D'ORNON
Dr Isabelle BARRE FELIX	<i>Anatomopathologiste</i>	Laboratoire Frérot - AGEN
Dr Gérard BIANCALANA	ORL	Centre Hospitalier - OLORON SAINTE MARIE
Dr Philippe BOUDARD	ORL	Cabinet libéral - BORDEAUX
Dr Dominique BOURDAT	<i>Pharmacien</i>	Centre Hospitalier - OLORON SAINTE MARIE
Dr Alain BURNY	ORL	Cabinet libéral - AGEN
Dr Denis CELERIER	<i>Oncologue radiothérapeute</i>	Centre d'Oncologie et de Radiothérapie - BAYONNE
Dr Erwan DE MONES DEL PUJOL	ORL	Hôpital Pellegrin - BORDEAUX
Dr Carole DELERUE	<i>Radiologue</i>	Cabinet libéral - ANGLET
Dr Philippe DEXEMPLE	ORL	Centre Hospitalier - PERIGUEUX
Dr Jean Yves DUCLOS	ORL	Cabinet libéral - CENON
Dr Sandrine EIMER	<i>Anatomopathologiste</i>	Hôpital Pellegrin - BORDEAUX
Dr Alain FAUCHER	ORL	Institut Bergonié - BORDEAUX
Dr Jean Marc FRANCOIS	ORL	Cabinet libéral - BORDEAUX
Dr Muriel GARCIA-RAMIREZ	<i>Oncologue radiothérapeute</i>	Institut Bergonié - BORDEAUX
Dr Christian GIRARD	<i>Chirurgien maxillo-facial</i>	Cabinet libéral - SAINT JEAN DE LUZ
Dr Jean-François GUERIN	ORL	Cabinet libéral - BIARRITZ
Dr Pierre LAUR	ORL	Cabinet libéral - PERIGUEUX
Dr Salem MEGHACHI	ORL	Cabinet libéral - ARES
Dr Richard MORIN	ORL	Cabinet libéral - ARCACHON
Dr Ahmed OUADAH	<i>Chirurgien maxillo-facial</i>	Cabinet libéral - BIARRITZ
Dr Eric PHAN	<i>Chirurgien maxillo-facial</i>	Polyclinique de Navarre - PAU
Dr Jacques PITON	<i>Radiologue</i>	Cabinet libéral - BORDEAUX
Dr Fabienne RAUX RAKOTOMALALA	ORL	Cabinet libéral - PAU
Dr Pierre RICHAUD	<i>Oncologue radiothérapeute</i>	Institut Bergonié - BORDEAUX
Pr François SIBERCHICOT	<i>Chirurgien maxillo-facial</i>	Hôpital Pellegrin - BORDEAUX

#### Méthodologistes du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

Mme Isabelle CIRILO-CASSAIGNE	<i>Chargée d'études</i>
Dr Hélène DEMAUX	<i>Médecin coordonnateur RCA</i>
Dr Simone MATHOULIN-PELISSIER	<i>Médecin coordonnateur RCA</i>



## **Méthode d'élaboration et de validation**

Depuis la création du RCA en 2000, des Groupes Thématiques Régionaux (GTR) se sont mis en place sur différentes thématiques (par localisation cancéreuse et par discipline transversale). Au sein du GTR Tête et cou, un groupe de travail pluridisciplinaire Oropharynx a été constitué avec deux coordonnateurs.

Les coordonnateurs du groupe de travail ont proposé des recommandations régionales à partir des recommandations nationales et internationales. Le référentiel a ensuite été validé en interne par l'ensemble des groupes de travail du GTR Tête et cou, puis la version corrigée a été soumise à validation externe par un groupe de lecture (Groupes Thématiques Régionaux Tête et cou, Radiothérapie, Oncologie médicale, Anatomopathologie, Centres de Coordination en Cancérologie d'Aquitaine (CCC), et groupe régional pharmaciens cancérologie OMEDIT). Ce groupe de lecture, composé d'experts de compétence, mode d'exercice et origine géographique divers, a été consulté par courrier pour apprécier la qualité méthodologique, la validité scientifique, la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du référentiel.

Le référentiel était accompagné d'un questionnaire d'évaluation établi à partir de la « Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique » (AGREE Collaboration - janvier 2002).

Seules les personnes ayant répondu figurent de façon nominative dans le paragraphe « Contributeurs » de ce document.

## **Publication et diffusion**

Ce référentiel est disponible sous forme :

- de « version intégrale » présentant la méthode d'élaboration, les recommandations, les références bibliographiques, les contributeurs,
- de « version abrégée » présentant uniquement les recommandations pour la pratique clinique.

Le référentiel est diffusé sous forme papier dans chaque CCC, et mis à disposition sur le site du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine (<http://www.canceraquitaine.org>).

## **Mise à jour**

La mise à jour du référentiel se fera à intervalles réguliers qui seront définis par le Groupe Thématique Régional Tête et cou :

- chaque fois que les recommandations nationales et internationales connaissent des avancées diagnostiques et/ou thérapeutiques significatives,
- au minimum tous les deux ans.

Les coordonnateurs du groupe de travail Oropharynx proposent des modifications des recommandations qui sont ensuite validées par l'ensemble des membres des groupes de travail pluridisciplinaires.

## **Indépendance par rapport aux organismes de financement**

L'élaboration de ce référentiel n'a fait appel à aucun financement extérieur, notamment de l'industrie pharmaceutique.

## **Prévention des conflits d'intérêts**

Les membres du groupe de travail participant à la rédaction du référentiel ont effectué une « Déclaration publique d'intérêts » auprès du RCA afin d'identifier les conflits d'intérêts potentiels qu'ils pourraient avoir vis à vis de l'industrie pharmaceutique concernant la thématique traitée dans le référentiel. Ils s'engagent à rester indépendants de la dite industrie pharmaceutique au cours de leurs travaux sur ce référentiel.

La déclaration est actualisée à chaque mise à jour du référentiel.



## Annexe n°1 : Place de la TEP-TDM dans les tumeurs des VADS

### Place de la Tomographie par Emission de Positons au [<sup>18</sup>F]-Fluorodésoxyglucose couplée au scanner (TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG) dans les tumeurs des VADS

La TEP-TDM présente de multiples intérêts dans les tumeurs des VADS mais compte tenu du nombre de patients et de la disponibilité des machines, les indications doivent être discutées selon la question posée. L'obtention de l'examen TEP-TDM ne doit pas retarder le traitement du patient.

La place de la TEP au <sup>18</sup>FDG dans les tumeurs des VADS est proposée dans les SOR 2003 présentés ci-dessous (31) :

	Indications « Standards » de la TEP-FDG	Options	Indications à confirmer dans le cadre de protocoles évalués	Situations pour lesquelles la TEP-FDG n'est pas indiquée actuellement
<b>Cancers des voies aérodigestives supérieures</b>				
ORL	Bilan d'extension des cancers VADS non traités (niveau de preuve B2) Diagnostic des récidives (niveau de preuve B2)	Diagnostic différentiel des tumeurs bénignes et malignes lorsque la biopsie n'est pas contributive (niveau de preuve B2) Recherche d'un second cancer lors de la découverte d'une tumeur maligne (niveau de preuve B2) Recherche de tumeur primitive en cas d'adénopathie métastatique cervicale sans cancer primitif connu (niveau de preuve C)*	Évaluation précoce de l'efficacité d'une chimiothérapie (niveau de preuve C)	
Glandes salivaires				Pas d'indication de la TEP-FDG chez ces patients hors protocole évalué

### Indications valides

- Bilan d'extension loco-régionale

Si le stade ganglionnaire est un facteur pronostique majeur, la TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG présente des limites même si elle reste l'examen d'imagerie le plus performant en terme de paramètres diagnostiques comparée à l'évaluation clinique et aux données TDM et/ou IRM. En effet, la TEP-TDM présente des faux-négatifs évalués jusqu'à 25 à 30 % de patients initialement classés N0 avec des ganglions envahis histologiquement ; ceci étant principalement dû à la taille des ganglions, leur proximité de la fixation tumorale mais aussi leur caractère nécrotique (Stoeckli, 2002). Ainsi, dans les petites tumeurs (T1/T2, N0), la TEP-TDM n'a probablement pas d'indications. Par contre, dans les tumeurs plus volumineuses et évoluées, la TEP-TDM permet d'évaluer de façon plus précise l'extension ganglionnaire, notamment en région rétro-pharyngée. La valeur de la « standardized uptake value » ou SUV n'a pas été évaluée pour juger de son caractère pathologique ou non.

- Bilan d'extension à distance

Dans cette indication et lorsque l'examen est possible, la TEP-TDM reste l'examen de choix pour la détection d'un cancer synchrone ou avant une chirurgie lourde et invasive.

- Bilan d'adénopathies prévalentes

Dans le cas d'adénopathies métastatiques, en présence d'une panendoscopie négative et d'examen morphologiques non contributifs, la TEP-TDM permet de retrouver le cancer primitif dans 8 à 50 % des cas selon les séries (Schöder, 2004).



- Bilan de récurrence

Dans le cas de suspicion de récurrence, la TEP-TDM peut être intéressante si elle est réalisée au moins 12 semaines après la radiothérapie et en complément de l'examen clinique (risques de faux-positifs : mucite, ulcération...). Sa valeur prédictive négative serait excellente.

### Indications non valides hors protocole

- Évaluation thérapeutique

Les données de la littérature sont encore insuffisantes pour prendre en compte le résultat de la TEP-TDM pour guider la réponse au traitement chimio-radiothérapeutique.

- Délimitation des volumes cibles de radiothérapie

Même si l'imagerie TEP-TDM peut aider au contourage des volumes de radiothérapie, cela doit être validé lors de protocoles. La SUV ne peut à elle seule guider la délimitation des volumes. Des développements méthodologiques et logiciels sont nécessaires pour déterminer exactement le volume du signal TEP (variabilité de la SUV, autre méthode de quantification du signal, correction de volume partiel...).

- Recherche systématique de récurrence

Bien que la TEP-TDM pourrait dépister jusqu'à 30 % des récurrences chez des patients asymptomatiques avec un examen clinique normal (Salun, 2009), celle-ci ne doit pas être réalisée systématiquement dans le suivi des patients, hors protocole d'évaluation.

### Mode de réalisation et rendu de résultats de la TEP-TDM au <sup>18</sup>F DG

- Préparation spécifique pour diminuer les fixations musculaires cervicales
- Injection de produit de contraste iodé possible si logiciel de correction disponible
- Acquisition TDM en coupes de 2,5 mm tous les 1,25 mm
- Acquisition corps entier en 2 temps
  - Acquisition épaules-cuisses : pas de 2 min 30 à 3 min selon les machines
  - Acquisition de 2 pas de 5 min chacun, selon les machines, sur l'aire cervico-encéphalique incluant la base du crâne pour l'étude des régions rétro-pharyngées et spinales
- Analyse de l'examen TEP corrigé et non corrigé de l'atténuation avec description de la fixation tumorale, des fixations ganglionnaires et à distance
- Edition des coupes fusionnées des examens TEP et TDM incluant les fixations du <sup>18</sup>F DG
- Edition des valeurs de SUV pour la lésion primitive, les ganglions et les lésions à distance, sans seuil de significativité
- Mesure associée des structures ganglionnaires hyperfixantes



## Annexe n°2 : Référentiel de bon usage hors GHS

INCa – AFSSAPS – HAS. Référentiel de bon usage hors GHS – Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou – Juillet 2009.

### Tableau de synthèse

(**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché ; **PTT** : Protocoles Thérapeutiques Temporaires ou situations temporairement acceptables ; **SNA** : Situations Non Acceptables)

CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES DE LA TÊTE ET DU COU	AMM	PTT	SNA
<b>▶ ERBITUX® - cetuximab</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erbitux® est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou               <ul style="list-style-type: none"> <li>- en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée,</li> <li>- en association avec la chimiothérapie à base de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique.</li> </ul> </li> </ul>	X X		
<b>▶ FARMORUBICINE® et génériques - épirubicine</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cancers épidermoïdes de la sphère oto-rhino-laryngologique.</li> </ul>	X		
<b>▶ NAVELBINE® et génériques - vinorelbine</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, lourdement pré-traités et en rechute, vinorelbine injectable en association au docetaxel.</li> </ul>			X
<b>▶ TAXOTERE® - docetaxel</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Taxotere® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, lourdement pré-traités et en rechute, en association à la vinorelbine injectable.</li> </ul>			X