

EXPLORATION ET TRAITEMENT D'UN CARCINOME ÉPIDERMOÏDE GANGLIONNAIRE CERVICAL SANS PRIMITIF DÉCELÉ

P. PIRET (1), X. WERENNE (1), B. SAUTOIS, (2), P. DEMEZ (3), P. COUCKE (4)

RÉSUMÉ : A l'heure actuelle, le bilan à réaliser après découverte d'une adénopathie cervicale est bien codifié. Le PET-scan, dans un premier temps controversé, s'affirme étude après étude comme un élément essentiel. La stratégie de traitement pratiquée dans la plupart des centres consiste en un évidement cervical suivi de radiothérapie portant sur les muqueuses pharyngées ainsi que sur les relais ganglionnaires cervicaux bilatéraux avec éventuelle association à une chimiothérapie. Celle-ci est ajoutée en fonction de facteurs anatomo-pathologiques de mauvais pronostic, mais elle n'a pas fait la preuve de sa supériorité. De multiples études de phase II aboutissent d'ailleurs à des conclusions opposées. En dehors de données issues d'études randomisées, le traitement aujourd'hui se décide par analogie à ceux qui sont appliqués lorsque le site primitif tumoral est identifié dans la sphère ORL.

MOTS-CLÉS : *Cancers de la sphère ORL - Primitif inconnu - Radiothérapie*

INTRODUCTION

Une adénopathie cervicale doit faire évoquer soit une atteinte non tumorale infectieuse ou inflammatoire (exemple : adénopathie sur infection bucco-dentaire, maladie par griffade de chat, tuberculose), soit une atteinte tumorale. Dans ce dernier contexte, les tumeurs d'origine ORL, thyroïdiennes ou les lymphomes sont les plus fréquents. L'anamnèse et l'examen clinique orienteront le diagnostic. Très souvent, il s'agira d'un carcinome épidermoïde, particulièrement chez l'adulte alcool-tabagique. La localisation topographique de l'adénopathie permet parfois de situer le foyer primaire. Un ganglion pathologique situé dans l'aire I (fig. 1) nous incitera à rechercher une localisation tumorale buccale. En région II, on pourra plus particulièrement s'orienter vers le pharynx.

La symptomatologie présentée permet éventuellement de nous orienter vers le site siège du primitif. Par exemple, dans le cas d'une dysphagie ou d'une odynophagie, on suspectera une tumeur pharyngée. La raucité évoque plutôt une lésion tumorale laryngée.

Dans 3% des cas, l'origine même de cette adénopathie ne sera pas déterminée.

(1) Chef de Clinique, (4) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(2) Chef de Clinique, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

(3) Chef de Clinique, Service d'ORL, CHU de Liège.

WHAT IS THE STANDARD TREATMENT APPROACH FOR A CERVICAL LYMPH NODE METASTASIS FROM A SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF UNKNOWN ORIGIN ?

SUMMARY : The diagnostic work-up of cervical lymph node metastases from an occult primary tumour in the head and neck region is well established. PET-scan, which was controversial, is nowadays an integral part of it. Common therapeutic strategies include neck dissection followed by extensive irradiation of pharyngeal mucosa and bilateral lymph node areas. Chemotherapy is often added to these treatment modalities, especially if negative prognostic factors are present on the pathological specimen. However, its therapeutic benefit is not yet proven. There are numerous phase II studies available in the literature, sometimes with controversial conclusions. Therefore, as long as there are no data issued from randomized controlled trials, the treatment decisions are copied from the ones which are used when the primary tumour is well identified in the head and neck area.

KEYWORDS : *Head and neck cancer - Unknown primary carcinoma - Radiation therapy*

BILAN

Le but premier de cette exploration est de découvrir le site primitif à l'origine de cette dissémination ganglionnaire. Celui-ci sera, au terme de ce bilan, identifié dans plus de 40 à 50% des cas. Les autres objectifs seront d'évaluer l'étendue du cancer et d'identifier une éventuelle tumeur synchrone (2,5% à 8% des situations) (1, 2). Le bilan est aussi indispensable pour évaluer l'état général du patient souvent altéré par des assuétudes débilantes. Il sera le plus complet possible afin de définir une stratégie thérapeutique adaptée.

L'exploration sera constituée d'un examen clinique approfondi, des examens radiologiques (autant morphologiques que métaboliques). Une biopsie confirmera le diagnostic tumoral. Certains tests de laboratoires sont requis ainsi qu'un bilan dentaire, tout particulièrement indispensable préalablement à la radiothérapie. Nous allons passer en revue les différentes étapes du bilan.

EXAMEN CLINIQUE

Un examen clinique ORL avec fibroscopie est indispensable. Il doit porter non seulement sur les cavités buccale et oropharyngée mais également rhinopharyngée, hypopharyngée et laryngée. La palpation des régions amygdaliennes et basi-linguales ne doit pas être oubliée.

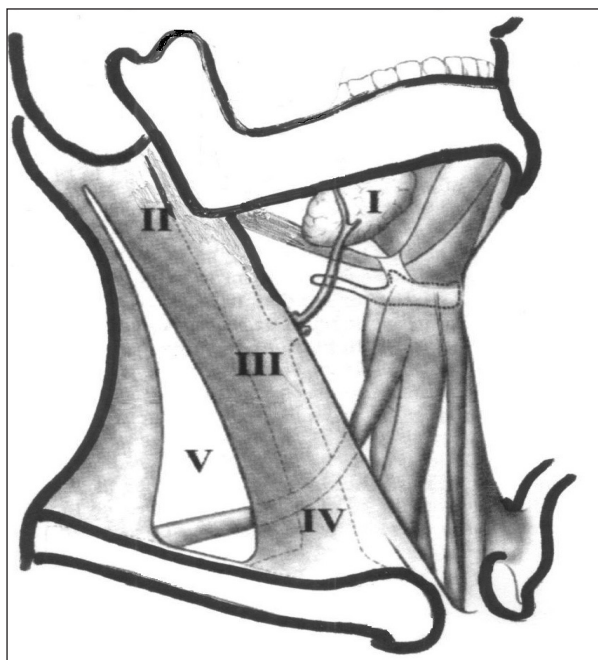


Figure 1. Aires ganglionnaires de la région cervicale.

Elle permettra éventuellement de mettre en évidence une tumeur infiltrante, sous-muqueuse, peu décelable à l'examen visuel (3).

Une tumeur cutanée (mélanome ou carcinome spinocellulaire) peut également disséminer dans ces relais ganglionnaires cervicaux. Un examen attentif des téguments faciaux et crâniens est requis. Des carcinomes spinocellulaires cutanés, même s'ils ont été traités avec succès et considérés comme «guéris», récidivent parfois localement, en particulier au sein de la parotide (3).

On fera une description détaillée de la localisation exacte du ou des ganglions suspects. Ces localisations seront décrites à l'aide des régions «chirurgicales» (fig. 1) (5).

BILAN PAR IMAGERIE (SCANNER CERVICO-FACIAL, RMN, ÉCHOGRAPHIE)

Cette exploration a pour but d'évaluer l'extension de la maladie ganglionnaire (nombre, taille, localisation). La tomodensitométrie cervico-faciale est, à cette fin, l'examen le plus performant (fig. 2). Il faudra essayer de détecter la tumeur primitive. Celle-ci sera découverte par ce biais dans 15 à 20% des cas, le plus fréquemment (plus de 80%) au sein de l'amygdale, ou encore en localisation basi-linguale (4).

L'iconographie oncologique est aujourd'hui souvent complétée par la technologie hybride du PET-scan. L'intérêt de ce PET-CT est double. Il permet éventuellement d'identifier la tumeur

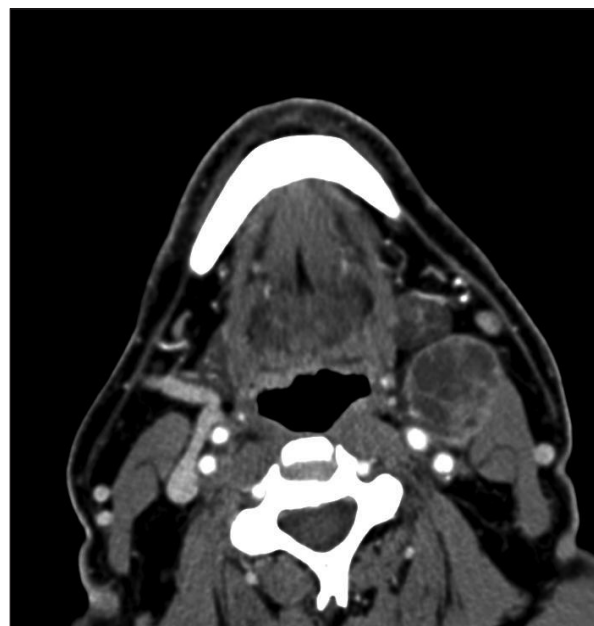


Figure 2. Exemple d'adénopathie kystique située dans l'aire ganglionnaire cervicale IIa (tomodensitométrie cervico-faciale).

primitive, mais son intérêt réside également dans la détection d'autres métastases ganglionnaires ou à distance, ainsi que d'autres tumeurs primitives (pulmonaires, voies aéro-digestives supérieures) (6, 7).

Pour évaluer ses performances dans la découverte des tumeurs ORL primitives jusque-là non détectées, le PET-scan ne devrait être prescrit qu'après finalisation du bilan diagnostique complet, ce qui est rarement le cas. On évite en effet de le proposer après la panendoscopie, les sites de prélèvement risquant d'induire erronément des fixations suspectes. De plus, des zones hypercaptantes décelées au moment du PET-CT seront préférentiellement biopsiées lors de la panendoscopie réalisée ultérieurement.

Rudmik et coll., très récemment, dans une étude prospective portant sur 20 patients, montrent que cet examen permet d'augmenter considérablement le taux de détection du primitif (11 patients) par rapport à la réalisation de biopsies multiples sous narcose (5 patients) (8).

Rusthoven et coll., évaluant le rôle du 18-FDG PET-scan dans la découverte des néoplasies primitives compilent, dans leur analyse, 16 études (302 patients). Dans cette méta-analyse, le site tumoral local a été découvert dans environ un quart des cas. Des nouvelles métastases sont également découvertes en nombre, soit régionalement (15,9%), soit à distance (11,2%) (9).

Cet examen peut révéler un nombre important de faux positifs : jusqu'à 40% en ce qui

concerne l'amygdale et plus de 20% au niveau basi-lingual (6, 7).

DIAGNOSTIC TUMORAL PAR BIOPSIE

Le diagnostic définitif sera obtenu par biopsies effectuées à l'occasion de la panendoscopie. Sous narcose, la cavité buccale, le pharynx, le larynx et l'œsophage sont examinés par endoscopie rigide. Si des zones suspectes sont visualisées, elles seront préférentiellement prélevées. Les biopsies seront également dirigées en fonction de l'examen clinique et des données de l'imagerie.

S'il n'y a pas de zone suspecte, des prélèvements seront réalisés systématiquement au niveau de la base de langue ainsi que dans les loges amygdaliennes, si celles-ci ont été préalablement opérées. Une fois sur deux, le site primitif non décelé, ni par l'examen clinique approfondi, ni par l'imagerie médicale, sera mis en évidence par ces biopsies.

Si l'amygdale est toujours en place, son exérèse permettra la découverte de la tumeur primitive dans 25% des cas. La biopsie parfois préconisée se montrera 3 fois moins performante. Sachant qu'une atteinte ganglionnaire est rarement controlatérale, l'exérèse de l'amygdale opposée n'est pas préconisée par tous les auteurs. Une biopsie simple peut alors être pratiquée en même temps que divers prélèvements portant sur les autres aires à risque (1, 3, 4).

BILAN BIOLOGIQUE

Les tests habituellement prévus avant toute prise en charge oncologique, et particulièrement si on évoque la possibilité d'une chimiothérapie, doivent être pratiqués. Le bilan sanguin comprendra donc au minimum les analyses suivantes : hémogramme, ionogramme, fonction rénale, marqueurs de dénutrition, tests hépatiques et thyroïdiens. Si les cellules tumorales analysées présentent un caractère indifférencié, le bilan sera complété par une recherche du virus Epstein-Barr par PCR.

Chez un patient non fumeur présentant une volumineuse adénopathie qui, de plus, renferme des cellules tumorales peu différenciées, on pourra particulièrement suspecter une tumeur induite par une infection HPV. La recherche de la présence du HPV peut être réalisée au sein du (des) ganglion(s) pathologique(s) prélevé(s) (souvent par p16 immuno-histochimie). Sa présence est très fréquente au sein des tumeurs primitives amygdaliennes et basi-linguales (30 à 50% de ces tumeurs sont HPV+). Sa positivité

ne constitue cependant qu'un indice quant à la localisation (10).

Hormis le HPV, on s'intéressera aussi au virus Epstein-Barr (EBV). Le caractère peu différencié ou indifférencié des cellules tumorales ainsi que la présence du EBV au sein du ganglion doivent inciter à rechercher une localisation rhinopharyngée et ce, d'autant plus que le patient appartient à une population génétiquement et géographiquement à risque (région méditerranéenne, nord-est asiatique, Alaska, Groenland).

BILAN DENTAIRE

Un bilan ne peut être considéré comme complet s'il n'y a pas eu une évaluation de l'état gingivo-dentaire. Cette évaluation ne sera pas seulement clinique. Elle sera agrémentée par un orthopantomogramme. Le dentiste informé d'une future prise en charge probable en radiothérapie, décidera de l'opportunité d'éventuelles extractions. Un assainissement dentaire, souvent nécessaire chez ces patients souffrant d'un alcool-tabagisme chronique et d'une hygiène dentaire insuffisante, limite le risque de survenue de complications radiques tardives telles que la radionécrose.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE D'UNE MÉTASTASE GANGLIONNAIRE CERVICALE DE PRIMITIF INCONNU

Le pronostic de cette maladie est semblable à celui observé lorsque la tumeur primitive est déterminée. Il dépend moins du traitement que du status ganglionnaire, en particulier du nombre, de la taille, de la localisation des adénopathies ainsi que de la présence d'une rupture capsulaire. A l'heure actuelle, aucune étude randomisée de phase 3 n'a permis d'établir de manière formelle une attitude thérapeutique claire. La survie globale n'est, dans la plupart des études, pas affectée par le choix du traitement. Tous stades confondus, elle avoisine 50% (11).

On retrouve les composants classiques d'une prise en charge oncologique, c'est-à-dire la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie. Pour ces modalités thérapeutiques, bon nombre de questions restent ouvertes.

CHIRURGIE

En chirurgie, plusieurs interrogations subsistent. Quelle sera l'étendue de l'intervention? Peut-on se contenter d'une biopsie excisionnelle afin de confirmer la nature histologique de l'atteinte ganglionnaire, sachant qu'on laissera au radiothérapeute le soin d'obtenir

le contrôle local de la maladie ? Doit-on, au contraire, prévoir un évidement cervical complet d'emblée qui sera suivi de toute façon par une radiothérapie couvrant ces différentes aires ganglionnaires ? Dans ce dernier cas de figure, l'association d'une chirurgie extensive à la radiothérapie entraîne une augmentation du risque d'effets secondaires.

Toutefois, le contrôle locorégional est significativement amélioré en cas de traitement combinant évidement et radiothérapie. Wallace et coll. constatent, dans leur étude rétrospective portant sur 179 patients, un taux de récurrence régionale à 5 ans de 7%. En l'absence d'évidement, ce taux passe à 27% (12).

Christiansen et coll. démontrent, dans leur étude portant sur 28 patients (17 patients opérés, 11 patients biopsiés), une amélioration de la survie. Ils rapportent que 55,6% des malades sont en vie à 5 ans après traitement combiné contre 18,2% après biopsie et radiothérapie. Cette différence reste hautement significative en analyse multi-variée ($p = 0,007$). Le contrôle local, à même échéance, est également amélioré (90,9% vs 40,9%) (13).

RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie non plus n'est pas totalement codifiée. Que doit-on considérer comme volume cible? Peut-on se contenter d'un ciblage portant sur la région ganglionnaire cervicale homolatérale ou doit-on intégrer les relais ganglionnaires controlatéraux ainsi que les muqueuses susceptibles d'être à l'origine de cette dissémination ganglionnaire ?

Cette question a fait l'objet d'une étude randomisée de phase 3 lancée par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) en 2003. Cette étude n'a pu être menée à terme, vu le peu de succès rencontré lors du recrutement. La question reste donc ouverte.

Le plus souvent, les 3 étages pharyngés (rhinopharynx, oropharynx et hypopharynx) sont considérés comme les régions les plus susceptibles d'être à l'origine de la maladie.

Plusieurs études de phase II montrent qu'une radiothérapie portant sur l'ensemble des régions pharyngées et cervicales bilatérales permet d'augmenter le contrôle locorégional d'un facteur deux par rapport à une radiothérapie ciblant seulement les aires ganglionnaires cervicales unilatérales. La survie globale reste dans, les deux groupes, relativement identique. (14, 15).

La tumeur primitive se développe peu fréquemment au niveau des muqueuses irradiées. A plus de 5 ans, elle est observée dans 10 à 20% des cas. Ce taux monte considérablement (environ 50%) si aucune radiothérapie n'a été envisagée (16).

Les doses d'irradiations dépendent de l'ampleur de l'acte chirurgical (biopsie, évidement) et des constatations anatomo-pathologiques. En cas de persistance macroscopique, une dose tumoricide de 70 Gy sera prescrite dans la zone ganglionnaire concernée. Si les tranches de section sont envahies, ou en cas de rupture capsulaire après chirurgie, la dose devra être amenée à 66 Gy. Les autres étages ganglionnaires homolatéraux non atteints, ainsi que les muqueuses ORL, seront irradiés à dose prophylactique (50 à 60 Gy). La chaîne cervicale controlatérale pourra faire également l'objet d'une radiothérapie prophylactique (50 à 54 Gy).

CHIMIOTHÉRAPIE

La chimiothérapie peut également faire l'objet d'un débat.

De prime abord, il serait logique d'assimiler cette population particulière de cancer ORL à la catégorie de patients à tumeur primitive connue en dissémination ganglionnaire (stades avancés).

En l'absence d'évidement, une radio-chimiothérapie à base de cisplatine sera choisie. Une sensibilisation à base de cétuximab en lieu du cisplatine est également envisageable (17, 18). En cas d'évidement, chez les patients avec facteurs anatomopathologiques défavorables (en particulier avec tranche de section envahie et/ou rupture capsulaire), cette chimiothérapie est également proposée.

A l'heure actuelle toutefois, aucune évidence n'est établie quant à l'intérêt de proposer cette association. Chen et coll. décrivent dans leur publication portant sur 60 patients répartis équitablement en 2 groupes, des taux très semblables de survie globale (89 vs 90%) de contrôle local (89 vs 92%) ainsi que de survie sans progression (79 vs 83%) selon que le patient bénéficie ou non d'une chimiothérapie associée. L'addition de cette chimiothérapie s'est, en outre, révélée nettement plus toxique. En effet, le taux de toxicité aiguë de grade égal ou supérieur à 3 passe de 25 à 59%. En ce qui concerne les effets tardifs, ce taux passe de 14 à 47%. Il s'agit toutefois d'une étude rétrospective portant sur une cohorte de patients assez restreinte. Il ne nous est donc pas permis de tirer des conclusions formelles et définitives (19).

CONCLUSION

La prise en charge d'un patient présentant une atteinte cervicale ganglionnaire d'une tumeur primaire inconnue requiert un bilan clinique complet, y compris dentaire. Il sera complété par une panendoscopie avec biopsie afin de déterminer la nature tumorale de la lésion. L'imagerie morphologique et métabolique complètera le bilan clinique à la recherche de la tumeur primaire. Si aucune zone n'est suspecte ni cliniquement ni radiologiquement, on effectuera des biopsies basi-linguales ainsi que dans les loges amygdaliennes. Si l'amygdale homolatérale est toujours en place, elle devra être prélevée. Certains points font encore l'objet d'un débat comme la place du PET-scan, l'importance de l'étendue du geste chirurgical (biopsie excisionnelle *versus* évidement), le volume à irradier ainsi que la place de la chimiothérapie. Le chirurgien ORL est amené à jouer un rôle prépondérant tant dans le bilan (panendoscopie, biopsie, amygdalectomie) que dans le traitement (évidement). La radiothérapie est incontournable dans la prise en charge thérapeutique. Dans les stades avancés, de plus mauvais pronostic, la chimiothérapie pourra améliorer la radio-curabilité. Le rôle de chaque discipline est ici souligné. La concertation oncologique multidisciplinaire permet à chacun d'apporter son expertise spécifique, ce qui est particulièrement important dans cette pathologie où beaucoup d'interrogations subsistent.

BIBLIOGRAPHIE

- Mendenhall WM, Mancuso AA, Amdur RJ, et al.— Squamous cell carcinoma metastatic to the neck from an unknown head and neck primary site. *Am J Otolaryngol*, 2001, **22**, 261.
- Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, et al.— Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope*, 2009, **119**, 2348-2354.
- Schwartz DL, Saltman BE.— Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. <http://www.uptodate.com/consultation> du 25 septembre 2012.
- Jereczek-Fossa BA, Jacek Jassem J, Orecchia R.— Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat. Rev*, 2004, **30**, 153-164.
- Gregoire V, Coche E, Cosnard G, et al.— Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol*, 2000, **56**, 135-150.
- Wong WL, Sonoda LI, Gharpurhy A, et al.— 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the assessment of occult primary head and neck cancer. An audit and review of published studies. *Clin Oncol*, 2012, **24**, 190-195.
- Roh JL, Kim JS, Lee JH, et al.— Utility of combined (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with cervical metastases from unknown primary tumors. *Oral Oncol*, 2009, **45**, 218-224.
- Rudmik L, Lau HY, Matthews TW, et al.— Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. *Head Neck*, 2011, **33**, 935.
- Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC.— The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph nodes metastases from unknown primary tumor. *Cancer*, 2004, **101**, 2642-2649.
- Desai PC, Jaglal MV, Gopal P, 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**, 94-98.
- Fakhrian K, Thamm R, Knapp S, et al.— Radio(chemo)therapy in the management of squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site. A retrospective analysis. *Strahlenther Onkol*, 2012, **188**, 56-61.
- Wallace A, Richards GM, Harari PM, et al.— Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am J Otolaryngol*, 2011, **32**, 286.
- Christiansen H, Hermann RM, Martin A, et al.— Neck lymph node metastases from an unknown primary tumor retrospective study and review of literature. *Strahlenther Onkol*, 2005, **181**, 355-362.
- Reddy SP, Marks JE.— Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, **37**, 797-802.
- Lu X, Hu C, Ji Q.— Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site : the impact of radiotherapy. *Tumori*, 2009, **5**, 185-190.
- Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, et al.— 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**, 121.
- Villeneuve H, Després P, Fortin B, et al.— Cervical lymph node metastases from unknown primary cancer: a single-institution experience with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, **82**, 1866-1871.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J.— Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*, 2010, **11**, 14.
- Chen AM, Farwell DG, Lau DH, et al.— Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin : how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, **81**, 346-352.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. P. Piret, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, Belgique.
Email : ppiret@chu.ulg.ac.be