

Évolutions dans la prise en charge des métastases ganglionnaires cervicales sans cancer primitif retrouvé ; avancées diagnostiques et nouvelle classification TNM

Idriss Troussier¹, Guillaume Klausner², Sylvain Morinière³, Eivind Blais⁴, Jean-Christophe Faivre⁵, Ambroise Champion⁶, Lionnel Geoffrois³, Carole Pflumio³, Emmanuel Babin⁷, Philippe Maingon¹, Juliette Thariat⁸

Reçu le 19 septembre 2017
Accepté le 15 novembre 2017
Disponible sur internet le :

1. CHRU Pitié-Salpêtrière, radiothérapie, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
2. Institut Gustave-Roussy, radiothérapie, 114, rue Edouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France
3. CHRU de Tours, carcinologie cervicofaciale, 2, boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France
4. Centre Bergonié, radiothérapie, 229, cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux, France
5. Institut de cancérologie de Lorraine, oncologie médicale, 6, avenue de Bourgogne, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France
6. Hôpitaux universitaires Genève, radiothérapie, rue Gabrielle-Perret-Gentil, 4, 1205 Genève, Suisse
7. CHRU de Caen, carcinologie cervicofaciale, avenue de la Côte-de-Nacre, 14033 Caen, France
8. ARCADE centre François-Baclesse, radiothérapie, 3, avenue du Général-Harris, 14000 Caen, France

Correspondance :

Juliette Thariat, ARCADE centre François-Baclesse, radiothérapie, 3, avenue du Général-Harris, 14000 Caen, France.
jthariat@gmail.com

Mots clés

Adénopathie cervicale
Cancer primitif inconnu
Human papilloma virus
Classification
Curage
Chirurgie robotique

Résumé

Introduction > Les métastases ganglionnaires cervicales sans cancer primitif retrouvé représentent 3 % des cancers de la tête et du cou et posent le problème des modalités diagnostiques à mettre en œuvre pour la recherche d'un éventuel cancer primitif. Cette revue fait le point sur les évolutions diagnostiques et leur impact thérapeutique potentiel.

Matériel et méthodes > Il s'agit d'une revue systématique de la littérature.

Résultats > Les évolutions réalisées ces dernières années pour les cancers liés au *human papilloma virus* (HPV), dans les domaines de l'imagerie et de la chirurgie mini-invasive concernent également les adénopathies cervicales sans cancer primitif retrouvé. Avec l'avènement du TEP scanner et de la chirurgie robotique ou laser, le taux de détection de cancers primitifs est en augmentation et les traitements peuvent être adaptés et personnalisés. L'impact des modifications de la huitième classification TNM est discuté.

Conclusion > La prise en charge des métastases ganglionnaires cervicales sans cancer primitif retrouvé s'est significativement modifiée dans les 10 dernières années, l'impact de certains changements récents devra être évalué.

Keywords

Lymphadenopathy
Head and neck
Unknown primary
Human papilloma virus
Staging
Neck dissection
Robotic surgery

Summary

Advances in the management of cervical lymphadenopathies of unknown primary; advances in diagnostic imaging and surgical modalities and new international staging system

Introduction > Cervical lymphadenopathies of unknown primary represent 3 % of head and neck cancers. Their diagnostic work up has largely changed in recent years. This review provides an update on diagnostic developments and their potential therapeutic impact.

Materials and methods > This is a systematic review of the literature.

Results > In recent years, changes in epidemiology-based prognostic factors such as human papilloma virus (HPV) cancers, advances in imaging and minimally invasive surgery have been integrated in the management of cervical lymphadenopathies of unknown primary. In particular, systematic use of PET scanner and increasing practice of robotic or laser surgery have contributed to increasing detection rate of primary cancers. These allow more adapted and personalized treatments. The impact of changes in the eighth TNM staging system is discussed.

Conclusion > The management of cervical lymphadenopathies of unknown primary cancer has changed significantly in the last 10 years. On the other hand, practice changes will have to be assessed.

Introduction

Les métastases ganglionnaires cervicales, sans cancer primitif retrouvé, correspondent à des carcinomes épidermoïdes dans 40 % des cas, ou à des carcinomes indifférenciés dans 29 % des cas, et moins fréquemment à des adénocarcinomes (27 %) et des mélanomes (7 %) [1,2]. Ces métastases ganglionnaires représentent environ 3 % des néoplasies de la tête et du cou. Ces ganglions métastatiques sont dits sans porte d'entrée ou de cancer primitif inconnu, classés cT0 à l'issue du bilan diagnostique exhaustif et non Tx (tableau I), ce qui signifie que la tumeur primitive est indétectable par l'examen clinique, l'imagerie anatomique et métabolique, et la chirurgie ou les biopsies faites à visée diagnostique sur certains sites muqueux. Ces métastases ganglionnaires sont le plus souvent localisées aux niveaux des aires ganglionnaires cervicales II et III selon la classification de Robbins et plus récemment de Grégoire et al. [3,4]. Ces adénopathies de cancer primitif inconnu sont par ordre de fréquence N2a, mesurant généralement 3,5 à 5 cm, N2b et N3 puis N1 plus rarement [5] (selon les stades de la 8^e classification IUCC TNM).

Les métastases ganglionnaires cervicales sans cancer primitif retrouvé posent notamment le problème des modalités diagnostiques à mettre en œuvre pour la recherche d'un éventuel cancer primitif et le problème de la prise en charge thérapeutique. Les évolutions réalisées ces dernières années pour les cancers liés au *human papilloma virus* (HPV), de l'imagerie à la chirurgie mini-invasive concernent également les adénopathies cervicales sans cancer primitif retrouvé.

La présente revue de la littérature discute de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des métastases ganglionnaires

cervicales sans primitif connu de type carcinome épidermoïde ou carcinome indifférencié. Les types histopathologiques plus rares tels que les adénocarcinomes, mélanomes, lymphomes, et sarcomes ne seront pas abordés dans le cadre de ce travail.

Diagnostic

Bilan d'extension

Un examen clinique complet de la région de la tête et du cou avec naso-fibroscopie des voies aérodigestives supérieures devra être réalisé en consultation. La qualité croissante des fibroscopes et des images vidéoendoscopiques permet d'avoir une visualisation précise du pharyngolarynx. La palpation endobuccale de la loge amygdalienne et de la base de la langue permet de déceler des lésions sous-muqueuses sous la forme d'une simple induration. Elle doit être réalisée à la consultation mais aussi pendant la panendoscopie.

Un bilan d'imagerie exhaustif comprenant un scanner cervico-thoracique avec injection de produit de contraste iodé (en l'absence de contre-indication) et/ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection de gadolinium, sera interprété par des radiologues expérimentés en imagerie de la tête et du cou. Une tomographie par émission de positons avec injection de 18 fluorodesoxyglucose (PET-FDG) est indiquée en routine et permet de détecter un primitif chez 24 à 37 % des patients [6-13] (tableau II).

L'ensemble du bilan d'imagerie sera réalisé avant la panendoscopie sous anesthésie générale et avant le curage ganglionnaire cervical afin de guider la recherche d'un éventuel primitif. Par ailleurs, le bilan d'imagerie permettra d'effectuer un bilan

Évolutions dans la prise en charge des métastases ganglionnaires cervicales sans cancer primitif retrouvé ; avancées diagnostiques et nouvelle classification TNM

TABLEAU I

Classification des adénopathies cervicales sans cancer primitif retrouvé non viro-induits.

N	Classification clinique	Classification anatomo-pathologique	
N1	Unique, homolatérale ≤ 3 cm, sans EEC	Unique, homolatérale, ≤ 3 cm, sans EEC	
N2a	Unique, homolatérale, 3 à 6 cm, sans EEC	Unique, homolatérale, ≤ 3 cm, avec EEC	
		Unique, homolatérale, 3 à 6 cm, sans EEC	
N2b	Multiple, homolatérale, ≤ 6 cm, sans EEC	Multiple, homolatérale, ≤ 6 cm, sans EEC	
N2c	Bilatérale ou controlatérale, ≤ 6 cm, sans EEC	Bilatérale ou controlatérale, ≤ 6 cm, sans EEC	
N3a	Tout N ≥ 6 cm, sans EEC	Tout N ≥ 6 cm, sans EEC	
N3b	Tout N avec EEC clinique	Unique, ≥ 3 cm avec EEC	
		Multiples N avec EEC, homo-bi-controlatérales	
Classification des adénopathies cervicales sans cancer primitif retrouvé selon leur statut viral			
Stade	HPV+ /p16+	EBV +	CUP non viro-induits
Stade I	T0 N1 M0	Non applicable	Non applicable
Stade II	T0 N2 M0	T0 N1 M0	Non applicable
Stade III	T0 N3 M0	T0 N2 M0	T0 N1 M0
Stade IV	T0 N1-3 M1 clinique	IVa : T0 N3 M0	IVa : T0 N2 M0
	T0 N1-2 M1 histologique	IVb : T0 N1-3 M1	IVb : T0 N3 M0
			IVc : T0 N1-3 M1

N : adénopathies ; CUP : carcinome de primitif inconnu ; EEC : extension extracapsulaire ; HPV : *human papilloma virus* ; EBV : *Epstein Barr virus*.

TABLEAU II

Détection du cancer primitif des adénopathies cervicales métastatiques en fonction du type d'examen complémentaire d'imagerie.

Auteurs	Années	NB.	Pourcentage d'examens positifs/Pourcentage d'examens réalisés					Identification sans CTO (%)	CTO (%)
			EUA	TDM	IRM	PET-TDM			
Mehta et al. [26]	2009–2011	10	0 %/100 %	0 %/100 %	0 %/100 %	40 %/100 %	40		90
Nagel et al. [27]	1996–2011	36	50 %/31 %	–	–	–	50		86
Graboyes et al. [28]	2001–2012	65	–	0 %/89 %	0 %/11 %	0 %/65 %	0		89
Durmus et al. [24]	2008–2012	22	55 %/100 %	0 %/100 %	–	41 %/100 %	60		78
Patel et al. [65]	2010–2013	47	49 %/100 %	21 %/81 %	–/6 %	40 %/57 %	68		72
Geltzeiler et al. [29]	2010–2016	64	22 %/100 %	0 %/–	–	0 %/–	22		80
Hatten et al. [66]	2011–2015	60	–	12 %/73 %	29 %/23 %	31 %/98 %	–		80
Krishnan et al. [67]	2008–2014	7	50 %/43 %	29 %/100 %	–	29 %/100 %	50		71
Winter et al. [68]	2014–2016	32	0 %/100 %	0 %/53 %	0 %/41 %	0 %/100 %	0		53
Fu et al. [25]	Revue	139	23 %/37 %	10 %/64 %		44 %/28 %	–		80

NB : nombre ; EUA : endoscopie sous anesthésie ; CTO : chirurgie trans-orale.

d'extension à distance et de rechercher des tumeurs synchrones bronchopulmonaires et/ou œsophagiennes.

La panendoscopie permet de parfaitement visualiser les zones à risque de primitif occulte en dépliant les piliers amygdaliens et les vallécules. Ainsi une localisation dans les deux tiers supérieurs du cou doit faire rechercher un primitif au niveau des muqueuses des voies aérodigestives supérieures : le plus souvent dans l'oropharynx, mais doit également faire évoquer des localisations dans le larynx, l'hypopharynx ou le nasopharynx. Une localisation sous mandibulaire ou sous mentale fait souvent rechercher une localisation dans la cavité buccale. Une localisation cervicale postérieure fait rechercher, en particulier, un primitif au niveau du nasopharynx. L'oropharynx homolatéral (amygdale, base de langue) est la muqueuse où l'on retrouve le plus fréquemment une résurgence d'un cancer primitif préalablement infraclinique/microscopique chez 3 à 11 % des patients. L'hypopharynx homolatéral est le second site privilégié d'une résurgence muqueuse du primitif (1,5 à 3 % des cas). Moins fréquemment, elle peut concerner les muqueuses nasopharyngées et de la cavité buccale (0-3 % des cas) [2]. En outre la panendoscopie permet également la réalisation de biopsies dirigées sur les muqueuses macroscopiquement suspectes. En l'absence de lésion visible, des biopsies systématiques de l'ensemble des muqueuses ne sont pas réalisées en routine. Les sites muqueux, sièges de biopsies dirigées, sont sélectionnés davantage en fonction de l'atteinte ganglionnaire clinique, du bilan d'imagerie et des résultats histologiques. En pratique clinique, bien que le niveau de preuve demeure faible, des biopsies dirigées de la base de langue, du sinus pyriforme et du nasopharynx sont très fréquemment réalisées lors de la panendoscopie (NCCN Guidelines v2.2017) [2,14,15]. Cette démarche diagnostique permet de détecter une tumeur primitive chez plus de 50 % des patients présentant des métastases ganglionnaires au niveau du cou [16]. En outre, la panendoscopie rigide permet de rechercher une éventuelle néoplasie œsophagienne synchrone présente dans 1 à 15 % des cas en cas de terrain éthylo-tabagique [17] ; celui-ci étant associé à une augmentation du risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage [18,19].

Exploration chirurgicale : preuve histologique et recherche du cancer primitif

Amygdalectomie diagnostique

Une amygdalectomie unilatérale à visée diagnostique est préconisée de façon systématique du fait d'un taux de détection de primitif occulte de 18 à 45 % à l'ère du PET-FDG [20,21]. La réalisation d'une amygdalectomie controlatérale est sujette à controverse. Une atteinte amygdalienne controlatérale est retrouvée chez 6 à 10 % des patients dans l'étude de Koch et al. ; néanmoins l'intérêt de la réalisation d'une amygdalectomie controlatérale n'a pas été confirmé par d'autres séries [22]. Une telle stratégie chirurgicale pourrait être associée à une

morbidité postopératoire plus importante. Il est important de noter qu'une amygdalectomie dans ce contexte est réalisée selon une procédure à visée diagnostique, et non carcinologique. La résection chirurgicale est le plus souvent en résection microscopique à considérer incomplète de type R1 en cas d'atteinte amygdalienne retrouvée à l'anatomo-pathologie [7,20,23]. Sur le site amygdalien, une amygdalectomie est recommandée plutôt que des biopsies. Une évaluation des muqueuses oropharyngées, dont la base de langue, est réalisée dans le même temps par des biopsies dirigées. Celle-ci devient plus systématique avec la pratique de la chirurgie mini-invasive robotique ou laser. L'amygdalectomie est réalisée sous anesthésie générale par voie transorale classique. Cependant, une chirurgie endoscopique (robotique, ou laser) transorale peut être proposée dans le cadre du bilan diagnostique et thérapeutique. Elle permet de réaliser une amygdalectomie bilatérale associée à une résection des amygdales linguales. Cette attitude a été proposée par Durmus et al. sur une série de 22 patients et le carcinome primitif a été retrouvé dans 81,2 % des cas (59,1 % dans les amygdales palatines, et 18,2 % dans les amygdales linguales) [24]. À noter que dans cette étude, 77 % des résections étaient complètes R0. Il s'agissait dans 95 % des cas de tumeurs p16+. Le rôle de l'HPV est important à souligner ici, car les carcinomes induits par l'HPV se développent en priorité dans les tissus amygdaliens et volontiers au fond des cryptes ou des replis muqueux.

Le taux de détection du cancer primitif occulte par amygdalectomie systématique et biopsies est élevé, à savoir, de 63 à 100 % (tableau II). L'exérèse complète des amygdales permet donc dans la majorité des cas d'avoir une résection de toute la tumeur. L'avènement récent de techniques chirurgicales mini-invasives peut modifier la stratégie et les performances diagnostiques du geste. En effet, les capacités de visualisation des muqueuses oropharyngées et la faible morbidité de la résection par ces méthodes mini-invasives permettent une résection systématique non seulement des amygdales palatines bilatérales mais également des amygdales linguales bilatérales. La méta-analyse de Fu et al. comprenait 137 patients opérés au robot (six études) ou au laser (deux études) avec un cancer primitif retrouvé dans 80 % des cas [25]. Le corollaire était que le taux de détection d'un cancer primitif était de 72 % après un bilan d'imagerie exhaustif resté négatif. La pratique d'une exérèse avec examen extemporané n'est pas codifiée dans ce contexte. Cette chirurgie est diagnostique et peut être carcinologique. Les taux de marges/berges négatives sont variables de 49 % à 77 % de résection R0 [24,26-29]. Si une atteinte muqueuse est identifiée, il ne s'agit de facto plus de métastases ganglionnaires cervicales sans cancer primitif retrouvé. En conséquence, la prise en charge du site muqueux pourra nécessiter une reprise chirurgicale par la suite en cas de marge R1. En cas de résection R0 sur un pT1, peut se poser la question d'une abstention de radiothérapie, mais ce n'est pas l'objet de cet

article de discuter ce point. L'hémorragie postopératoire est la complication la plus fréquente retrouvée dans 5 % des cas, et au total un geste hémostatique au bloc opératoire nécessaire dans 3 % des cas, avec une évolution favorable dans tous les cas. Cette attitude chirurgicale maximaliste sur l'ensemble des amygdales palatines et linguales reste pour l'instant limité à quelques équipes. Lorsque la résection est complète, elle permet un meilleur ciblage de la radiothérapie postopératoire épargnant l'oropharynx [25].

Cytoponction du site ganglionnaire à l'aiguille fine guidée par échographie

L'examen de référence permettant de confirmer le diagnostic d'adénopathie métastatique en apparence primitive au niveau du cou est la cytoponction à l'aiguille fine guidée par échographie. Ce dernier examen permet de guider la biopsie et en augmente la rentabilité en ponctionnant sur la composante tissulaire de l'adénopathie plutôt qu'une partie nécrotique ou kystique. Cet examen, simple, modérément invasif, peu coûteux, a d'excellentes performances diagnostiques avec une sensibilité de 83-97 % et une spécificité 91-100 % [30]. Lorsqu'elle s'avère négative, la cytoponction peut être répétée. Il s'agit en effet d'une technique associée à un risque négligeable de dissémination tumorale le long du trajet de l'aiguille [31]. La cytoponction des adénopathies cervicales kystiques avec recherche de thyroglobuline est intéressante à titre de diagnostic différentiel et orientée vers un cancer différencié de la thyroïde.

Adénectomie diagnostique

Lorsque le résultat de l'examen cytologique est à plusieurs reprises douteux ou négatif, une intervention chirurgicale est recommandée. Celle-ci consistera en une cervicotomie exploratrice avec adénectomie diagnostique et un examen histopathologique extemporané, qui, en cas de positivité, doit être suivi d'un évidement ganglionnaire du cou. Une biopsie incisionnelle, source de rupture capsulaire au niveau du ganglion atteint, est à proscrire [32,33]. Cependant il existe des cas où ni une adénectomie ni un curage ne sont réalisables du fait d'une adénopathie circonférentielle à plus de 180 degrés autour de l'axe carotidien. Si de plus cette adénopathie est très nécrotique et que la cytoponction est non contributive, une biopsie peut exceptionnellement être discutée.

Carcinomes épidermoïdes liés aux virus oncogènes : *human papilloma virus* et *Epstein Barr virus*

Outre l'examen morphologique anatomo-pathologique standard, une étude immuno-cytochimique est souhaitable en routine dans les limites du matériel cellulaire disponible. En pratique, la recherche d'un *human papilloma virus* (HPV) à haut risque oncogénique 16 ou 18 et d'*Epstein Barr virus* (EBV) par des techniques conventionnelles d'immuno-histochimie ou

d'hybridation in situ est conduite sur les prélèvements réalisés. La recherche de la surexpression de la protéine p16, biomarqueur indirect d'une infection virale par HPV est la technique la plus coût-efficace dans ce cas. L'ADN d'HPV peut aussi être détecté par réaction en chaîne par polymérase (PCR) ou par hybridation in situ. Leur détection est particulièrement utile dans les carcinomes épidermoïdes ou peu différenciés pour orienter la stratégie thérapeutique. La fréquence de métastases ganglionnaires sans primitif retrouvé p16 positives est de 53 % (28 à 78 %) [34-37]. L'incidence des carcinomes épidermoïdes HPV positifs, est en nette augmentation ces dix dernières années dans les pays développés [38], et varie en fonction des différentes régions étudiées selon un gradient géographique croissant du Sud au Nord où ils peuvent représenter plus de 80 % des cas (tableau III).

Hors protocole de recherche, l'examen cytologique n'est pas complété, actuellement, par des analyses moléculaires. Ces techniques, en cours d'expérimentation et de développement, peuvent apporter une aide diagnostique et pronostique supplémentaire lorsque l'immuno-histochimie est négative ou non contributive. Par exemple, la surexpression du récepteur de l'*epidermal growth factor* (EGFR), une mutation de p53 ou sa forte expression en immunohistochimie sont des facteurs pronostiques indépendants péjoratifs de la survie globale [39]. Cependant, il n'y a pas d'implication thérapeutique particulière devant ces observations. Plus fréquemment identifiées chez les patients fumeurs, ces altérations moléculaires pourraient cependant contrebalancer le bon pronostic initial des carcinomes épidermoïdes liés à HPV et rendre inéligibles ces patients à un protocole de désescalade thérapeutique [40,41].

Indépendamment du statut HPV, devant la présence d'un carcinome indifférencié, il est recommandé de rechercher une infection à *Epstein Barr virus* (EBV) afin de rechercher un primitif du nasopharynx dont le pronostic est différent de celui des autres carcinomes indifférenciés et nécessite une stratégie de traitement spécifique [42]. En effet, du fait du drainage lymphatique bilatéral des carcinomes du nasopharynx, une positivité à l'EBV est susceptible de modifier les volumes cibles cervicaux et muqueux bilatéraux de la radiothérapie [42]. Dans cette stratégie thérapeutique spécifique, la radiothérapie sera associée à une chimiothérapie concomitante à base de sels de platine dont le bénéfice en survie globale dans les cancers du nasopharynx est bien établi [13].

Bilan pré-thérapeutique

Quel que soit la stratégie thérapeutique envisagée, avant l'initiation du traitement par radiothérapie, devront être réalisés un bilan clinique général (à la recherche spécifique de douleurs, d'une intoxication alcool-tabagique ou aux cannabinoïdes ou d'une exposition professionnelle ou encore d'un reflux gastro-œsophagien), un bilan nutritionnel (pour la détection précoce d'une dénutrition par la recherche d'une perte de poids récente,

TABLEAU III

Association entre le *human papilloma virus*, l'*Epstein Barr virus* et les carcinomes épidermoïdes ganglionnaires métastatiques sans primitif retrouvé.

Auteurs	Années	Pays	Nb.	P16-Positive %	ADN-HPV	Les 2 positifs	ADN-EBV
Chenevert et al. [69]	1956-1969	États-Unis Nord-est	13	15	23	15	-
Davis et al. [70]	1980-2010	États-Unis Nord-est	39	74	64	64	-
Perkins et al. [71]	1989-2008	États-Unis Est	34	47	-	-	-
Keller et al. [34]	1990-2010	États-Unis Nord-est	35	74	-	-	-
Demiroz et al. [72]	1994-2009	États-Unis Nord-est	17	59	59	59	-
Begum et al. [73]	1995-2005	États-Unis Nord-est	10	30	30	30	-
Nagel et al. [27]	1996-2011	États-Unis Sud-ouest	52	78	-	-	-
Desai et al. [37]	2000-2007	États-Unis Est	41	37	29	27	-
Graboyes et al. [28]	2001-2012	États-Unis Nord-est	68	96	-	-	-
Compton et al. [36]	2002-2009	États-Unis Sud	25	28	44	28	-
Sher et al. [74]	2004-2009	États-Unis Nord-est	24	29	-	-	0
Durmus et al. [24]	2008-2012	États-Unis Nord-est	20	95	-	-	-
Hosni et al. [75]	2005-2013	Canada	61	62	-	-	-
Richard et al. [76]	2007-2012	Grande-Bretagne	36	69	-	-	-
Zengel et al. [77]	1994-2009	Allemagne	26	81	81	81	-
Weiss et al. [78]	2001-2009	Allemagne	13	85	92	85	-
Tribius et al. [79]	2002-2011	Allemagne	63	57	52	37	-
Straetmans et al. Vent et al. [80,81]	1997-2010	Allemagne Pays-Bas	59	22	22	22	-
Bussu et al. [42]	2010-2012	Italie	22	-	45	-	23
Jensen et al. [82]	2000-2011	Danemark	60	22	22	18	-
Axelsson et al. [83]	1992-2009	Suède	68	69	-	-	-
Sivars et al. [84]	2000-2007	Suède	50	42	40	36	-
Park et al. [85]	1997-2009	Corée du Sud	63	50	53	43	-
Cheol Park et al. [86]	2011-2015	Corée du Sud	54	54	37	3	4
Kobayashi et al. [87]	1997-2010	Japon	33	24	18,2	18	-
Yasui et al. [88]	2005-2012	Japon	27	52	37	37	-

NB : nombre ; HPV : *human papilloma virus* ; EBV : *Epstein Barr virus* ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %.

la mesure systématique du poids et l'évaluation de sa cinétique, la mesure de la taille et le calcul de l'indice de masse corporelle), une évaluation sociale et psychologique. Un bilan préopératoire (évaluation de l'ouverture buccale, numération formule sanguine pour dépister une éventuelle anémie, un bilan hémostase et pré-transfusionnel) est également réalisé, complété par un bilan des potentielles comorbidités associées (fonction cardiopulmonaire), un bilan bucco-dentaire par un spécialiste pour une mise en état adaptée de la cavité buccale (détartrage, avulsions dentaires si nécessaire...) et la fabrication de gouttières dentaires en vue d'une fluoro-prophylaxie quotidienne post-radique. Il sera étoffé en cas de chimiothérapie concomitante par un bilan spécifique comportant un bilan biologique (hépatique et rénal), un électrocardiogramme et un bilan auditif.

Classification

Un chapitre spécifique aux adénopathies cervicales de cancer primitif inconnu figure désormais dans le manuel de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8^e édition de la classification des cancers de la tête et du cou. Le cancer primitif non détecté à l'issue du bilan diagnostique exhaustif est qualifié de cT0. Pour la classification ganglionnaire, celle-ci suit les définitions du cancer de l'oropharynx pour les carcinomes HPV positifs et du nasopharynx pour ceux EBV positifs. Pour les autres situations, une classification N modifiée a été proposée intégrant la notion d'extension extracapsulaire ganglionnaire [5,43-47]. Ci-dessous se trouve le tableau des classifications TNM des adénopathies cervicales de la tête et du cou sans cancer primitif retrouvé associées ou non à infection HPV ou EBV avec la caractéristique d'extension capsulaire ganglionnaire ou non (*tableau 1*).

Dans ces classifications, le « creux sus-claviculaire » est remplacé par le terme « niveau inférieur du cou » (niveaux IV et/ou VB) [4]. L'extension extracapsulaire ganglionnaire (EEC) clinique et anatomo-pathologique est désormais intégrée dans la 8^e édition de la classification TNM ; une extension extracapsulaire à l'anatomo-pathologie étant de pronostic péjoratif.

Plusieurs études ont montré que la tomodensitométrie ou l'IRM ne permettent pas de prédire de manière fiable la présence d'une extension extracapsulaire en comparaison à l'examen anatomo-pathologique dans les cancers de la tête et du cou [47]. Par conséquent, l'extension extracapsulaire (EEC) clinique dans la classification cTNM fait uniquement référence aux cas sans équivoque, tels qu'une atteinte cutanée ou une invasion des tissus mous avec une fixation par atteinte profonde des tissus musculaires (ou muscles) sous-jacents ou des structures adjacentes ou des signes cliniques d'atteinte nerveuse. S'agissant de l'extension extracapsulaire dans la 8^e édition de la classification pTNM anatomo-pathologique, l'extension fait l'objet d'une description plus détaillée qu'antérieurement. Les modalités en sont les suivantes : EEC mineure $\leq 0,2$ cm au-delà de la capsule ganglionnaire ; EEC majeure $> 0,2$ cm au-delà de la

capsule ganglionnaire. La présence de cellules carcinomateuses dans les tissus mous dans les voies de drainage lymphatique sans ganglion lymphatique identifiable équivaut à des ganglions positifs en rupture capsulaire majeure.

Ces modifications substantielles de la classification cTNM et pTNM ont pour but de mieux prendre en compte le pronostic lié à des critères histocliniques [44-48].

Stratégies de traitement

Chirurgie ganglionnaire suivie d'une radiothérapie associée ou non à une chimiothérapie concomitante

Chirurgie ganglionnaire

Le type de curage ganglionnaire, sélectif, radical ou radical modifié, est fonction : du stade ganglionnaire initial clinique, du niveau ganglionnaire envahi et de l'envahissement des structures adjacentes aux adénopathies métastatiques selon l'interprétation du scanner cervical, du TEP-scanner au FDG et/ou de l'IRM ainsi que des constats peropératoires des rapports entre les ganglions, les vaisseaux du cou et du muscle sterno-cléido-mastoïdien.

L'évidement ganglionnaire cervical radical, tel que décrit par Martin et al., actualisé par Robbins et al. [49,50], consiste en une résection homolatérale de tous les ganglions lymphatiques s'étendant du bord inférieur de la mandibule à la ligne virtuelle sus-claviculaire, et latéralement du bord latéral du muscle sterno-hyoïdien, l'os hyoïde, le ventre antérieur controlatéral du muscle digastrique jusqu'au bord antérieur du muscle trapèze en arrière. Autrement dit, il comprend une résection extensive de tous les niveaux ganglionnaires I-V, sacrifiant le nerf spinal accessoire, la glande sous-mandibulaire, la partie postérieure de la parotide, la veine jugulaire interne, le muscle sterno-cléido-mastoïdien, en épargnant seulement les ganglions sous-occipitaux, buccinateurs, rétro-pharyngés et péri-parotidiens. Ce type de curage ganglionnaire cervical radical n'est plus systématiquement proposé du fait de la morbidité qui lui est associée, d'autant plus que l'ensemble des aires ganglionnaires cervicales sont rarement à risque d'être toutes envahies. Il reste indiqué dans les cas de maladies N3, avec une extension aux tissus mous clinique ou radiologique [51-53]. En comparaison à un évidement ganglionnaire radical, un curage radical modifié préserve les structures musculaires, vasculaires et nerveuses non macroscopiquement envahies (sacrifiées au cas par cas dans le cas contraire). De plus, lorsque l'adénopathie (ou des adénopathies) se situe(nt) au niveau des aires ganglionnaires le long de la chaîne jugulaire interne (zones II, III et IV), ce qui est typique des adénopathies métastatiques de primitif inconnu, l'évidement de la zone ganglionnaire la médiane n'a pas d'utilité [52,54]. Dans le cas d'adénopathies en territoire 1b, il est, en revanche, recommandé de pratiquer l'évidement du niveau contigu 1a. Ainsi, des techniques d'évidement ganglionnaire cervical sélectif se sont développées et

ont prouvé, en combinaison avec la radiothérapie ou la radiochimiothérapie, leur efficacité [55].

Un évidement cervical peut être proposé comme traitement exclusif en cas de faible volume ganglionnaire cervical pN1 sans extension extracapsulaire majeure à l'examen anatomo-pathologique, sans antécédent de biopsie incisionnelle et dont l'amygdalectomie serait histologiquement saine. Des séries historiques chirurgicales ne retrouvaient pas de récurrence locale chez ces patients à bas risque [6,56,57]. Plus récemment, Miller et al. [58], décrivaient une rechute locale après évidement cervical exclusif sur sept patients pN1. Cette rechute ganglionnaire cervicale survenait alors qu'il existait initialement lors du curage une extension extracapsulaire. Inversement, Patel et al. [59] ne retrouvaient aucune récurrence locale mais les patients concernés n'avaient pas d'extension extracapsulaire. En cas d'extension extracapsulaire, compte tenu du recul faible sur l'application de la nouvelle classification, il paraît prudent, en cas d'extension extracapsulaire mineure en particulier chez un patient ayant une adénopathie HPV-, de néanmoins discuter une indication d'irradiation et de bien colliger les données de ces patients.

Radiothérapie ± chimiothérapie concomitante adjuvante ou postopératoire

Un traitement systémique concomitant à la radiothérapie adjuvante est indiqué en cas d'embolies vasculaires, d'engainements périnerveux, de rupture capsulaire, de résection chirurgicale microscopique ou macroscopique non saine (R1 ou R2) ou en cas d'envahissement ganglionnaire avancé pN2b à partir de 3 adénopathies métastatiques, pN2c ou pN3. La question d'une extension extracapsulaire mineure comme seul facteur histopronostique défavorable devra être particulièrement discutée. Il a été montré que le degré d'extension extracapsulaire de métastases ganglionnaires de carcinome épidermoïde était pour 32 % des cas inférieure à 1 mm et était associé à un pronostic plus favorable qu'une extension extracapsulaire dite majeure (extension supérieure ou égale à 2 mm) justifiant la distinction entre une EEC > 2 mm et ≤ 2 mm dans la 8^e classification TNM [34]. La chimiothérapie concomitante de référence comporte du cisplatine 100 mg/m² en trois cycles à trois semaines d'intervalle en absence de contre-indication rénale otologique et générale. En cas de contre-indication rénale au cisplatine, une chimiothérapie de type carboplatine 70 mg/m²- 5-fluorouracile 600 mg/m² (J1-J4 en perfusion continue), intraveineux, J1, J22 et J43, peut être proposée en première alternative pour des patients en bon état général PS 0-1 et sans toxicité otologique. Finalement, en cas d'hypoacousie, ou d'insuffisance rénale chez un patient PS 2, une thérapie moléculaire ciblée de type cetuximab en intraveineux (dose de charge 400 mg/m² et 250 mg/m² hebdomadaire) peut être une option en cas de reliquat ganglionnaire macroscopique après curage. En revanche, l'utilisation du cetuximab en

situation postopératoire sans reliquat macroscopique n'est actuellement pas validée (NCCN Guidelines : occult primary 02.2017).

En l'absence de ces facteurs de mauvais pronostic, une radiothérapie postopératoire seule devra débuter au plus tard dans les six semaines après la chirurgie en cas de suites opératoires simples [45]. Elle pourrait débuter plus rapidement surtout après curage sélectif et amygdalectomie endoscopique du fait de leur caractère moins invasif.

Une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est désormais la technique de référence d'irradiation des néoplasies de la région cervico-faciale. Dans le cas d'une EEC ≤ 2 mm, la question d'une diminution de la dose habituelle de 66 Gy à 54 Gy (comme en l'absence d'EEC) en 33 à 27 fractions de 2 Gy au niveau des territoires atteints, est aussi légitime que l'omission d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie dans le but de diminuer les toxicités aiguës et tardives. Cette question d'une modulation de la dose totale de prescription selon l'ensemble de ces critères devra faire l'objet d'études prospectives.

Chimio-radiothérapie exclusive

Chimio-radiothérapie concomitante

Comme cela est souvent réalisé aux États-Unis, il est possible de proposer une radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante sans recours à la chirurgie. Une technique de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) est également à privilégier. La dose totale en radiothérapie ou radiochimiothérapie exclusive est de 70 Gy (2 Gy/fraction), une fraction/jour du lundi au vendredi sur 7 semaines, délivrée sur le volume tumoral macroscopique avec une marge de 5 à 10 mm selon imagerie. Le volume anatomo-clinique à bas risque comprend l'oropharynx et hypopharynx homolatéraux ou en totalité et les niveaux ganglionnaires adjacents à ceux atteints et plus ou moins ceux contro-latéraux selon le contexte clinique avec une dose de prescription de 50-54 Gy en fractionnement classique de 2 Gy par fraction. La chimiothérapie concomitante de référence est identique à la chimiothérapie associée à la radiothérapie postopératoire, comportant du Cisplatine 100 mg/m² en trois cycles à trois semaines d'intervalle en l'absence de contre-indication. En cas de contre-indication, l'alternative reste une chimiothérapie de type carboplatine 70 mg/m²- 5-fluorouracile 600 mg/m² (J1-J4 en perfusion continue), intraveineux, J1, J22 et J43. En cas de comorbidités (hypoacousie, insuffisance rénale) ou d'altération de l'état général (patient PS 2), une thérapie moléculaire ciblée de type cetuximab en intraveineux (dose de charge 400 mg/m² et 250 mg/m² hebdomadaire) peut être une option de radiochimiothérapie exclusive possible. (NCCN Guidelines : occult primary 02.2017).

Pour conclure, aucune étude robuste n'a statistiquement démontré de différence de survie globale entre les populations

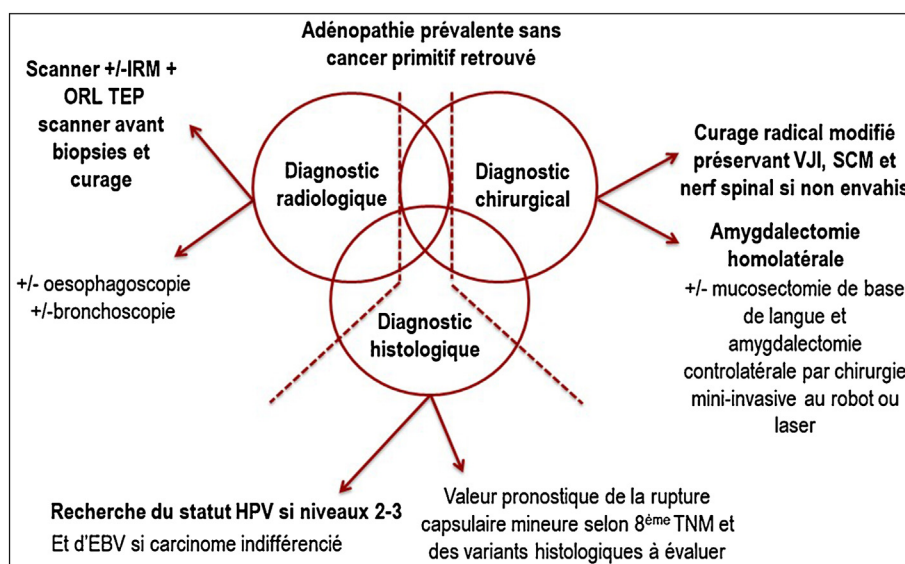


FIGURE 1

Classifications TNM des adénopathies cervicales de la tête et du cou sans cancer primitif retrouvé associées ou non à infection HPV ou EBV avec la caractéristique d'extension capsulaire ganglionnaire ou non

de patients en fonction du type de traitement, autrement dit, soit une chirurgie première suivie de radiothérapie ou radiochimiothérapie postopératoire, soit par radiothérapie–chimiothérapie exclusive. Par exemple, Balaker et al. retrouvaient une survie globale à cinq ans des patients traités par chirurgie première suivie de radiothérapie ou de radiochimiothérapie était de 52,4 % tandis que la survie des patients traités par radiothérapie ou radiochimiothérapie première était de 46,6 % ($p = 0,55$) [60].

Chimiothérapie d'induction

Dans les situations d'adénopathies non résécables, telles qu'un envahissement ganglionnaire massif N3 non résécable ou de maladie agressive d'évolution rapide, une chimiothérapie d'induction de type taxane, cisplatine, fluorouracile peut être proposée pour permettre une réduction de la taille des lésions avant la radiochimiothérapie. Toutefois, le bénéfice en survie globale ou en survie sans récurrence de cette chimiothérapie d'induction n'a pas été démontré prospectivement dans cette situation clinique, cependant il existe dans l'essai 2007-02 un bénéfice en survie sans métastase [61,62]. Lorsqu'une induction est discutée et que la probabilité de résécabilité secondaire est faible, il est important d'anticiper les toxicités de cette chimiothérapie d'induction qui compromettent dans 50 % des cas la réalisation d'une radiochimiothérapie optimale [63,64].

Conclusion

L'incidence des métastases ganglionnaires sans primitif retrouvé tend à diminuer avec l'amélioration des techniques

d'imagerie diagnostiques et la chirurgie robotique permettant une meilleure détection du primitif occulte. Le(s) adénopathie(s) cervicale(s) métastatique(s) de primitif inconnu sont souvent associées à l'infection HPV, de meilleur pronostic que la même maladie développée chez les patients alcool-tabagiques et dont les tumeurs sont HPV négatifs. Les modifications substantielles de la classification pronostique TNM 2016 amèneront probablement à réévaluer les stratégies en fonction de la rupture capsulaire et du statut HPV (figure 1). Les techniques innovantes, notamment la radiothérapie par modulation d'intensité ont permis une optimisation de la prise en charge des métastases ganglionnaires sans cancer primitif retrouvé avec un contrôle tumoral équivalent aux techniques anciennes et une amélioration de la qualité de vie à long terme des patients par la meilleure préservation des organes à risque. Deux modalités de traitement peuvent être proposées : une chirurgie première suivie d'une radiothérapie plus ou moins associée à une chimiothérapie concomitante ou une radiochimiothérapie exclusive éventuellement suivie d'un curage ganglionnaire cervical en l'absence de réponse complète. Les volumes cibles et la dose des muqueuses et des niveaux ganglionnaires sont à adapter au cas par cas selon le ou les niveaux ganglionnaires atteints, le stade N et les statuts HPV et EBV et le contexte clinique.

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

Références

- [1] Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours: results from a national survey by the Danish society for head and neck oncology. *Radiother Oncol* 2000;55(2):121-9.
- [2] Galloway TJ, Ridge JA. Management of squamous cancer metastatic to cervical nodes with an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3328-37.
- [3] Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(5):536-8.
- [4] Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NLIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014;110(1):172-81.
- [5] James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Wittekind C. Wiley: TNM classification of Malignant Tumours, 8th Edition, 2016. <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1119263573.html>.
- [6] Strojan P, Ferlito A, Langendijk JA, Corry J, Woolgar JA, Rinaldo A, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. A review of therapeutic options. *Head Neck* 2013;35(2):286-93.
- [7] Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(10):1024-9.
- [8] Yoo J, Henderson S, Walker-Dilks C. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in head and neck cancer. *Clin Oncol* 2013;25(4):e33-66.
- [9] Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer* 2004;101(11):2641-9.
- [10] Al-Ibraheem A, Buck A, Krause BJ, Scheidhauer K, Schwaiger M. Clinical applications of FDG PET and PET/CT in head and neck cancer. *J Oncol* 2009;2009:208725. [cité 19 juill 2017] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2730473/>.
- [11] Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2009;19(3):731-44.
- [12] Halimi C, Barry B, De Raucourt D, Choussy O, Dessard-Diana B, Hans S, et al. Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL), short version. Diagnosis of local recurrence and metachronous locations in head and neck oncology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015;132(5):287-90.
- [13] Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 2015;16(6):645-55.
- [14] Arosio AD, Pignataro L, Gaini RM, Garavento W. Neck lymph node metastases from unknown primary. *Cancer Treat Rev* 2017;53:1-9.
- [15] Mackenzie K, Watson M, Jankowska P, Bhide S, Simo R. Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease: United Kingdom national multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130(S2):S170-5.
- [16] Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, Werning JW, Kirwan J, Morris CG, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope* 2009;119(12):2348-54.
- [17] Hashimoto CL, Iriya K, Baba ER, Navarro-Rodriguez T, Zerbini MC, Eisig JN, et al. Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. *Am J Gastroenterol* 2005;100(2):275-82.
- [18] Pandeya N, Williams GM, Sadhegi S, Green AC, Webb PM, Whiteman DC. Associations of duration, intensity, and quantity of smoking with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am J Epidemiol* 2008;168(1):105-14.
- [19] Rossini AR, Hashimoto CL, Iriya K, Zerbini C, Baba ER, Moraes-Filho JPP. Dietary habits, ethanol and tobacco consumption as predictive factors in the development of esophageal carcinoma in patients with head and neck neoplasms. *Dis Esophagus* 2008;21(4):316-21.
- [20] Berta E, Atallah I, Rey E, Boyer E, Karkas A, Righini C-A. The role of tonsillectomy in the initial diagnostic work-up of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014;131(5):305-8.
- [21] Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE, Agrawal A. Tonsillectomy vs. deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors. *Laryngoscope* 2009;119(1):102-6.
- [22] Koch WM, Bhatti N, Williams MF, Eisele DW. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124(3):331-3.
- [23] Tanzler ED, Amdur RJ, Morris CG, Werning JW, Mendenhall WM. Challenging the need for random directed biopsies of the nasopharynx, pyriform sinus, and contralateral tonsil in the workup of unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2016;38(4):578-81.
- [24] Durmus K, Rangarajan SV, Old MO, Agrawal A, Teknos TN, Ozer E. Transoral robotic approach to carcinoma of unknown primary. *Head Neck* 2014;36(6):848-52.
- [25] Fu TS, Foreman A, Goldstein DP, de Almeida JR. The role of transoral robotic surgery, transoral laser microsurgery, and lingual tonsillectomy in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;45(1) [cité 11 juill 2017] <http://www.journalotohns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40463-016-0142-6>.
- [26] Mehta V, Johnson P, Tassler A, Kim S, Ferris RL, Nance M, et al. A new paradigm for the diagnosis and management of unknown primary tumors of the head and neck: a role for transoral robotic surgery. *Laryngoscope* 2013;123(1):146-51.
- [27] Nagel TH, Hinni ML, Hayden RE, Lott DG. Transoral laser microsurgery for the unknown primary: role for lingual tonsillectomy: transoral laser microsurgery for unknown primary. *Head Neck* 2014;36(7):942-6.
- [28] Graboyes EM, Sinha P, Thorstad WL, Rich JT, Haughey BH. Management of human papillomavirus-related unknown primaries of the head and neck with a transoral surgical approach: transoral management of p16+ unknown primary. *Head Neck* 2015;37(11):1603-11.
- [29] Geltzeiler M, Doerfler S, Turner M, Albergothi WG, Kubik M, Kim S, et al. Transoral robotic surgery for management of cervical unknown primary squamous cell carcinoma: updates on efficacy, surgical technique and margin status. *Oral Oncol* 2017;66:9-13.
- [30] Layfield LJ. Fine-needle aspiration in the diagnosis of head and neck lesions: a review and discussion of problems in differential diagnosis. *Diagn Cytopathol* 2007;35(12):798-805.
- [31] Fakhry C, Agrawal N, Califano J, Messing B, Liu J, Saunders J, et al. The use of ultrasound in the search for the primary site of unknown primary head and neck squamous cell cancers. *Oral Oncol* 2014;50(7):640-5.
- [32] Jones AS, Cook JA, Phillips DE, Roland NR. Squamous carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node. *Cancer* 1993;72(5):1756-61.
- [33] Motz K, Qualliotine JR, Rettig E, Richmon JD, Eisele DW, Fakhry C. Changes in unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck at initial presentation in the era of human papillomavirus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142(3):223-8.
- [34] Keller LM, Galloway TJ, Holdbrook T, Ruth K, Yang D, Dubyk C, et al. p16 status, pathologic and clinical characteristics, biomolecular signature, and long-term outcomes in head and neck squamous cell carcinomas of unknown primary: HPV-associated SCC of unknown primary. *Head Neck* 2014;36(12):1677-84.

Évolutions dans la prise en charge des métastases ganglionnaires cervicales sans cancer primitif retrouvé ; avancées diagnostiques et nouvelle classification TNM

- [35] Mork J, Lie AK, Glatte E, Clark S, Hallmans G, Jellum E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001;344(15):1125-31.
- [36] Compton AM, Moore-Medlin T, Herman-Ferdinandez L, Clark C, Caldito GC, Wang XI, et al. Human papillomavirus in metastatic lymph nodes from unknown primary head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145(1):51-7.
- [37] Desai PC, Jaglal MV, Gopal P, Ghim S-J, Miller DM, Farghaly H, et al. Human papillomavirus in metastatic squamous carcinoma from unknown primaries in the head and neck: a retrospective 7 year study. *Exp Mol Pathol* 2009;87(2):94-8.
- [38] Boscolo-Rizzo P, Schroeder L, Romeo S, Pawlita M. The prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of unknown primary site metastatic to neck lymph nodes: a systematic review. *Clin Exp Metastasis* 2015;32(8):835-45.
- [39] Morris LGT, Chandramohan R, West L, Zehir A, Chakravarty D, Pfister DG, et al. The molecular landscape of recurrent and metastatic head and neck cancers: insights from a precision oncology sequencing platform. *JAMA Oncol* 2017;3(2):244-55.
- [40] Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010;11(8):781-9.
- [41] Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, et al. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3128-37.
- [42] Bussu F, Sali M, Gallus R, Petrone G, Autorino R, Santangelo R, et al. HPV and EBV infections in neck metastases from occult primary squamous cell carcinoma: another virus-related neoplastic disease in the head and neck region. *Ann Surg Oncol* 2015;22(53):979-84.
- [43] Maxwell JH, Ferris RL, Gooding W, Cunningham D, Mehta V, Kim S, et al. Extracapsular spread in head and neck carcinoma: impact of site and human papillomavirus status. *Cancer* 2013;119(18):3302-8.
- [44] Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 2001;92(12):3030-6.
- [45] 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.
- [46] Mermod M, Tolstonog G, Simon C, Monnier Y. Extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2016;62:60-71.
- [47] Chai RL, Rath TJ, Johnson JT, Ferris RL, Kubicek GJ, Duvvuri U, et al. Accuracy of computed tomography in the prediction of extracapsular spread of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139(11):1187-94.
- [48] Liu JT, Kann BH, De B, Buckstein M, Bakst RL, Genden EM, et al. Prognostic value of radiographic extracapsular extension in locally advanced head and neck squamous cell cancers. *Oral Oncol* 2016;52:52-7.
- [49] Martin H, Del Valle B, Ehrlich H, Cahan WG. Neck dissection. *Cancer* 1951;4(3):441-99.
- [50] Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(7):751-8.
- [51] Pitman KT, Bradley PJ. Management of the N3 neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11(2):129-33.
- [52] Ferlito A, Rinaldo A. Is radical neck dissection a current option for neck disease? *Laryngoscope* 2008;118(10):1717-8.
- [53] Hamoir M, Silver CE, Schmitz S, Takes RP, Rinaldo A, Rodrigo JP, et al. Radical neck dissection: is it still indicated? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270(1):1-4.
- [54] Ferlito A, Kowalski LP, Silver CE, Shaha AR, Rinaldo A, Byers RM. The use and misuse of level IA dissection for head and neck cancer. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2002;122(5):553-5.
- [55] Pellitteri PK, Robbins KT, Neuman T. Expanded application of selective neck dissection with regard to nodal status. *Head Neck* 1997;19(4):260-5.
- [56] Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, Goepfert H, Geara F, Ang KK. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head Neck* 1998;20(8):674-81.
- [57] Aslani M, Sultanem K, Young T, Hier M, Niazi T, Shenouda G. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: Is there a need for neck dissection? *Head Neck* 2007;29(6):585-90.
- [58] Miller FR, Karnad AB, Eng T, Hussey DH, Stan McGuff H, Otto RA. Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET scan and negative panendoscopy. *Head Neck* 2008;30(1):28-34.
- [59] Patel RS, Clark J, Wyten R, Gao K, O'Brien CJ. Squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site: a « selective treatment » approach. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133(12):1282-7.
- [60] Balaker AE, Abemayor E, Elashoff D, St John MA. Cancer of unknown primary: does treatment modality make a difference? *Laryngoscope* 2012;122(6):1279-82.
- [61] Forastiere AA, Adelstein DJ, Manola J. Induction chemotherapy meta-analysis in head and neck cancer: right answer, wrong question. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2844-6.
- [62] Geoffrois L, Martin L, Garaud P, De Raucourt D, Miny J, Maingon P, et al. Induction docetaxel platinum 5-FU (TPF) followed by cetuximab-radiotherapy (cetux-RT) versus concurrent chemo-radiotherapy (CT/RT) in patients with N2b/c-N3 non operated stage III-IV squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN): Results of the GORTEC 2007-02 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2016;34(15 suppl):6000.
- [63] Stokes W, Amini A, McDermott J, Jimeno A, Raben D, Bowles DW, et al. Induction chemotherapy predicts cumulative radiation dose and fails to improve survival in advanced head and neck cancer, a national cancer data base analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(4):874-5.
- [64] Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Hernandez JJC, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2854-60.
- [65] Patel SA, Magnuson JS, Holsinger FC, Karni RJ, Richmon JD, Gross ND, et al. Robotic surgery for primary head and neck squamous cell carcinoma of unknown site. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139(11):1203-11.
- [66] Hatten KM, O'Malley BW, Bur AM, Patel MR, Rassekh CH, Newman JG, et al. Transoral robotic surgery-assisted endoscopy with primary site detection and treatment in occult mucosal primaries. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143(3):267-73.
- [67] Krishnan S, Connell J, Winter E, Ofo SC. Transoral robotic surgery base of tongue mucosectomy for head and neck cancer of unknown primary: tongue mucosectomy for head and neck cancer. *ANZ J Surg* 2016;87:E281-4 [Disponible sur : <http://www.doi.wiley.com/10.1111/ans.13741>].
- [68] Winter SC, Ofo E, Meikle D, Silva P, Fraser L, O'Hara J, et al. Trans-oral robotic assisted tongue base mucosectomy for investigation of cancer of unknown primary in the head and neck region. The UK experience. *Clin Otolaryngol* 2017;42(6):1247-51.
- [69] Chenevert J, Seethala RR, Barnes EL, Chiosea SI. Squamous cell carcinoma metastatic to neck from an unknown primary: the potential impact of modern pathologic evaluation on perceived incidence of human papillomavirus-positive oropharyngeal carcinoma prior to 1970. *Laryngoscope* 2012;122(4):793-6.
- [70] Davis KS, Byrd JK, Mehta V, Chiosea SI, Kim S, Ferris RL, et al. Occult primary head and neck squamous cell carcinoma: utility of discovering primary lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151(2):272-8.

I. Troussier, G. Klausner, S. Morinière, E. Blaisjean-Christophe Faivre, A. Champion, et al.

- [71] Perkins SM, Spencer CR, Cheroch RD, Haughey BH, Nussenbaum B, Adkins DR, et al. Radiotherapeutic management of cervical lymph node metastases from an unknown primary site. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138(7):656–61.
- [72] Demiroz C, Vainshtein JM, Koukourakis GV, Gutfeld O, Prince ME, Bradford CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary: neck dissection and radiotherapy or definitive radiotherapy: neck dissection plus RT versus definitive RT. *Head Neck* 2014;36(11):1589–95.
- [73] Begum S, Gillison ML, Nicol TL, Westra WH. Detection of human papillomavirus-16 in fine-needle aspirates to determine tumor origin in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1186–91.
- [74] Sher DJ, Balboni TA, Haddad RI, Norris CM, Posner MR, Wirth LJ, et al. Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy for unknown primary of head and neck. *Int J Radiat Oncol* 2011;80(5):1405–11.
- [75] Hosni A, Dixon PR, Rishi A, Au M, Xu W, Song Y, et al. Radiotherapy characteristics and outcomes for head and neck carcinoma of unknown primary vs T1 base-of-tongue carcinoma. *Otolaryngol Neck Surg* 2016;142(12):1208.
- [76] Richards TM, Bhide SA, Miah AB, Del Rosario L, Bodla S, Thway K, et al. Total mucosal irradiation with intensity-modulated radiotherapy in patients with head and neck carcinoma of unknown primary: a pooled analysis of two prospective studies. *Clin Oncol* 2016;28(9):e77–84.
- [77] Zengel P, Assmann G, Mollenhauer M, Jung A, Sotlar K, Kirchner T, et al. Cancer of unknown primary originating from oropharyngeal carcinomas are strongly correlated to HPV positivity. *Virchows Arch* 2012;461(3):283–90.
- [78] Weiss D, Koopmann M, Rudack C. Prevalence and impact on clinicopathological characteristics of human papillomavirus-16 DNA in cervical lymph node metastases of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2011;33(6):856–62.
- [79] Tribius S, Hoffmann AS, Bastrop S, Görögh T, Haag J, Röcken C, et al. HPV status in patients with head and neck carcinoma of unknown primary site: HPV, tobacco smoking, and outcome. *Oral Oncol* 2012;48(11):1178–84.
- [80] Straetmans J, Vent J, Lacko M, Speel E-J, Huebbers C, Semrau R, et al. Management of neck metastases of unknown primary origin united in two European centers. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272(1):195–205.
- [81] Vent J, Haidle B, Wedemeyer I, Huebbers C, Siefer O, Semrau R, et al. p16 expression in carcinoma of unknown primary: diagnostic indicator and prognostic marker. *Head Neck* 2013;35(11):1521–6.
- [82] Jensen DH, Hedback N, Specht L, Høgdall E, Andersen E, Therkildsen MH, et al. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary is a common event and a strong predictor of survival. *PLoS ONE* 2014;9(11) [cité 4 juill 2017]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4219682/>.
- [83] Axelsson L, Nyman J, Haugen-Cange H, Bove M, Johansson L, De Lara S, et al. Prognostic factors for head and neck cancer of unknown primary including the impact of human papilloma virus infection. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;46(1):45.
- [84] Sivas L, Näsman A, Tertipis N, Vlastos A, Ramqvist T, Dalianis T, et al. Human papillomavirus and p53 expression in cancer of unknown primary in the head and neck region in relation to clinical outcome. *Cancer Med* 2014;3(2):376–84.
- [85] Park GC, Lee M, Roh J-L, Yu MS, Choi S-H, Nam SY, et al. Human papillomavirus and p16 detection in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Oral Oncol* 2012;48(12):1250–6.
- [86] Cheol Park G, Roh J-L, Cho K-J, Seung Kim J, Hyeon Jin M, Choi S-H, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT vs. human papillomavirus, p16 and Epstein-barr virus detection in cervical metastatic lymph nodes for identifying primary tumors: Biomarkers for primary detection in SCCUP. *Int J Cancer* 2017;140(6):1405–12.
- [87] Kobayashi K, Saito Y, Omura G, Ando M, Sakamoto T, Yamasoba T, et al. Clinical features of human papilloma virus-related head and neck squamous cell carcinoma of an unknown primary site. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2014;76(3):137–46.
- [88] Yasui T, Morii E, Yamamoto Y, Yoshii T, Takenaka Y, Nakahara S, et al. Human papillomavirus and cystic node metastasis in oropharyngeal cancer and cancer of unknown primary origin. *PLoS One* 2014;9(4):e95364.