

RECOMMANDATION POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Bilan préthérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS



Participants

Promoteur :
**Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie
et de Chirurgie de la Face et du Cou**

Avec :
**Société française de chirurgie maxillo faciale
Société française de radiologie
Société française de médecine nucléaire**

COMITE D'ORGANISATION

Dr Dominique de RAUCOURT, ORL, Caen
Dr Sylvain MORINIERE, ORL, Tours
Pr Vincent COULOIGNER, Dr Sophie TRONCHE, Société française d'ORL& CFC

GROUPE DE TRAVAIL

Président : Dr Dominique de RAUCOURT, ORL, Caen
Vice-président : Dr Sylvain MORINIERE, ORL, Tours

Dr Cécile BADOUAL, Anatomo-pathologiste, Paris
Pr Béatrix BARRY, ORL, Paris
Dr Chloé BERTOLUS, Chirurgien maxillo-facial, Paris
Pr Jean-François CHASSAGNE, Chirurgien maxillo-facial, Nancy
Pr Dominique CHEVALIER, ORL, Lille
Dr Frédérique DUBRULLE, Radiologue, Lille
Dr Jean-Claude FERRIE, Radiologue, Poitiers
Dr Frédéric LAGARDE, ORL, Orléans
Dr Michel LANGEARD, ORL, Châteaubriant
Dr Michel LAPEYRE, Radiothérapeute, Clermont Ferrand
Dr Erwan de MONES, ORL, Bordeaux
Dr Gwénaél RAOUL, Chirurgien maxillo-facial, Lille
Pr Christian RIGHINI, ORL, Grenoble
Dr Frédéric ROLLAND, Oncologue, Nantes
Pr Pierre Yves SALAUN, Médecine nucléaire, Brest
Pr Philippe SCHULTZ, ORL, Strasbourg
Dr Stéphane TEMAM, ORL, Villejuif
Dr Lionel TOUFFET, Anesthésiste, Brest
Pr Sébastien VERGEZ, ORL, Toulouse

GROUPE DE RELECTURE

Dr Marc ALFONSI, Oncologue Radiothérapeute, Avignon
Pr Emmanuel BABIN, ORL, Caen
Dr Georges BETTEGA, Chirurgien maxillo-facial, Grenoble
Dr Jean Louis BOURGAIN, Anesthésiste, Villejuif
Dr Alain COSMIDIS, ORL, Lyon
Dr Nicolas FAHKRY, ORL, Marseille
Dr Claire FAURE, Anatomopathologiste, Grenoble
Dr Loïc GAILLANDRE, Radiologue, Lille
Dr Gildas GUERET, anesthésiste, Brest
Dr Benoît GRIMAUX, ORL, Saint Lô
Pr Jean-Pierre GUICHARD, Radiologue, Paris
Dr Stéphane HANS, ORL Paris
Pr Jean LACAU SAINT GUILY, ORL, Paris
Pr Claire MAJOUFFRE-LEFEBVRE, Chirurgien maxillo-facial, Bordeaux
Dr Philippe MINGON, Oncologue Radiothérapeute, Dijon
Dr Isabelle de PINIEUX, Anatomopathologiste, Tours
Pr Vladimir STRUNSKI, ORL, Amiens

Sommaire

COMITE D'ORGANISATION	2
GROUPE DE TRAVAIL	2
GROUPE DE RELECTURE	3
METHODOLOGIE	6
1 INTRODUCTION	7
2 LE DELAI NECESSAIRE A LA REALISATION DU BILAN	8
3 EXAMEN CLINIQUE ET ENDOSCOPIES	10
3.1 L'examen clinique	10
3.1.1 Cavité orale, oropharynx.	10
3.1.2 Hypopharynx, larynx.	10
3.1.3 Examen cervical	11
3.2 Endoscopie (panendoscopie)	11
3.3 Place des fibroscopies bronchiques et œsophagiennes.	13
3.3.1 Place de la fibroscopie bronchique dans le bilan pré-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS.	13
3.3.2 Place de la fibroscopie œsophagienne dans le bilan pré thérapeutique des cancers des VADS :	15
3.4 Place des colorations vitales et des bio-endoscopies	21
3.4.1 La chromo-endoscopie dans le bilan initial des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou.	21
3.4.2 Bio-endoscopies.	26
4 IMAGERIE EXTENSION LOCOREGIONALE ET A DISTANCE	29
4.1 Imagerie morphologie et fonctionnelle : modalités de réalisation	30
4.1.1 Imagerie morphologique TDM et IRM	30
4.1.2 Imagerie fonctionnelle TEP, TEP-TDM	34
4.2 Appréciation locale et régionale	35
4.2.1 Evaluation tumorale locale	35
4.2.2 Evaluation de l'extension ganglionnaire	37
4.2.3 Adénopathie cervicale sans porte d'entrée	38
4.3 Recherche de primitif synchrone ou de localisations secondaires	41
4.4 Perspectives	43
4.4.1 Nouvelles séquences IRM et recherche en cancérologie des VADS	43
4.4.2 Nouveaux traceurs en TEP	44
5 BILAN ANATOMOPATHOLOGIQUE	47

5.1	Compte rendu histologique des biopsies pour la prise en charge des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures.	47
5.2	Examen cytopathologique dans le bilan initial d'un cancer ORL	49
5.3	Place de la recherche du virus « Human Papilloma Virus » (HPV) dans une biopsie diagnostique d'un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures.	51
5.4	Tumorothèque : recommandations dans le bilan initial des cancers des VADS	52
6	BILAN GENERAL	55
6.1	Facteurs de risques	55
6.1.1	Introduction	55
6.1.2	Les facteurs génétiques	55
6.1.3	L'alcool et le tabac	56
6.1.4	Les facteurs nutritionnels	59
6.1.5	Le rôle du reflux gastro-oesophagien (RGO)	60
6.1.6	La consommation de stupéfiants	60
6.1.7	L'immunodépression	60
6.1.8	Les facteurs professionnels	61
6.1.9	Le rôle des virus	61
6.2	Recherche des comorbidités	63
6.3	Evaluation et prise en charge de la douleur	65
6.4	Evaluation nutritionnelle	67
6.5	Evaluation sociale et psychologique	70
6.5.1	Le contexte psychologique Score HADS	70
6.5.2	Le niveau socio-économique	71
6.5.3	Les conditions de vie du patient	71
6.5.4	Conclusion	72
6.6	Bilan dentaire	73
6.7	Bilan d'opérabilité	75
6.7.1	Les objectifs et les modalités de la consultation d'anesthésie.	75
6.7.2	Bilan préopératoire avant une intervention pour un cancer des VADS	75
6.8	Examens nécessaires avant la chimiothérapie	81
6.8.1	Bilan pré chimiothérapie	81
6.9	Examens nécessaires pour la chirurgie reconstructrice.	83
6.9.1	Lambeau de Fibula	85
6.9.2	Lambeau antéro-latéral de cuisse	85
6.9.3	Les lambeaux perforants de la paroi abdominale : DIEP [DeepInferiorEpigastricarteryPerforatorflap]	85
7	CONCLUSION	86
	ANNEXES	88
	BIBLIOGRAPHIE	117

METHODOLOGIE

Les recommandations proposées ont été classées en grade A, B ou C selon un niveau de preuve scientifique décroissant, en accord avec le guide d'analyse de la littérature et de gradation des recommandations, publié par l'ANAES (Janvier 2000) :

CORRESPONDANCE ENTRE L'ÉVALUATION DE LA LITTÉRATURE ET LE GRADE DES RECOMMANDATIONS

(grille adaptée Score de Sackett)

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature		Force des recommandations
TEXTE :	Argumentaire	Recommandation
Niveau 1		
	Essais comparatifs randomisés de forte puissance	Grade A
	Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
	Analyse de décision basée sur des études bien menées	Preuve scientifique établie
Niveau 2		
	Essais comparatifs randomisés de faible puissance	Grade B
	Etudes comparatives non randomisées bien menées	
	Etudes de cohorte	Présomption scientifique
Niveau 3		
	Etudes cas-témoins	
	Essais comparatifs avec série historique	Grade C
Niveau 4		
	Etudes comparatives comportant des biais importants	Faible niveau de preuve scientifique
	Etudes rétrospectives	
	Séries de cas	
	Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	
	Toute autre publication (cas report, avis d'expert, etc)	
	Aucune publication	Accord professionnel *

*En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondront à un accord professionnel.

Cette classification a pour but d'explicitier les bases des recommandations. L'absence de niveau de preuve doit inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible.

Cependant, l'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations élaborées ne sont pas pertinentes et utiles (exemple de l'efficacité de la mastectomie dans le cancer du sein, des antibiotiques dans l'angine,...).

D'après le Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations ANAES / Janvier 2000

Cette classification a pour but d'explicitier les bases des recommandations. En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondent à un accord professionnel (dégagé au cours d'échanges entre les membres du Groupe de Travail).

L'absence de niveau de preuve doit inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible. Cependant, l'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations élaborées ne sont pas pertinentes et utiles (exemple de l'efficacité de la mastectomie dans le cancer du sein, des antibiotiques dans l'angine,...).

1 INTRODUCTION

Comme pour tout cancer, le bilan initial des cancers des VADS est primordial. C'est lui qui permet d'affirmer le diagnostic (preuve histologique), d'apprécier le stade de la maladie (extension locale, régionale et éventuellement diffusion métastatique). Il est indispensable pour établir la classification TNM et déterminer le meilleur plan thérapeutique par rapport à la tumeur. Mais les particularités des patients atteints de carcinome des VADS doivent être prises en compte dans ce bilan pour proposer un « programme de soins personnalisé (PPS) » adapté. Parmi ces particularités soulignons :

- La fréquence des 2èmes localisations synchrones intéressant l'ensemble des VADS mais aussi l'arbre trachéobronchique et l'œsophage. Ces 2èmes localisations doivent impérativement être recherchées chez les patients présentant une intoxication alcoolo-tabagique ce qui représente le premier facteur de risque de ces cancers. La fréquence de ces deuxièmes cancers synchrones est variable selon les études, le plus souvent autour de 8 à 10%. et selon les modalités de recherche de ces cancers synchrones :
 - o 2,4% en cas de recherche uniquement sur la présence de symptômes (Rennemo E. laryngoscope 2011 121- 304- niveau de preuve 4)
 - o 8,5% en cas de recherche systématique par panendoscopie (Dhooge et al Laryngoscope 1998 250-255 niveau de preuve 2)
 - o 66 patients sur 851 (7,7%) dans le cadre d'une large étude rétrospective française (Schwartz et al. Cancer 1994 74 :1933-8 niveau de preuve 4)
- Les comorbidités qui affectent ces patients, aggravent le pronostic et sont souvent source de difficultés thérapeutiques. Elles contribuent à l'altération de la qualité de vie des patients et doivent être prises en compte dans la décision thérapeutique. Elles nécessitent souvent pour elles mêmes une adaptation de leur prise en charge. Pour Mukerji et al elles concernent 74% des patients dans une série prospective de 458 patients (Mukerji et al otolaryngology-head and neck surgery 2007 136, 536-542 niveau de preuve 2). Pour Piccirillo et al elles sont retrouvées dans 60% des cas sur une série rétrospective de 7131 patients (Piccirillo et al medical care 2004;42 :482-6 niveau de preuve 4)
- Les facteurs de risque (contexte alcoolo-tabagique) et le profil psychosocial de ces patients qui doivent être évalués et intégrés dans la prise en charge.

Les progrès de l'endoscopie et de l'imagerie apportent de nouvelles possibilités diagnostiques dont il convient de préciser les indications.

Dans le souci de s'intéresser à un groupe homogène de patients, il a été décidé de ne prendre en compte que le bilan initial des carcinomes épidermoïdes des VADS et d'exclure les cancers du cavum, des sinus de la face, des glandes salivaires et de la thyroïde. Le bilan des adénopathies cervicales primitives métastatiques de carcinome épidermoïde en apparence sans porte d'entrée est inclus dans cette recommandation.

Cette recommandation est destinée aux praticiens assurant la prise en charge de ces patients: spécialistes ORL ou maxillo-faciaux, médecins généralistes

radiothérapeutes, oncologues, radiologues, anatomopathologistes, anesthésistes, médecins nucléaires. Elle veut être un guide pour permettre de présenter les dossiers du patients atteints de cancer épidermoïde des VADS en réunion de concertation pluridisciplinaire avec l'ensemble des éléments permettant de proposer le plan thérapeutique le plus adapté à l'ensemble des caractéristiques de la pathologie cancéreuse du patient selon « la médecine basée sur les preuves » mais également dans le cadre d'une prise en charge globale intégrant ses comorbidités et son contexte psychosocial.

Cette recommandation a été établie par un groupe d'experts dans ce domaine (groupe pluridisciplinaire comprenant des spécialistes ORL mais aussi chirurgiens maxillo-faciaux, radiothérapeutes, oncologues médicaux, radiologues, anatomopathologistes, médecins nucléaires et anesthésistes).

Elle a pour but de préciser les modalités de cette prise en charge à partir de l'étude de la littérature et, en l'absence de données, d'établir un avis d'experts.

Par soucis de clarté cette recommandation est divisée en 5 chapitres :

- Le délai nécessaire à la réalisation du bilan
- L'examen clinique et les examens endoscopiques
- L'imagerie et son apport dans le bilan d'extension locale et à distance
- Le bilan anatomopathologique
- Le bilan général

2 Le délai nécessaire à la réalisation du bilan

Il doit être le plus court possible pour ne pas retarder la mise en œuvre du traitement.

En France, la circulaire DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 (17) relative à l'organisation des soins en cancérologie prévoit un accès rapide pour le diagnostic des patients atteints de cancer sans définir de délai: « L'entrée dans la chaîne de soins pour suspicion de cancer est ressentie par le patient, et par ses proches, comme le début de la maladie. Tous les acteurs du soin, libéraux et hospitaliers, doivent être en mesure de se coordonner, dès ce moment, pour réduire les délais et orienter le patient, avec son accord, dans le dispositif de soins. Le rôle des radiologues, des anatomopathologistes et des biologistes qui concourent activement à cette phase diagnostic est déterminant. L'analyse des difficultés rencontrées, voire des dysfonctionnements, dans ces premiers temps du parcours patient constitue un indicateur important pour apprécier l'amélioration de la performance des organisations mises en place.»

Les données de la littérature sur ce sujet portent principalement soit sur les retards diagnostiques liés aux patients ou aux professionnels (retard à l'avis spécialisé) soit sur le délai entre le diagnostic et la mise en œuvre du traitement essentiellement pour la radiothérapie. Ces études sont rétrospectives portant aux mieux sur des cohortes ou des méta-analyses. Pour des raisons éthiques il est impossible de réaliser des études prospectives contrôlées sur l'impact des délais, le contrôle loco-régional ou la survie. De plus les études sont très hétérogènes en ce qui concerne le stade de la maladie étudiée ou les localisations de la tumeur des VADS. Le niveau de preuve des articles reste donc peu élevé. Cependant un faisceau d'arguments milite en faveur d'un impact négatif du délai de mise en œuvre du traitement sur le contrôle local et la survie:

- Dans une approche théorique concernant la probabilité de contrôle tumoral par radiothérapie à partir du temps de doublement des clones cellulaires selon le modèle de Poisson, (Wyatt R., Beddoe A., Dale R.; Med.Biol. 2003 (48) 139-

155 niveau de preuve 4) On estime que chaque semaine de délai supplémentaire avant la mise en route d'une radiothérapie diminue de 1% le contrôle tumoral.

- Waaijer A, Terhaard CH, Dehnad H. *Radiother Oncol* 2003;66:271-6. niveau de preuve 4 ont comparé les scanners de bilan à ceux du repérage radiothérapique chez 13 patients avec un délai moyen entre ces 2 imageries de 56 jours. Il en résultait une augmentation moyenne du volume tumoral de 70% et pour 23% des patients il en résultait une modification du stade.
- Schlienger M. (*Cancer Radiothérapie* (2005) 590-601 niveau de preuve 4) dans une revue de la littérature retrouve 5 études décrivant une influence négative du délai de mise en œuvre de la radiothérapie sur le résultat. du traitement et 8 études ne retrouvant pas d'influence. L'auteur recommande de ne pas dépasser 2 semaines pour le temps nécessaire à la réalisation du bilan.
- Chen et al. dans une méta-analyse rétrospective de la littérature ont retrouvé une augmentation du risque relatif de récurrence locale après radiothérapie de 1.15 par mois de délai entre le diagnostic et la mise en route du traitement (ic 95%:1.02-1.29) (Chen Z., King W., Pearcey R *Radiotherapy and oncology* 87 (2008) 3-16 niveau de preuve 3).
- Huang et al. dans une méta-analyse portant sur 4 études retrouvent une augmentation du risque relatif de récurrence locale de 1.17 (IC 95% :0,96-1 ,44) en cas de délai supérieur à un mois pour le début du traitement radiothérapique (Huang J. Barbera L. Brouwers M *Journal of clinical oncology* 21 (2003) 555-563 niveau de preuve 3).
- Fortin et al dans une étude rétrospective retrouvent une augmentation de risque de récurrence locale ou régionale et une diminution de survie en cas de délai de mise en œuvre de la radiothérapie supérieure à 40 jours (Fortin A, Bairati I, Albert M, *Int J Radiat Oncol BiolPhys* 2002;52:929-36. Niveau de preuve 4).
- Brouha (7), Caudell (8), Leon (9) dans des études rétrospectives de niveau de preuve 4 n'ont pas retrouvé d'impact du délai de mise en œuvre de la radiothérapie sur le résultat du traitement (Brouha X, Op de Coul B., Terhaard C., *Clin. Otolaryngol.* 2000, 25, 215-218; Caudell J., Locher J., Bonner J., *Arch Otolaryngol head neck surg* 2011 137: 282-285, Leon X. de Vega M;, Orus C., *radiotherapy and Oncology* 2003; 66: 277-281 niveau de preuve 4).

Des organisations nationales de différents pays ou des sociétés savantes ont émis des objectifs de délai pour le début du traitement des cancers de la tête ou du cou:

- L'association des oncologues radiothérapeutes canadiens recommande un délai inférieur à 2 semaines entre le bilan et le début de la radiothérapie (Mackillop W., Fu H; Quirt C; *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 30 : 221-228)
- Les recommandations du groupe Danois Dahanca (DAHANCA.dk [Internet]. Aarhus C: Danish Head and Neck Cancer Group [updated 2010 Dec 29]. Available from:http://www.dahanca.dk/get_media_file.php?mediaid=245). dans le cadre du plan cancer danois II sont d'un temps de 7 jours travaillés pour la réalisation du bilan d'un cancer des VADS.
- Au Pays-Bas un standard pour la prise en charge des cancers des VADS a été défini en 2004. Le délai entre la première consultation ORL et le début du traitement doit être inférieur à 30 jours, avec un délai maximum pour

l'endoscopie de 10 jours et un délai maximum pour le bilan de 17 jours (Evaluatie knelpunten in de zorg voor de hoofd hals oncologische patiënt. NWHHT. Utrecht: Secretariaat NWHHT, postbus 1374, 3430 BJ Nieuwegein, 2004. Et Brouha X., Tromp D., Koole R., Oral Oncology 2007 ;43, 551-556).

- Au Royaume uni les recommandations pour la prise en charge des patients atteints cancers des VADS préconisent des délais successifs de 7 jours entre la première consultation ORL et la panendoscopie, de 7 jours pour avoir le résultat histologique et 14 jours pour le traitement chirurgical ou la mise en traitement radiothérapique. (Department of Health, The NHS cancer plan : a plan for investment, a plan for reform; London/ DH September 2000 - British Association of otolaryngologists -head and neck surgeons. Effective Head and Neck Cancer Management. Third Consensus Document London BAO-NHS, 2002 et Jones T.*, Hargrove O., Lancaster The Journal of Laryngology & Otology 2002; 116, pp. 275-279).

Recommandation 1 :

Le bilan doit être organisé le plus rapidement possible de façon à pouvoir initier le traitement au plus tôt.

Il est recommandé de limiter le délai entre la première consultation par l'équipe qui va prendre en charge le patient et le recueil des éléments nécessaires à la prise de décision et à l'organisation thérapeutique. Ce délai doit être idéalement de 2 semaines et ne devrait pas dépasser 4 semaines (Accord professionnel).

3 EXAMEN CLINIQUE ET ENDOSCOPIES

3.1 L'examen clinique

L'examen clinique des voies aérodigestives supérieures est systématique et comprend l'examen de la cavité orale, de l'oropharynx, du larynx, de l'hypopharynx et du cou.

3.1.1 Cavité orale, oropharynx.

Les conditions de réalisation sont : un bon éclairage, des abaisse-langue, une aspiration si nécessaire. Au cours de l'examen il est conseillé de déplier, avec douceur, la muqueuse, d'étudier la protraction linguale, de mobiliser la langue, d'étudier la mobilité des piliers amygdaliens, et la qualité de l'ouverture buccale. La palpation est indispensable pour évaluer l'infiltration, et l'extension tumorale en particulier vers la base de la langue et de principe devant toute ulcération de la muqueuse. Au cours de l'examen il faut évaluer l'état dentaire, la mobilité linguale, et dentaire.

3.1.2 Hypopharynx, larynx.

Cet examen nécessite un bon éclairage et le matériel le plus adapté à une évaluation soignée de la muqueuse. La pulvérisation d'un anesthésique local permet, le cas échéant, de réduire le réflexe nauséeux.

Le miroir a l'avantage de la simplicité. Il est chauffé ou trempé dans une solution d'eau savonneuse, pour éviter la formation de buée.

L'optique à 70° permet un grossissement de la vision des différentes structures. Ce dispositif, raccordé à une source de lumière froide examine avec précision la muqueuse des VADS et particulièrement des cordes vocales.

Le nasofibroscope et sa version vidéofibroscopique ont l'avantage de permettre un examen dans les conditions normales de respiration et de phonation et d'être plus facile à réaliser lorsqu'un réflexe nauséux est important. Il permet également d'étudier le nasopharynx et la mobilité laryngée.

Lorsque cela est possible l'enregistrement pour iconographie (vidéo ou photographie) est souhaitable. La réalisation éventuelle d'un examen stroboscopique des cordes vocales complète l'évaluation en objectivant la vibration de la muqueuse.

L'examen analyse le plus soigneusement possible l'hypopharynx et le larynx. Au cours de sa réalisation sont décrits l'aspect de la muqueuse, la mobilité des cordes vocales et des cartilages aryténoïdes. Il analyse macroscopiquement la tumeur et cherche une autre localisation tumorale synchrone, présente dans 2 à 8 % des cas au niveau des VADS (Morris LG, et coll, Cancer Causes Control. 2011 niveau de preuve 2. Lin K et al. Head Neck 2005. niveau de preuve 2 Rennemo E et coll. Laryngoscope 2011 niveau de preuve 2. Rodriguez-Bruno K, et coll Head Neck. 2011. niveau de preuve 3).

3.1.3 Examen cervical

L'examen des aires ganglionnaires cervicales est indispensable. Les adénopathies métastatiques sont retrouvées dans 10 à 50% des cas lors du premier examen et leur présence est un facteur pronostique important (Ebrahimi A. et coll. Head Neck. 2011, niveau de preuve 3). Les facteurs qui influencent cette extension sont la taille de la tumeur et sa localisation. L'examen précise l'aspect de la peau en regard des ganglions, leur taille, leur mobilité par rapport à la peau, et au plan profond, leur caractère douloureux ou non. Il est nécessaire de noter leur topographie dans les différents secteurs. (Groupes I à VI) (Lallemant B et coll. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 2003, niveau de preuve 3) annexe 1 : Classification de ROBINS.

L'examen du cou concerne également celui des cartilages et membranes laryngés par leur inspection et leur palpation. La douleur et la modification des téguments sont un signe d'envahissement tumoral.

L'examen clinique des VADS et du cou est particulièrement difficile chez les patients prétraités. Dans ces conditions, les signes cliniques d'appel et au cours de l'examen, sont proches de ceux observés dans les séquelles des traitements chirurgicaux ou après radiothérapie. L'attention est attirée par toutes les zones de fibrose, de fragilité de la muqueuse et incite à compléter par des investigations paracliniques.

3.2 Endoscopie (panendoscopie)

L'endoscopie est idéalement réalisée sous anesthésie générale, en l'absence de contre-indication. Elle comprend l'examen de l'ensemble des voies aérodigestives supérieures, la cavité buccale, l'oropharynx, le pharynx, le larynx, l'œsophage cervical.

La technique est variable selon les équipes et les situations. L'important est d'être en mesure d'évaluer soigneusement et sans risque de complication. Plusieurs

techniques sont à disposition et variables selon les équipes. La coordination chirurgical, anesthésique est essentielle.

Idéalement, en particulier, pour l'évaluation du larynx, l'absence de sonde d'intubation est un plus. (Wiel E et coll, Br J Anaesth. 2003. niveau de preuve 2). Dans ce cas la pré-oxygénation du patient et sa ventilation au masque permettent de l'éviter. La surveillance est réalisée comme pour toute anesthésie générale et si nécessaire le patient doit être intubé.

En l'absence d'utilisation d'une sonde d'intubation, le patient peut être oxygéné et ventilé en spontané ou par des appareils de jet-ventilation à haute fréquence. L'insertion du cathéter est réalisée selon deux méthodes différentes. La plus simple est de le positionner en position pré-glottique, dans le laryngoscope en suspension. L'alternative est de le positionner en inter-crico-thyroïdien, après ponction transcutanée. L'avantage, lié à l'absence de sonde d'intubation, est de libérer complètement le plan glottique, tout en apportant au patient une ventilation. Les inconvénients sont de ne pas protéger les voies aériennes inférieures puisqu'il n'y a pas de ballonnet, d'être réservé aux gestes courts, chez des patients n'ayant ni surcharge pondérale, ni insuffisance respiratoire. Le risque de complication, lié à cette méthode est très faible. (Bourgain JL et coll. Br J Anaesth. 2001 niveau de preuve 2).

L'examen de la trachée immédiatement sous-glottique doit toujours être réalisé dans le bilan des cancers du plan glottique. La trachéoscopie, du fait d'autres méthodes d'évaluation, n'est plus réalisée de manière systématique.

Il est nécessaire de disposer d'aspiration, d'endoscopes rigides de tailles différentes, adaptés à l'anatomie des patients et aux structures à analyser. Les optiques rigides à 0°, 30° et 70° permettent une vision de qualité de la muqueuse tout particulièrement au niveau laryngé (Chevalier D, et coll, Ann. Otolaryngol. ChirCervicofac.1997. niveau de preuve 3). La protection des dents du patient est indispensable.

Lorsqu'il est disponible l'enregistrement vidéo ou la réalisation de photographies doivent être réalisés. Ils sont utiles à la discussion lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire.

Au cours de l'endoscopie il faut prendre des mesures de précaution vis à vis du risque d'inhalation, de perforation muqueuse, de saignement, de dyspnée. Ces risques sont souvent prévisibles.

L'endoscopie sous anesthésie générale est réalisée dans la majorité des cas de suspicion de cancer des VADS. Lorsque l'état général contre-indique une anesthésie générale ou lorsque l'extension tumorale est telle que le pronostic est mauvais à court terme, elle peut ne pas être réalisée. Cette situation demeure exceptionnelle. L'endoscopie de l'ensemble des VADS, sous anesthésie générale, est également discutée chez les patients sans facteur de risque et lorsque l'examen clinique est normal, (cavité orale, oropharynx).

Il est préférable de la réaliser après le bilan d'imagerie, en particulier lorsque la tumeur est de petite taille.

Cette endoscopie sous anesthésie générale permet:

- La palpation de l'ensemble des structures en particulier de la base de langue et du plancher buccal permettant d'évaluer l'infiltration tumorale.
- L'évaluation de l'extension tumorale. Elle est au mieux réalisée au cours de cet examen. Il est possible, après aspiration des sécrétions, du sang, des débris liés à la nécrose tumorale, de préciser l'extension locale. Il faut réaliser un schéma, une

description détaillée. Si elles sont disponibles, la prise de photographies ou de films vidéo peuvent compléter l'évaluation et sont utilisés au cours de la discussion thérapeutique en RCP.

- La recherche de cancer synchrone. En complément de l'examen clinique, l'endoscopie cherche une seconde localisation tumorale au niveau des VADS. Elles sont souvent de petite taille ce qui renforce la nécessité d'un examen attentif de l'ensemble de la muqueuse.
- L'évaluation des possibilités d'exérèse endoscopique transorale. Afin de compléter la discussion en RCP, il est nécessaire de s'assurer de l'éventuelle possibilité d'exposition de la tumeur (on peut s'aider d'un ouvre-bouche).
- La réalisation de biopsies. Elles sont faites en pleine tumeur, en dehors de zone de nécrose ou à distance des zones ulcérées. Il faut identifier les pots, compléter la demande d'examen anatomopathologique avec les renseignements cliniques. Les prélèvements sont inclus dans du formol à 10% et si possible un fragment pour congélation avec consentement du patient, pour la tumorothèque. Toute zone suspecte doit faire l'objet d'une biopsie.
- Le tatouage. Il est proposé au niveau des limites macroscopiques de la tumeur dans certaines indications. Il permet, après un premier traitement, de préciser les limites initiales de la tumeur. Cette information peut s'avérer utile si une chirurgie devait être réalisée secondairement.

Elle doit faire obligatoirement l'objet d'un compte-rendu détaillé des observations faites et des sièges des biopsies.

Recommandation 2 :

Il est recommandé de réaliser un examen clinique complet de l'ensemble de la cavité buccale, de l'oropharynx, du pharyngolarynx et du cou dans le bilan initial des cancers des VADS (GRADE A).

Une panendoscopie sous anesthésie générale est également recommandée avec palpation, réalisation de biopsies, d'un compte-rendu détaillé accompagné d'un schéma daté et/ou d'une photographie ou d'un enregistrement vidéo (GRADE B).

3.3 Place des fibroscopies bronchiques et œsophagiennes.

3.3.1 Place de la fibroscopie bronchique dans le bilan pré-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS.

La «triple endoscopie» (endoscopie des VADS, œsophagienne et bronchique) a été systématiquement proposée dans les années 1980-1990 dans le cadre du bilan pré-thérapeutique des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde des VADS. La systématisation, et surtout la précision accrue des examens non-invasifs, doivent faire rediscuter cette attitude.

L'exploration bronchique a pour but de dépister un deuxième cancer primitif (cancer synchrone) ou des localisations secondaires du cancer des VADS, à un stade précoce et asymptomatique. La fréquence de ces deux occurrences est évaluée respectivement à 1,5 – 18% et 2% à 10% (Wax, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002 –niveau de preuve 4)

Dans cette perspective (examen de dépistage), la fibroscopie bronchique est en compétition avec 3 examens non invasifs que sont la radiographie standard du thorax, la TDM thoracique et, plus récemment, la TEP-TDM.

La question principale est donc de déterminer si l'endoscopie bronchique est supérieure à ces examens d'imagerie dans le dépistage de lésions bronchiques, y compris de petite taille.

Peu d'études systématiques ont cherché à évaluer l'intérêt de la fibroscopie bronchique dans le dépistage des lésions synchrones ou des métastases dans les cancers des VADS.

Une première étude (Benninger, Head & Neck, 1993 – niveau de preuve 2) a été menée de façon prospective sur 100 patients atteints d'un cancer des VADS, dont 17 avaient des signes broncho-pulmonaires. Dans cette étude, la fibroscopie, assortie du lavage broncho alvéolaire, a échoué à diagnostiquer les 2 disséminations broncho-pulmonaires dépistées par la radiographie thoracique, et suspectées à l'examen clinique. Dans cette étude, il n'existe donc aucune corrélation entre le statut broncho pulmonaire et le résultat de la bronchoscopie (Se+Sp <100%).

Une seconde étude prospective (Davidson, Head & Neck, 2000 –niveau de preuve 2), menée sur 154 patients, comparait elle aussi les performances de la fibroscopie bronchique à celles de la radiographie de thorax. Les deux localisations broncho-pulmonaires (un cancer synchrone et une localisation métastatique) sont passées inaperçues à la fibroscopie, alors qu'elles ont été diagnostiquées par une radiographie du thorax. Là encore, il n'existe aucune corrélation entre le statut broncho-pulmonaire et le résultat de la fibroscopie bronchique.

Une étude rétrospective (Guardiola, Cancer, 2004 – niveau de preuve 3) a porté sur 487 patients porteurs d'un carcinome épidermoïde des VADS sans anomalie de la radiographie du thorax ni du CT-scan thoracique. Dans cette série, 1% des patients (n=5) étaient porteurs d'un cancer primitif synchrone du poumon. Les auteurs arrivent néanmoins à la conclusion que cet examen n'est pas utile en routine chez des patients sans anomalie radiologique.

Dans une étude plus générale portant sur les différents moyens de dépistage des lésions pulmonaires (Wax, Head & Neck, 2002 –niveau de preuve 4), l'exactitude (accuracy) des examens est calculée sur une série rétrospective de 59 patients. Celle-ci est de 90% pour le CT-scan, 80% pour le TEP-scan, 70% pour la radiographie du thorax, 50% pour la bronchoscopie.

L'analyse de ces différentes études ne permet pas de recommander la fibroscopie bronchique systématique dans le bilan pré-thérapeutique d'un carcinome épidermoïde des VADS. En cas d'image thoracique suspecte de carcinome broncho pulmonaire primitif un avis pneumologique sera demandé.

Est-il légitime de réaliser une fibroscopie dans une sous-population de patients porteurs d'un carcinome épidermoïde des VADS ?

Si la survenue de métastases semble, pour certains auteurs, prévisible en fonction de la localisation et de la taille de la tumeur (Loh, Head & Neck, 2005 –niveau de preuve 2), celle d'un second cancer synchrone est imprévisible (Ghosh, Head & Neck, 2009 – niveau de preuve 2).

La localisation du cancer des VADS ne peut donc pas guider l'indication de la fibroscopie bronchique.

Recommandation 3 :

Il n'est pas recommandé de pratiquer une fibroscopie bronchique en l'absence d'image thoracique suspecte (GRADE B).

3.3.2 Place de la fibroscopie œsophagienne dans le bilan pré thérapeutique des cancers des VADS :

Le problème n'est pas de justifier un examen endoscopique de l'œsophage en cas de symptôme évocateur d'une lésion tumorale comme une dysphagie basse, mais de chercher une justification à une exploration de l'œsophage au cours du bilan initial d'un carcinome épidermoïde des VADS alors qu'aucun symptôme n'évoque une pathologie œsophagienne synchrones.

Les lésions néoplasiques œsophagiennes débutantes, souvent asymptomatiques, peuvent passer inaperçues lors du bilan radiologique par tomomodensitométrie mais également par TEP-TDM au 18FDG (Strobel K et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009, grade B ; Kaida H et al, Nuklearmedizin 2009, niveau de preuve 2). Ces lésions ne sont détectées que par un examen muqueux soigneux.

Nous analyserons successivement :

- le taux d'incidence des cancers synchrones de l'œsophage
- les facteurs de risque de cancers synchrones de l'œsophage
- les justifications d'un diagnostic précoce du cancer synchrone de l'œsophage
- les différentes explorations endoscopiques de l'œsophage
- le taux d'incidence des cancers synchrones de l'œsophage

Le taux de prévalence d'un second cancer primitif de l'œsophage dans une population de patients traités et suivis pour un carcinome épidermoïde des VADS (cavité buccale, oropharynx, larynx, hypopharynx) est évalué entre 0% et 21,9% (Dubuc J et al, Endoscopy 2006, niveau de preuve 2; Wang WL et al, Head Neck 2011, niveau de preuve 2; Chow TL et al, Head Neck Surg 2009, niveau de preuve 4; Makuuchi H et al, Tokai J Exp Clin Med 1996, niveau de preuve 4; Hujala K et al, Eur Arch Otorhinolaryngol 2005, niveau de preuve 4; Shiozaki H et al, Cancer 1990, niveau de preuve 2). Il existe une grande variabilité de l'incidence rapportée dans la littérature qui s'explique par la variabilité des populations étudiées en termes de facteurs de risques de cancer, de localisations des cancers des VADS et des techniques de détection des lésions œsophagiennes.

En 2006, Dubuc J et al (Dubuc J et al, Endoscopy 2006, niveau de preuve 2) ont rapporté les résultats d'une étude prospective multicentrique française évaluant l'intérêt d'un dépistage systématique des lésions néoplasiques et préneoplasiques de l'œsophage chez des patients considérés à risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage mais asymptomatiques au moment de l'examen endoscopique. La fibroscopie œsophagienne était pratiquée le plus souvent sous anesthésie locale avec prémédication, d'abord en lumière blanche, puis en lumière polarisée 2 à 5 minutes après vaporisation de 10 à 20 ml de lugol à 2%. Entre septembre 2000 et juin 2003, 1095 patients ont été inclus, classés dans 4 groupes :I) le groupe 1 (n=393) regroupait les patients déjà traités pour un cancer des VADS ou un carcinome épidermoïde bronchique,II) le groupe 2 (n= 76) regroupait les patients porteurs d'une pancréatite chronique alcoolique,III) le groupe 3 (n= 218) regroupait les patients atteints d'une cirrhose alcoolique, IV) le groupe 4 (n=408)

regroupait les patients présentant une double intoxication tabagique et alcoolique sans antécédent tumoral. Au total, ces examens ont retrouvé 35 cancers de l'œsophage (3,2 %), 6 lésions dysplasiques de haut grade et 26 lésions dysplasiques de bas grade. Le taux d'incidence de cancer de l'œsophage atteignait 5,4 % pour le groupe 1, c'est à dire le groupe qui se rapporte le plus au sujet de cette recommandation.

Dans une étude prospective menée entre mai 2007 et juin 2009 et portant sur 315 patients pris en charge pour un carcinome épidermoïde des VADS, Wang WL et al (Wang WL et al, Head Neck 2011, niveau de preuve 2) rapportent les résultats des fibroscopies œsophagiennes réalisées à la recherche d'un cancer de l'œsophage synchrone. Les localisations des cancers des VADS étaient les suivantes : 104 cancers de la cavité buccale, 33 cancers de l'oropharynx, 139 cancers de l'hypopharynx. La fibroscopie œsophagienne était faite successivement en lumière blanche, en mode Narrow Band Imaging et en lumière polarisée après vaporisation de lugol (1,5% 20-30 ml). Soixante neuf (21,9 %) lésions œsophagiennes ont été diagnostiquées : 37 lésions superficielles (22 dysplasies sévères et 15 carcinomes superficiels), 32 lésions avancées de carcinome infiltrant.

En 2009, Chow TL et al (Chow TL et al, Head Neck Surg 2009, niveau de preuve 4) ont rapporté les résultats d'une étude rétrospective portant sur 118 patients pris en charge pour un carcinome épidermoïde des VADS et bénéficiant d'une fibroscopie œsophagienne en lumière blanche et pour 55% d'entre eux également en lumière polarisée après vaporisation de lugol. Dans cette population de patients chinois, moins exposée aux toxiques avec 42,4 % d'exposition à l'alcool et 59,3 % d'exposition au tabac, 9 lésions œsophagiennes (7,6 %) à type de carcinome épidermoïde ont été découvertes.

En 1996, Makuuchi H et al (Makuuchi H et al, Tokai J Exp Clin Med 1996, niveau de preuve 4) rapportaient les résultats d'une étude rétrospective portant sur 788 patients pris en charge pour un carcinome épidermoïde des VADS et bénéficiant d'une fibroscopie œsophagienne en lumière blanche puis après lugol. Quatre vingt treize (12 %) cancers de l'œsophage ont été diagnostiqués.

En 2004, une vaste étude rétrospective multicentrique française publiée dans Cancer (Guardiola E et al, Cancer 2004, niveau de preuve 2) avait évalué l'intérêt de pratiquer une exploration endoscopique de l'œsophage et des bronches chez 487 patients au stade du bilan d'un carcinome épidermoïde des VADS avec un scanner thoracique normal. Les fibroscopies œsophagiennes ont retrouvé 10 cancers invasifs et 4 carcinomes in situ de l'œsophage, soit un taux d'incidence de 2,8 %.

En 2005, Hujala K et al (Hujala K et al, Eur Arch Otorhinolaryngol 2005, niveau de preuve 4) rapportaient les résultats d'une étude rétrospective portant sur 203 patients pris en charge entre 1992 et 1999 pour un carcinome épidermoïde des VADS et ayant bénéficié d'une fibroscopie trachéobronchique et œsophagienne au cours du bilan initial. Si 8 cancers du poumon ont été diagnostiqués, aucun cancer de l'œsophage n'a été découvert (taux d'incidence : 0%). La distribution des localisations des cancers des VADS est importante à préciser : 9 nasopharynx, 19 oropharynx, 9 hypopharynx, 67 larynx, 47 langues et 52 cavités buccales. Alors que le risque de cancer de l'œsophage est principalement lié aux cancers de l'hypopharynx et ne concerne pas les cancers de la cavité buccale ou du larynx, l'absence de cancer de l'œsophage synchrone dans cette étude n'est pas surprenante compte tenu de la faible représentation de ceux ci.

En 1990, Shiozaki H et al (Shiozaki H et al, Cancer 1990, niveau de preuve 2) rapportaient un taux d'incidence de cancer synchrone de l'œsophage de 5,1 % dans une population de 178 patients atteints d'un carcinome épidermoïde des VADS et ayant bénéficié d'une fibroscopie œsophagienne avec coloration au lugol au cours du bilan initial.

– Les facteurs de risque de cancers synchrones de l'œsophage

Il apparaît que le risque relatif de présenter une lésion préneoplasique ou un cancer de l'œsophage chez des patients traités pour un carcinome épidermoïde des VADS n'est pas identique pour tous les patients. Des éléments augmentant ce risque ont été identifiés.

○ Le premier élément très significatif est le lien entre le risque relatif de présenter un cancer synchrone ou métachrone de l'œsophage et la localisation du carcinome épidermoïde des VADS. Le risque est le plus élevé pour les cancers de l'hypopharynx, et le plus bas pour les cancers de la cavité buccale et du larynx. Les résultats pour l'oropharynx sont plus contradictoires, avec parfois un risque élevé, parfois un risque non majoré.

Dans l'étude de Wang WL et al (Wang WL et al, Head Neck 2011, niveau de preuve 2), l'atteinte de l'oropharynx (OR = 3,618 ; p=0,0045) et l'atteinte de l'hypopharynx (OR = 2,627 ; p=0,0029) ont toutes les deux été identifiées comme facteurs de risque indépendants de cancer synchrone de l'œsophage en analyse multivariée.

Dans l'étude de Dubuc J et al (Dubuc J et al, Endoscopy 2006, niveau de preuve 2), le taux de cancer de l'œsophage retrouvé était statistiquement supérieur pour le groupe 1 des patients avec un antécédent de cancer des VADS ou du poumon que pour le groupe 4 des patients présentant simplement une double intoxication alcool-tabac sans antécédent de cancer (5,3% versus 1,7%, p<0,01).

Dans l'étude de Chow TL et al (Chow TL et al, Head Neck Surg 2009, niveau de preuve 4), en analyse multivariée, la localisation du cancer des VADS est apparue comme facteur de risque statistiquement significatif avec un risque accru pour toutes les localisations sauf la cavité buccale (OR 9.0 ; p=0.009). Cette série de 118 patients comportait une grande majorité de cancers de la cavité buccale (58,5 %) avec seulement 18 hypopharynx (15,3 %), ce qui peut expliquer l'absence de puissance pour faire émerger le sous-groupe des hypopharynx.

Dans l'étude de Guardiola E et al (Guardiola E et al, Cancer 2004, niveau de preuve 2), l'analyse statistique multivariée a montré que le risque relatif de présenter un cancer synchrone de l'œsophage était lié à la localisation du cancer des VADS avec un risque très nettement supérieur pour les cancers de l'hypopharynx (0% pour les cavités buccales, 1,3% pour les oropharynx, 2% pour les larynx, 9,2% pour les hypopharynx, p=0,002). Par contre le stade du cancer des VADS n'était pas un facteur de risque, même pour les hypopharynx. Les auteurs précisait que le taux de 2,8 % d'incidence dans cette étude était probablement inférieur à l'incidence globale des cancers synchrones car les patients devaient avoir un scanner thoracique normal comme critère d'inclusion.

○ Le second facteur de risque est constitué par l'existence d'une intoxication alcoolique chronique. Le seul fait de boire régulièrement de l'alcool augmenterait le risque de cancer de l'œsophage. Ce risque augmenterait ensuite avec l'importance de l'intoxication alcoolique évaluée en grammes d'alcool pur par jour.

Fait encore plus marquant, une intoxication tabagique isolée, c'est à dire sans intoxication alcoolique associée, n'exposerait pas à un risque supplémentaire de présenter un cancer de l'œsophage.

Dans l'étude de Wang WL et al (Wang WL et al Head Neck 2011, niveau de preuve 2), la population était très exposée aux facteurs de risque connus (74,6 % d'intoxication alcoolique, 89,2 % d'intoxication tabagique, 71,1 % d'intoxication au bétel). En analyse multivariée, l'intoxication alcoolique (OR = 3,792 ; p=0,0035) était identifiée comme facteur de risque indépendant.

– Les justifications d'un diagnostic précoce du cancer synchrone de l'œsophage

Si le cancer de l'œsophage existe déjà au moment du diagnostic du carcinome épidermoïde des VADS mais reste asymptomatique, il semble bénéfique au patient d'en faire le diagnostic à ce moment et non pas quelques mois plus tard, pendant ou après le traitement du cancer des VADS. Si le cancer de l'œsophage est diagnostiqué dans les 6 mois suivant le diagnostic du cancer des VADS, on parle de cancer synchrone. Deux arguments majeurs plaident en faveur d'un diagnostic précoce du cancer de l'œsophage synchrone.

La découverte d'une lésion œsophagienne maligne lors du bilan initial d'un carcinome épidermoïde des VADS peut modifier la prise en charge thérapeutique de ces deux cancers synchrones.

Un diagnostic tardif du cancer de l'œsophage synchrone une fois le traitement du cancer des VADS effectué pourrait rendre le traitement du cancer de l'œsophage difficile, surtout pour les atteintes de l'œsophage cervical : soit en raison des séquelles liées au traitement du cancer des VADS, soit en raison de la restriction des armes thérapeutiques disponibles (l'utilisation de la radiothérapie pour le traitement du cancer des VADS peut empêcher son utilisation pour le traitement du cancer de l'œsophage en raison du recouvrement des champs, en particulier pour l'œsophage cervical). Par contre, une stratégie globale de traitement des deux cancers pourra être discutée en cas de diagnostic synchrone, de façon à ne pas compromettre le traitement d'un des deux cancers au détriment de l'autre. Les choix thérapeutiques devront prendre en compte les stades respectifs des deux cancers, leurs pronostics et les schémas thérapeutiques possibles à but curatif. Un traitement simultané ou successif sera alors décidé par les Réunions de Concertation Pluridisciplinaire respectives.

L'association de ces deux cancers semble aggraver le pronostic du cancer de l'œsophage déjà mauvais lorsqu'il est unique. Lo OS et al (Lo OS et al, Ann Surg Oncol 2008, niveau de preuve 4) ont comparé les traitements et le pronostic des cancers de l'œsophage survenant ou non dans un contexte d'antécédent ou de cancer synchrone des VADS. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différence de traitement du cancer de l'œsophage entre les deux groupes mais un moins bon pronostic du cancer de l'œsophage dans le groupe avec un antécédent ou un cancer synchrone des VADS.

○ La seconde justification de l'exploration systématique de l'œsophage dans une population à risque de cancer de l'œsophage est l'intérêt d'un diagnostic à un stade précoce.

Une lésion œsophagienne néoplasique ou préneoplasique de stade précoce pourra bénéficier d'un traitement chirurgical par voie endoscopique alors que les lésions plus évoluées seront habituellement traitées par une association chimiothérapie-radiothérapie. Ces traitements endoscopiques ont l'avantage d'alléger le traitement des lésions superficielles de stade précoce et de ne pas compromettre le traitement du cancer des VADS. L'utilisation du lugol comme coloration vitale au

moment de la fibroscopie œsophagienne serait d'un grand intérêt pour le dépistage des lésions œsophagiennes de stade précoce pouvant le plus bénéficier de tels traitements endoscopiques.

Dans l'étude de Makuuchi et al (Makuuchi H et al, Tokai J Exp Clin Med 1996, niveau de preuve 4) où tous les patients ont pu bénéficier d'une fibroscopie œsophagienne avec vaporisation de lugol, 72 lésions sur 93 (77,4 %) ont été considérées comme débutantes et traitées pour 20 d'entre elles par voie endoscopique.

- La question de l'incidence du dépistage sur la survie reste en suspens

Pour l'instant, il n'y a pas d'élément rapporté dans la littérature prouvant une incidence positive d'un diagnostic précoce de la lésion œsophagienne sur la survie des patients.

– Les différentes explorations endoscopiques de l'œsophage

- L'examen de référence pour le diagnostic des cancers de l'œsophage est la fibroscopie au tube souple en lumière blanche (Recommandations de la Société Française d'Endoscopie Digestive SFED, accord professionnel).

Cet examen peut être réalisé sous anesthésie locale avec ou sans prémédication, ou sous anesthésie générale.

Cet examen permet d'apprécier l'aspect macroscopique de la muqueuse œsophagienne et de pratiquer des prélèvements biopsiques ciblés sur les zones suspectes (recommandations de la SFED pour l'indication des biopsies digestives, accord professionnel).

Il est utile de préciser que cet examen peut être réalisé par un médecin autre qu'un gastroentérologue. Dans une étude rétrospective publiée en 2001, Kim MK et al (Kim MK et al, Ear Nose Throat J 2001, niveau de preuve 4) n'avaient pas retrouvé d'accidents liés à la réalisation d'une fibroscopie œsophagienne par les chirurgiens ORL en formation dans un service universitaire, quel que soit leur niveau de formation. Les seuls incidents rapportés étaient des échecs de la fibroscopie liées à une sténose post-radique du pharynx.

En 1996, Glaws WR et al (Glaws WR et al, Ann Oto Rhino Laryngol 1996, niveau de preuve 4) ont rapporté les résultats d'une étude rétrospective portant sur 195 patients ayant tous bénéficié d'une œsophagoscopie au tube rigide et d'une fibroscopie œsophagienne au tube souple, deux examens réalisés dans une période de 6 mois maximum. Dix examens ont été discordants, dont 5 pour un carcinome épidermoïde infiltrant, toujours en défaveur de l'œsophagoscopie au tube rigide. Aucune complication n'a été rapportée pour les deux procédures. Les auteurs préconisaient la réalisation d'une fibroscopie souple plutôt qu'une œsophagoscopie rigide.

Le dernier argument plaidant en faveur de la fibroscopie œsophagienne au tube souple est la moindre morbidité. En 2010, Tsao GJ et al (Tsao GJ et al, Otolaryngol Head Neck Surg 2010, niveau de preuve 4) rapportaient un taux de perforation de l'œsophage de 2,6 % avec l'œsophagoscopie rigide (270 patients) pour un taux nul avec la fibroscopie souple (276 patients). Les facteurs de risque de perforation étaient l'expérience de l'opérateur et un antécédent de cancer des VADS traité. Aucun des patients victimes d'une perforation iatrogène de l'œsophage n'était porteur d'un cancer de l'œsophage.

Il n'existe aucune étude comparant l'œsophagoscopie au tube rigide avec utilisation d'une optique rigide et la fibroscopie œsophagienne au tube souple. Il

n'existe pas non plus d'étude comparant ces deux procédures avec une coloration vitale comme le lugol.

- L'utilisation du lugol comme colorant permet d'augmenter de façon significative la sensibilité de la fibroscopie pour la détection de lésions prénéoplasiques (dysplasies muqueuses), et permet de mieux préciser l'extension superficielle périphérique des lésions macroscopiques.

L'intérêt du lugol pour la détection de lésions prénéoplasiques ou de cancers débutants avait été mis en évidence dans des contextes autres que le bilan préthérapeutique des cancers des VADS (Ponchon T et al, Gastroenterol Clin Biol 2000 niveau de preuve 2; Meyer V et al, Gastrointest Endosc 1997 niveau de preuve 2; Yokoyama A et al, Cancer 1995 niveau de preuve 2). Cet intérêt a été confirmé dans ce contexte particulier.

Dans l'étude de Shiozaki H et al (Shiozaki H et al, Cancer 1990, niveau de preuve 2), parmi les 9 cancers de l'œsophage diagnostiqués, 8 étaient de stade précoce sans extension ganglionnaire. Tous les patients avaient bénéficié d'une fibroscopie sans et avec lugol. L'auteur insiste sur l'utilité du lugol pour visualiser ces petites lésions.

C'est dans l'étude Wang WL et al (Wang WL et al, Head Neck 2011 niveau de preuve 2) que le taux de prévalence des lésions œsophagienne a été le plus haut (21,9 %). Dans cette population de patients avec un fort pourcentage de cancer de l'hypopharynx, tous les patients ont bénéficié d'une exploration au lugol. Si 32 lésions avancées de carcinome infiltrant ont été visualisées sans difficulté, ces examens ont retrouvé 37 lésions superficielles (22 dysplasies sévères et 15 carcinomes infiltrants superficiels). Malheureusement, l'auteur ne précise pas si ces lésions étaient passées inaperçues en lumière blanche.

Dans l'étude de Chow TL et al (Chow TL et al, Head Neck Surg 2009, niveau de preuve 4) portant sur 118 patients avec 55% des patients ayant bénéficié d'une vaporisation de lugol, toutes les lésions œsophagiennes ont été visualisées en lumière blanche, mais le lugol a mis en évidence parfois une extension superficielle périphérique et a également permis de retrouver 3 lésions à type de dysplasie.

La présence de larges et/ou nombreuses zones ne prenant pas le lugol augmenterait le risque de développer un cancer de l'œsophage métachrone. Dans une large étude prospective portant sur 1060 patients traités pour un carcinome épidermoïde de l'œsophage et/ou des VADS et ayant bénéficié d'un suivi par fibroscopies digestives itératives avec lugol, l'existence de nombreuses et/ou larges plages iodo-négatives sont apparues en analyse multivariée comme des facteurs de risque de développer un cancer de l'œsophage (Hori K et al, Am J Gastroenterol 2011, niveau de preuve 4). Même si le suivi des patients ne fait pas l'objet de cette recommandation, l'intérêt du lugol lors de la fibroscopie œsophagienne réalisée au cours du bilan pré thérapeutique peut faire émerger un sous groupe de patients devant bénéficier d'un suivi par fibroscopie œsophagienne en raison de la présence de larges et/ou nombreuses plages iodo-négatives. Cette étude confirme les résultats de Fukuhara et al rapportés en 2010 (Fukuhara T et al, J Clin Gastroenterol 2010, niveau de preuve 2).

La vaporisation du lugol au cours de la fibroscopie œsophagienne peut entraîner un certain nombre d'effets secondaires : une bradycardie, une toux, une agitation, un spasme œsophagien et une sensation de brûlure (Dubuc J et al, Endoscopy 2006, niveau de preuve 2).

L'utilisation plus récente de la NBI (Narrow Band Imaging) augmenterait la sensibilité de la fibroscopie œsophagienne.

Dans une étude publiée en 2009, Kuraoka K et al (Kuraoka K et al, Hepatogastroenterology 2009, niveau de preuve 2) ont comparé la performance du lugol et de la NBI pour la détection de lésions malignes de l'œsophage dans une population de 49 patients à risque de cancer de l'œsophage (intoxication alcoolique chronique, antécédent de cancer des VADS). L'examen NBI était réalisé avant la vaporisation du lugol à 1,5%. Les résultats étaient montrant : I) 118 lésions muqueuses suspectes diagnostiquées dont 5 à type de carcinome épidermoïde, II) tous les carcinomes étaient positifs en NBI et iodo-négatifs au lugol, III) toutes les lésions iodo-négatives au lugol n'étaient pas un carcinome. Si la sensibilité était de 100% pour le NBI et le lugol, la spécificité du NBI était de 59% pour une spécificité de 4,4 % pour le lugol.

En 2010, Lee CT et al (Lee CT et al, Endoscopy 2010, niveau de preuve 2) ont évalué l'intérêt du NBI lors de la fibroscopie œsophagienne pratiquée cette fois ci dans une population de 69 patients traités pour un carcinome épidermoïde des VADS. Tous les patients bénéficiaient d'un examen en lumière blanche puis d'un examen en NBI. 21 lésions néoplasiques œsophagiennes (30,4%) ont été diagnostiquées, avec 57,1 % de lésions multiples et 47,6% de lésions de stade précoce. Le NBI était supérieur à la lumière blanche pour la détection de ces lésions : 35 lésions diagnostiquées chez 21 patients (dont 13 lésions dysplasiques) pour le NBI contre 22 lésions diagnostiquées chez 18 patients (dont 3 lésions dysplasiques) pour la lumière blanche. Les sensibilités pour l'examen en lumière blanche et en NBI étaient respectivement de 62,9 % et 100 %.

Recommandation 4 :

Il est recommandé de réaliser une exploration systématique de l'œsophage au cours du bilan pré thérapeutique des patients atteints d'un cancer de l'hypopharynx et de l'oropharynx, et /ou présentant une intoxication alcoolique chronique (Grade B).

L'examen de référence recommandé est la vidéo fibroscopie œsophagienne au tube souple en lumière blanche, avec biopsies ciblées de toutes les lésions muqueuses suspectes. On peut lui associer une coloration vitale (Grade B).

L'œsophagoscopie au tube rigide avec optique, réalisée pendant la panendoscopie, est une alternative mais cet examen ne permet pas l'exploration de la partie basse de l'œsophage. Elle comporte un risque de perforation de l'œsophage (en particulier en terrain irradié), et il est difficile de lui associer une coloration vitale (Accord professionnel).

3.4 Place des colorations vitales et des bio-endoscopies

3.4.1 La chromo-endoscopie dans le bilan initial des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

La chromo-endoscopie, en utilisant des colorants tissulaires, a pour objectif de faciliter la vision macroscopique des lésions muqueuses et de permettre la détection de lésions éventuellement indétectables lors de l'examen conventionnel en lumière blanche. *In fine*, cette technique repose sur la capacité des colorants

de mettre en évidence des lésions présentant un *substratum* microscopique pathologique.

Différents types de colorants sont disponibles.

- Les colorants de surface, qui ne pénètrent pas dans les cellules mais qui améliorent la détection des structures tissulaires et qui accentuent le relief (indigo carmin, violet de gentiane...) ;
- Les colorants vitaux, qui pénètrent dans certaines cellules (par absorption ou par diffusion à travers la membrane) et les révèlent (lugol, bleu de méthylène, bleu de toluidine...) ;
- Les colorants chimiques qui réagissent avec des constituants cellulaires spécifiques et produisent une couleur caractéristique (rouge Congo, acide acétique...).

Les zones colorées sont observées à l'œil nu ou plus souvent au cours des examens vidéo-endoscopiques ou fibroscopiques.

3.4.1.1 Les colorants

3.4.1.1.1 La solution de lugol

La solution de lugol doit son nom à un médecin français, Jean Guillaume Auguste Lugol (1786–1851). Initialement utilisée dans la prise en charge thérapeutique des hyperthyroïdies, cette solution aqueuse d'iode et d'iodure de potassium (respectivement 5 gr et 10 gr pour 100 ml d'eau, soit une solution à 15 %) est utilisée dans les endoscopies digestives hautes. Le test au lugol est aussi appelé test de Schiller, du nom du gynécologue qui a décrit cette technique dans le dépistage des carcinomes du col.

Le principe de la coloration au lugol est basé sur la présence de glycogène dans les cellules. Lors de l'examen, le lugol est appliqué sur les surfaces muqueuses. Les muqueuses saines des VADS contiennent du glycogène. Le lugol va réagir avec ce glycogène et ainsi, teinter d'une couleur brun-vert les muqueuses saines, tandis que les lésions dysplasiques, cancéreuses et inflammatoires restent non colorées.

Utilisé essentiellement dans le diagnostic des lésions œsophagiennes, le lugol augmente la sensibilité de l'endoscopie digestive haute pour la détection des dysplasies de haut grade et des carcinomes de l'œsophage notamment dans la population des patients ORL (Dawsey, 1998, Cancer - niveau de preuve 3 ; Dubuc, 2006, Endoscopy - niveau de preuve 2). De larges plages œsophagiennes non colorées semblent retrouvées plus fréquemment chez les patients présentant des cancers de la tête et du cou, or, les lésions de dysplasie de haut grade et de carcinome *in situ* sont justement présentes dans ces larges plages, de plus de 2 cm. (Boller, 2009, Surg. Endosc - niveau de preuve 3).

En ORL, le lugol est réservé aux muqueuses non-kératinisées - ce qui englobe l'ensemble des muqueuses des VADS à l'exception des gencives, du palais dur et de la face dorsale de la langue - mais la majorité des études se sont focalisées sur la cavité buccale. Certains auteurs décrivent son utilisation pour la détection des lésions cancéreuses et dysplasiques avec une amélioration de la sensibilité quand ce colorant est associé au bleu de toluidine (*Cf. infra*) (Epstein, 1992, J. Oral Pathol. Med. - niveau de preuve 3). La détection des limites des lésions dysplasiques serait améliorée par la détection par le lugol (Kurita, 1996, Oral Radiol. Endod. - niveau de preuve 3 ; Petruzzi, 2010, Oral Oncol. - niveau de preuve 2).

Le lugol a également été testé dans des séries limitées pour délimiter les carcinomes de la cavité buccale ou de l'oropharynx opérés (McMahon, 2010, Br. J. Oral Maxillofac. Surg. - niveau de preuve 2 ; Umeda, 2011, Int. J. Oral Maxillofac. Surg. - niveau de preuve 2). Sur la base de ces résultats, une étude multicentrique, randomisée contrôlée, de phase III est en cours au Royaume-Uni et vise à déterminer l'efficacité du lugol dans la détection des marges de résection des lésions de dysplasie, de carcinomes *in situ* et invasif dans la cavité buccale et l'oropharynx. Cette étude devrait se terminer en 2014 (*Lugol's Iodine in Head and Neck Cancer Surgery - LIHNCS - ISRCTN03712770*).

Complications : réactions allergiques, irritation de la muqueuse gastrique, sensation de brûlures œsophagiennes, bronchospasme....

Limites :

- L'utilisation du lugol est restreinte aux muqueuses non kératinisées.
- La concentration en iode ne fait pas l'objet d'un consensus (de 1 à 10 %).
- La salive peut modifier la captation de la solution par les cellules saines.
- Ses contraintes techniques d'utilisation, liées d'une part au risque allergique et d'autre part, à la technique d'application. En effet, lors des fibroscopies digestives, la solution de lugol est appliquée sur les muqueuses par vaporisation, tandis que dans les VADS, l'application doit se faire par tamponnement. Cette dernière est contraignante et susceptible de majorer la durée globale de l'examen.

3.4.1.1.2 Le bleu de toluidine

Le bleu de toluidine, aussi appelé chlorure de tylonium, marque de façon sélective les composants tissulaires acides, l'ADN et l'ARN. Or, les cellules dysplasiques et cancéreuses, contiennent des quantités d'acides nucléiques plus importantes que les tissus normaux.

Après application du bleu de toluidine sur les muqueuses (solution à 1 % - 1gr chlorure de tylonium, 10 ml d'acide acétique, 4.19 ml d'alcool absolu et 86 ml d'eau distillée), de façon théorique, les lésions suspectes de malignité apparaissent bleues foncé (*dark royal blue*), les lésions dysplasiques sont teintées d'un bleu plus léger et le tissu sain n'est pas coloré (Mashberg, 1983, J. Am. Dent. Assoc.). Cependant, cette description reste schématique et nous retiendrons que certaines études portent sur la concordance de l'évaluation de la coloration bleue par le bleu de toluidine selon les examinateurs (Guneri, 2011a, Clin. Oral Investig.). Nous retiendrons également que la coloration au bleu de toluidine est utilisée en association avec des pré- et des post-rinçages avec de l'acide acétique 1 %.

Selon les études, la sensibilité et la spécificité du bleu de toluidine pour la détection des lésions cancéreuses et dysplasiques de la cavité buccale varient respectivement de 0.74 à 1 et de 0,31 à 1 (Cancela-Rodriguez, 2011, J. Oral Pathol. Med. - niveau de preuve 2 ; Guneri, 2011b, Int. J. Oral Maxillofac. Surg. - niveau de preuve 3 ; Lingen, 2008, Oral Oncol.; Zhang, 2005, Cancer Res. - niveau de preuve 2). Néanmoins certaines études suggèrent que même les zones faiblement colorées par le bleu de toluidine sont des zones d'anomalies moléculaires, plus susceptibles de dégénérescence maligne (Zhang, 2005, Cancer Res.) et à ce titre, leur détection par le bleu de toluidine est intéressante.

A ce jour, une seule étude contrôlée randomisée est disponible (Su., 2010, J. Dent. Res. - niveau de preuve 1). Elle a été réalisée sur presque 8000 patients et a montré qu'un test au bleu de toluidine permet, dans la cavité buccale, de détecter 5 % de lésions cancéreuses supplémentaires par rapport à un examen

clinique conventionnel. Par contre, après 5 ans de suivi, le taux de cancer dans le groupe détecté au bleu de toluidine n'est pas significativement diminué par rapport au groupe contrôle.

Enfin, ce colorant est parfois utilisé en association avec le lugol afin d'augmenter la sensibilité et la spécificité du marquage (Nagaraju, 2010, Indian J. Dent. Res. - niveau de preuve 3).

En conclusion, le bleu de toluidine est surtout utile pour la détection des lésions cancéreuses, mais il semblerait moins efficace dans la détection des lésions dysplasiques. Par ailleurs, il peut manquer de spécificité car il colore également des lésions non-cancéreuses (comme des lésions ulcérées par exemple).

Limite :

- Peu d'études contrôlées randomisées disponibles
- Appréciation subjective de la coloration bleutée, variabilité inter et intra-examineur

3.4.1.1.3 Utilisation de l'acide acétique

Classiquement utilisé dans les examens de colposcopie en gynécologie, l'acide acétique (concentration 1 à 3%) entraîne un blanchiment des lésions muqueuses, qu'on appelle réaction acidophile (Thekkekk, 2008, Nat. Rev. Cancer). Lorsque l'épithélium est normal, aucune réaction acidophile n'a lieu, et la muqueuse reste rose.

En ORL, son utilisation peut se faire soit en lumière blanche conventionnelle comme dans la colposcopie, soit en chimioluminescence (système ViziLite® Plus avec TBlue®, Zila, TOLMAR Inc., USA). L'acide acétique blanchit les lésions (*acetowhite*) en lumière blanche ou permet leur visualisation spécifique avec une lumière bleue en chimioluminescence. L'épithélium normal apparaît alors légèrement bleuté et l'épithélium anormal est blanchi. Dans ce système de détection, le bleu de toluidine est utilisé pour mieux repérer les lésions et en permettre la biopsie en lumière conventionnelle (Huber, 2004, Quintessence. Int. - niveau de preuve 3 ; Ram, 2005, Int. J. Oral Maxillofac. Surg. - niveau de preuve 3). La sensibilité de ce mode de détection serait élevée, mais au détriment d'une spécificité faible de sorte que son utilité par rapport à l'examen conventionnel reste controversée (Epstein, 2006, Spec. Care Dentist.).

Nous retiendrons que l'acide acétique peut également être utilisé en combinaison avec d'autres colorants tels que le lugol ou l'indigo carmin.

3.4.1.1.4 Le bleu de méthylène

Historiquement utilisé dans la chromo-endoscopie de l'œsophage, l'utilisation du bleu de méthylène a été abandonnée comme colorant diagnostique au vu de son risque cancérogène. En effet, le bleu de méthylène a été décrit pour induire des lésions de l'ADN après exposition à la lumière blanche (Olliver, 2003, Lancet).

3.4.1.1.5 L'indigo carmin

Colorant de surface non intégré dans les cellules, ce colorant est utilisé lors des coloscopies où il améliorerait la détection d'adénome lors des examens de dépistage chez les patients à risque (Pohl, 2011, Gut - niveau de preuve 1) mais aussi en association avec l'acide acétique pour préciser les limites des cancers gastriques (Kawahara, 2009, Dig. Endosc. - niveau de preuve 3 ; Lee, 2010, BMC. Gastroenterol. - niveau de preuve 3).

En ORL, il n'est pas utilisé dans le dépistage des lésions, mais une étude décrit son utilisation dans l'évaluation per opératoire des marges de résection profondes (Kurita, 2008, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. - niveau de preuve 3). Aucune toxicité n'est décrite.

Conclusion sur les colorants

Les colorants les plus utilisés et décrits dans la mise au point diagnostique des lésions des VADS restent la solution de lugol et le bleu de toluidine. Le bleu de toluidine (Chlorure de tolonium), est utilisé en association avec l'acide acétique essentiellement pour les lésions de la cavité buccale, tandis que l'utilisation du lugol couvre la cavité buccale, le pharynx et l'œsophage.

Selon une revue récente de la Cochrane (Brocklehurst., 2010, Cochrane. Database. Syst. Rev. CD004150 - niveau de preuve 1 ; Richards, 2010, Evid. Based. Dent. - niveau de preuve 1), aucune preuve solide n'a été identifiée à ce jour pour appuyer l'utilisation des technologies d'aide au diagnostic comme le bleu de toluidine dans la détection précoce et la prévention des cancers, de la cavité buccale. Toujours selon la Cochrane, de nouveaux essais contrôlés randomisés sont recommandés pour évaluer l'efficacité et la rentabilité de ces examens dans le cadre d'un programme de dépistage de population. Nous appliquerons également ces précautions au bilan pré-thérapeutique. Sachant que ces examens manquent actuellement de spécificité et que leur utilisation n'est pas aisée en pratique clinique quotidienne, à l'heure actuelle, leur utilisation ne semble pas recommandée en routine clinique. De plus, nous noterons que de par leur application locale topique, l'utilisation de ces colorants ne permet pas la détection de lésions sous-muqueuses.

3.4.1.2 Microscopie in vivo –Exemple de l'endomicroscopie confocale

Parmi les techniques novatrices d'imagerie, l'endomicroscopie confocale produit *in vivo* des images des tissus à l'échelle cellulaire. Introduite en clinique en 1999, elle fait l'objet de plusieurs essais internationaux, essentiellement en gastro-entérologie (Venkatesh, 2009, World J. Gastroenterol. - niveau de preuve 3) et en pneumologie (Thiberville, 2009, Proc. Am. Thorac. Soc. - niveau de preuve 3), mais aussi en urologie, dermatologie et gynécologie (Tan, 2009, BJOG - niveau de preuve 3 ; Wu, 2011, Urology - niveau de preuve 3).

A l'heure actuelle, essentiellement deux appareils de micro-endoscopie confocale sont utilisés le micro-endoscope confocal Cellvizio® de Mauna Kea Technologies (Paris, France) et le système Pentax® (Tokyo, Japon).

Ces outils d'imagerie sont basés sur le principe de la microscopie confocale, technologie d'imagerie découverte par Marvin Minsky, qui permet de réaliser des coupes optiques virtuelles dans un objet observé et de n'enregistrer que l'image de la fluorescence émise dans un plan optique particulier (White, 1987, J. Cell Biol.). Ainsi, cette technique d'imagerie non invasive utilise l'autofluorescence des tissus et/ou la fluorescence induite par l'application d'agents de marquage. Des marqueurs morphologiques non spécifiques, tels que l'acriflavine, le vert d'indocyanine ou la fluorescéine, peuvent être utilisés de façon topique ou systémique pour mettre en évidence les différents composants cellulaires et tissulaires (noyau, cytoplasme, collagène...). Ils permettent d'obtenir des informations histologiques à partir des images d'endomicroscopie. Associée aux endoscopies conventionnelles, l'endomicroscopie confocale permet des observations microscopiques morphologiques *in vivo* et ces observations peuvent être comparées aux images d'histologie conventionnelle réalisées sur les biopsies.

En complément de l'endoscopie standard dans les cancers des VADS, l'endomicroscopie confocale pourrait fournir *in vivo* des images à l'échelle microscopique cellulaire des tissus cancéreux et précancéreux. Elle pourrait permettre de guider les biopsies ou de réaliser le diagnostic histologique immédiatement lors de la consultation. En per-opératoire, l'endomicroscopie confocale pourrait être utilisée pour guider la résection chirurgicale endoscopique en évaluant les limites d'extension tumorales de façon microscopique, et ainsi, améliorer la précision de détection des marges de résection.

Une étude préclinique, utilisant des marqueurs morphologiques, réalisée à l'Institut Gustave Roussy de 2008 à 2010 sur des pièces opératoires de carcinomes épidermoïdes ORL, a démontré que les lésions pathologiques sont interprétées par les anatomo-pathologistes sur l'imagerie endomicroscopique confocale avec une sensibilité et une spécificité très proche de l'analyse histologique conventionnelle (sensibilité de 90 à 97% et spécificité de 84,6 à 97,4%, selon le pathologiste) (Abbaci en préparation – niveau de preuve 3).

Technologie émergente dans l'application ORL, quelques études pilotes précliniques ou *in vivo*, utilisant de la fluorescéine ou d'autres agents fluorescents, ont été développées dans la cavité buccale (Haxel, 2010, Eur. Arch. Otorhinolaryngol. - niveau de preuve 3 ; Muldoon, 2011, Head Neck - niveau de preuve 3).

Conclusion sur l'endomicroscopie confocale

L'endomicroscopie confocale est une technique encore expérimentale en cancérologie ORL mais qui permettra sans doute d'améliorer le diagnostic des lésions cancéreuses et précancéreuses et de mieux évaluer les extensions tumorales muqueuses permettant une exérèse au large sans les inconvénients des examens histologiques extemporanés.

Recommandation 5 :

Il n'est pas recommandé de réaliser des colorations vitales de la sphère ORL au cours du bilan initial d'un cancer des VADS. (Grade A).

Les techniques de microscopie *in vivo*, comme l'endomicroscopie confocale, doivent être réalisées dans le cadre de protocoles de recherche. (Avis d'experts).

3.4.2 Bio-endoscopies.

L'endoscopie conventionnelle permet de détecter les aspects anormaux de l'image créée par la lumière blanche réfléchiée par la muqueuse. Cependant, trois phénomènes sont limitatifs:

- l'œil de l'endoscopiste ne détecte que le spectre de la lumière visible (400-700 nm) ;
- la profondeur de pénétration dans la muqueuse est faible (<100 µm) car la bande visible est principalement absorbée par l'hémoglobine ;
- la lumière blanche n'est pas cohérente, c'est-à-dire que la trajectoire des photons est diffuse et non pas organisée comme dans un laser.

De nouvelles techniques de « bio endoscopie » telles que l'autofluorescence, la Narrow Band Imaging (NBI), la micro-endoscopie Confocale sont en cours

d'évaluation dans plusieurs spécialités dont l'ORL. Elles sont basées sur la composition des tissus et les propriétés physiques de la lumière.

AUTOFLUORESCENCE

Les tissus sains contiennent des fluorophores endogènes dont l'excitation entraîne une autofluorescence. Les différences de fluorescence entre une muqueuse normale et pathologique sont liées aux différences de concentration et de distribution de ces fluorophores et aux changements de la microarchitecture tissulaire. Elles sont aussi influencées par la longueur d'onde d'excitation de l'éclairage appliqué. La fluorescence induite est basée sur l'administration de fluorophores exogènes (en général l'acide delta-aminolévulinique). Elle n'est pas indispensable pour l'examen des VADS.

En pneumologie, elle n'est pas considérée comme un outil de dépistage des cancers bronchiques. Mais elle est intéressante comme examen de détection précoce dans une population à haut risque. En combinant la bronchoscopie en lumière blanche et en autofluorescence, la sensibilité de cet examen, dans la détection des lésions pré-néoplasiques ou néoplasiques précoces, est augmentée de manière significative (Lam et al Chest 1998 niveau de preuve 2; Hirsch et al J Natl Cancer Inst 2001 niveau de preuve 2). En gastro-entérologie, ses performances sont décevantes dans la localisation œsophagienne (Ishihara et al Dis Esophagus 2011, niveau de preuve 2).

Dans les études en ORL, la technique d'autofluorescence a été évaluée soit lors de la micro-laryngoscopie ou la laryngoscopie directe sous anesthésie générale (Zargi et al 2000 niveau de preuve 2; Malzahn et al 2002 niveau de preuve 2); Paczona et al 2003 niveau de preuve 3) soit lors de la laryngoscopie indirecte sous anesthésie locale (Delank et al 2000 niveau de preuve 3; Arens et al 2004 niveau de preuve 2; Baletic et al 2004 niveau de preuve 3; Mostafa et al 2007 niveau de preuve 3). Les principales études ayant traité de l'autofluorescence en cancérologie ORL ont été colligées dans le tableau suivant. La fluorescence induite par l'administration de fluorophores exogènes n'apparaît pas indispensable pour l'examen des VADS.

Principales études ayant traité de l'autofluorescence en cancérologie ORL (Annexe 1).

La sensibilité des examens en autofluorescence pour le diagnostic des cancers laryngés variait de 90% à 97,4% (Delank et al The Laryngoscope 2000, niveau de preuve 3; Zargi et al 2000 niveau de preuve 2; Malzahn et al 2002 niveau de preuve 2; Paczona et al 2003 niveau de preuve 3; Arens et al 2004 niveau de preuve 2; Baletic et al 2004 niveau de preuve 3 ; Mostafa et al 2007 niveau de preuve 3). La spécificité de l'autofluorescence allait de 60% à 87% (Delank et al 2000; Zargi et al 2000; Malzahn et al 2002; Paczona et al 2003 niveau de preuve 3; Arens et al 2004 niveau de preuve 2; Baletic et al 2004 niveau de preuve 3; Mostafa et al 2007) niveau de preuve 3. Zargi et al ont précisé les sensibilités en fonction des résultats anatomo-pathologiques (Zargi et al 2000). La sensibilité de l'autofluorescence était de 86,9% pour les lésions malignes (n=69), et de 53,8% pour les lésions précancéreuses (n=26, hyperplasie atypique, dysplasie sévère). Elle variait selon les types histologiques. Paczona et al ont trouvé un taux de sensibilité de 97,4% et une spécificité de 60% (Paczona et al 2003).

Zargi et al ont comparé les résultats de la micro laryngoscopie en lumière blanche à ceux de l'autofluorescence. Entre les deux méthodes, il y avait une différence significative avec une supériorité de l'autofluorescence dans le diagnostic des tumeurs malignes, tandis que pour les lésions bénignes (n=238), la différence

n'était pas statistiquement significative. Pour les lésions précancéreuses (n=26, hyperplasie atypique, dysplasie sévère), la sensibilité de l'autofluorescence était meilleure que celle de la lumière blanche (53.8 et 30.8% respectivement). Mais, cette tendance positive n'était pas significative. En combinant les deux techniques, ils ont montré une meilleure précision diagnostique. En effet, la sensibilité de la méthode combinée était de 97,1% et de 61,5%, respectivement, pour les lésions cancéreuses et précancéreuses. La spécificité était de 71,8% (Zargi et al 2000). Dans l'étude de Baletic et al, la sensibilité de l'autofluorescence était de 92,10%, et de 73,68% pour la micro laryngoscopie en lumière blanche (Baletic et al 2004).

Il existe donc une amélioration des performances diagnostiques en combinant les deux techniques (Baletic et al Eur Arch Otolaryngol 2010, niveau de preuve 2). Cependant, la cicatrisation, une hyperkératose et l'inflammation peuvent limiter la valeur prédictive de la méthode, que ce soit en laryngoscopie indirecte ou en micro- laryngoscopie (Paczona et al 2003; Arens et al 2004; Arens et al 2007). L'utilisation de l'autofluorescence dans les lésions cancéreuses récurrentes est plus difficile, ce qui peut conduire à une fausse interprétation des images (Arens et al Eur Arch Otolaryngol 2007, niveau de preuve 3).

Les études citées (Delank et al 2000; Zargi et al 2000; Malzahn et al 2002; Paczona et al 2003; Arens et al 2004; Baletic et al 2004; Mostafa et al 2007) et neuf autres également de niveau de preuve 2 à 3 ont fait l'objet d'une méta-analyse récente démontrant l'efficacité de l'autofluorescence dans le diagnostic précoce de lésions laryngées cancéreuses et pré-cancéreuses (Kraft et al Head Neck 2011, niveau de preuve 1).

NARROW BAND IMAGING

L'endoscopie en Narrow Band Imaging, exploite une série de bandes d'émission bien choisies en fonction des spectres d'absorption de l'hémoglobine, des vaisseaux muqueux et sous-muqueux. Il en résulte une meilleure visualisation de la micro-vascularisation tissulaire ainsi qu'une image plus contrastée facilitant l'appréciation de la microarchitecture muqueuse (Piazza et al Eur Arch Otolaryngol 2010, niveau de preuve 2). Bien développée en pneumologie et gastro-entérologie, son application à l'ORL est en cours de validation.

Muto et al ont rapporté son intérêt dans le diagnostic précoce de lésions superficielles des VADS. Le diagnostic de 20 lésions in situ ou micro invasives oro ou hypopharyngées a été fait lors du bilan endoscopique œsophagien de patients (Muto et al Cancer 2004, niveau de preuve 4). Watanabe et al ont dépisté avec le NBI 6 carcinomes in situ oro et hypopharyngés chez 217 patients examinés dans le cadre d'un carcinome œsophagien (Watanabe et al. The Laryngoscope 2006, niveau de preuve 4). Des cas de carcinomes micro-invasifs dépistés en NBI de localisation buccale (n=2) et de lésions métachrones pharyngées post-traitement radio chimiothérapique (n=2) ont également été rapportés (Katada et al The Laryngoscope 2007, niveau de preuve 4; Katada et al The Laryngoscope 2008, niveau de preuve 4). La sémiologie endoscopique des lésions épidermoïdes in situ pharyngées, laryngées ou buccales est comparable à celle décrite au niveau de preuve œsophagien (Katada et al 2007; Katada et al 2008; Masaki et al, Auris Nasus Larynx 2009, niveau de preuve 4; Watanabe et al Eur Arch Otolaryngol 2009, niveau de preuve 4).

Plus récemment, des études avec de plus larges effectifs ont démontré le gain apporté par le NBI (avec vidéo-endoscope) par rapport à l'endoscopie conventionnelle dans le dépistage de lésions métachrones pharyngées (Watanabe et al Otolaryngol Head Neck Surg 2008, niveau de preuve 2; Nonaka et al J Gastroenterol Hepatol 2010, niveau de preuve 3). Nonaka et al ont comparé le

taux de détection du NBI (avec vidéoendoscope) effectué chez 91 patients suivis pour un carcinome œsophagien versus 333 ayant eu une endoscopie conventionnelle. Les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et valeurs prédictives négatives étaient respectivement de 100% (10/10), 97,5% (79/81), 83,3% (10/12) et 100% (79/79) (Nonaka et al J Gastroenterol Hepatol 2010, niveau de preuve 3). Ces mêmes données étaient respectivement de 97,7% ($p < 0,01$), 98,9%, 86,3% et 99,8% pour Watanabe et al comparant l'endoscopie conventionnelle et le NBI dans la détection de lésions pharyngées sur une série de 667 patients atteints de cancer œsophagien (Watanabe et al Otolaryngol Head Neck Surg 2008, niveau de preuve 2). Ces études étaient réalisées à l'aide d'endoscopes gastro-intestinaux et le gain statistiquement significatif apporté par le NBI couplé au laryngoscope a été décrit dans la détection de lésions superficielles pharyngées (Ugumori et al Head Neck 2009, niveau de preuve 4).

L'aide à la détermination de l'extension tumorale des marges carcinologiques d'exérèse a également été proposée (Orita et al Acta Med Okayama 2008, niveau de preuve 4). L'apport du NBI seul, associé à une colonne de vidéo-endoscopie en haute définition dans le diagnostic, la recherche de lésions métachrones et la surveillance de cancers des VADS est avancé par Piazza et al, notamment chez les patients post-radiques (Piazza et al Eur arch Otorhinolaryngol 2010, niveau de preuve 2).

En situation de primitif épidermoïde inconnu, dans la série de 28 patients de Shinozaki et al, trois patients ont eu un primitif identifié par le NBI, tandis que deux autres patients ont eu un primitif identifié par la TEP-TDM FDG (Shinozaki et al Head Neck 2011, niveau de preuve 4).

Récemment, Muto et al ont effectué une étude prospective randomisée multicentrique sur 320 patients (Muto et al JCO 2010, niveau de preuve 2). Une supériorité significative du NBI dans la détection précoce de cancers superficiels ORL a été démontrée par rapport à l'examen en lumière blanche conventionnelle. Les auteurs concluent que cette technique pourrait devenir un standard.

Recommandation 6 :

Il est recommandé de n'utiliser l'autofluorescence et le NBI (Narrow Band Imaging) que dans le cadre de protocoles de recherche (Accord professionnel).

4 IMAGERIE EXTENSION LOCOREGIONALE ET A DISTANCE

Lors du bilan pré thérapeutique d'un carcinome des VADS, le but de l'imagerie est d'évaluer le plus précisément possible l'extension tumorale profonde et de rechercher une dissémination métastatique en particulier ganglionnaire. Ces éléments sont d'appréciation incomplète avec les seules données cliniques et endoscopiques et les techniques offrant une imagerie en coupes anatomiques sont privilégiées dans le bilan loco régional. (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006, Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group 2007, HAS 2009, American Head and Neck Society guideline National Comprehensive Cancer Network 2011, Société Française de Radiologie 2012)

La recherche d'une diffusion métastatique extra ganglionnaire infra clinique, en particulier pulmonaire, est aussi un élément déterminant pour les choix thérapeutiques. De plus, les facteurs de risque (alcool, tabac) des carcinomes

épidermoïdes des voies aéro digestives supérieures justifient la recherche de lésions tumorales primitives pulmonaires ou œsophagiennes synchrones. Une imagerie thoracique est donc généralement associée au bilan cervico-facial. (SOR pour l'usage de la TEP au FDG en cancérologie 2003), Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006 Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group 2007, HAS 2009, American Head and Neck Society guideline National Comprehensive Cancer Network 2011, Société Française de Radiologie 2012).

Lorsque les données cliniques sont insuffisantes pour identifier le site tumoral primitif mais que la présence d'un carcinome des VADS est fortement suspectée (adénopathie métastatique cervicale), l'imagerie cervico faciale a aussi un rôle diagnostique et permet d'orienter les biopsies endoscopiques. (SOR pour l'usage de la TEP au FDG en cancérologie 2003 Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006, HAS 2009, American Head and Neck Society guideline National Comprehensive Cancer Network 2011), Société Française de Radiologie 2012

Différentes techniques d'imagerie morphologique ou métabolique sont validées pour l'étude des carcinomes des VADS. Elles présentent des spécificités propres et certaines sont plus adaptées pour l'analyse d'une région anatomique ou pour l'évaluation d'une manifestation de la maladie tumorale ou la recherche d'une deuxième localisation. Une technique de réalisation rigoureuse est nécessaire et est le garant d'un bilan pré thérapeutique optimal.

(Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2003 pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG (TEP-FDG/TDM) en cancérologie (rapport intégral). 2003 Nov).

Diagnosis and management of head and neck cancer. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006. <http://www.sign.ac.uk>

Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. Hypopharyngeal cancer. Amsterdam, The Netherlands: Association of comprehensive cancer centres; 2007 Janv 9. 209p. <http://www.guidelines.gov>

Guide Médecin - Affection de longue durée ALD30: Cancer des voies aéro-digestives supérieures. HAS 2009. <http://www.has-sante.fr>

American Head and Neck Society guidelines. <http://www.headandneckcancer.org>

National Comprehensive Cancer Network 2011. Head and Neck Cancers: Cancer of the oral cavity and of the larynx. <http://www.nccn.org>

Guide pour le bon usage des examens d'imagerie médicale. Cancer des voies aéro-digestives supérieures. Société Française de Radiologie. SFR 2012.

4.1 Imagerie morphologie et fonctionnelle : modalités de réalisation

4.1.1 Imagerie morphologique TDM et IRM

4.1.1.1 Tomodensitométrie

Grâce à sa rapidité de réalisation permettant de s'affranchir des artéfacts de mouvements et de déglutition, le scanner hélicoïdal multi-barrettes est un examen très performant pour réaliser une étude de l'ensemble des VADS, des chaînes ganglionnaires cervico faciales et médiastinales et du parenchyme pulmonaire.

Cet examen permet l'obtention d'une imagerie en coupes anatomiques multi-plans. L'acquisition des données se faisant sous forme d'un volume, les coupes anatomiques sont reconstruites informatiquement selon des incidences choisies généralement dans les plans axiaux, frontaux et sagittaux. L'incidence, l'épaisseur de la coupe, l'intervalle entre les coupes, le contraste privilégié dans l'image (tissus mous, poumon, os) sont déterminés par l'opérateur et peuvent être changés sans qu'une nouvelle acquisition ne soit nécessaire.

Préparation du patient

Afin d'obtenir un bon contraste entre les tissus tumoraux, inflammatoires et sains, l'examen se fera avec injection d'un produit de contraste iodé; cette injection permettra aussi d'individualiser les axes vasculaires et de les dissocier de la tumeur et /ou d'éventuelles adénopathies satellites. Le type de rehaussement des tumeurs et des ganglions est de plus un élément sémiologique important dans l'interprétation des images.

Les facteurs de risque (diabète, altération de la fonction rénale, médicaments néphro toxiques) favorisant la survenue d'une insuffisance rénale induite par les produits de contraste iodés et un terrain allergique auront été au préalable systématiquement recherchés et éventuellement discutés avec le radiologue.

La pose d'une voie d'abord veineuse est nécessaire en raison des techniques d'injection (injecteur automatique)

Acquisition

Le patient est placé en décubitus dorsal, tête bien fixée, symétrique de face. Les bras sont positionnés dans un premier temps le long du corps et le plan de référence choisi est le plan du palais osseux.

La réalisation d'une vue radiographique de profil (suvie) permet de positionner le volume d'acquisition (volume exploré) sur l'ensemble des voies aérodigestives supérieures et des aires ganglionnaires cervico faciales, de la base du crâne à l'orifice médiastinal supérieur.

Une injection en deux temps, dite « bi-phasique », du produit de contraste iodé permet avec des débits et des temps d'injection adaptés d'obtenir avec le premier temps d'injection une imprégnation tissulaire et lors du deuxième temps une opacification des axes vasculaires. Le contraste obtenu lors de l'acquisition est ainsi optimum au sein des tissus et entre les structures vasculaires et les éléments ganglionnaires.

L'acquisition au niveau cervico facial se fait en respiration spontanée par le nez, bouche fermée sans déglutir appelée « respiration indifférente ». La rapidité de l'acquisition (de moins de 20 secondes) permet de s'affranchir des artéfacts de mouvements.

Selon la localisation tumorale, une seconde acquisition avec manœuvres dynamiques peut être réalisée (acquisition en phonation lors du bilan des tumeurs du larynx, acquisition avec manœuvre de Valsalva pour les tumeurs de l'hypopharynx). La phonation en son « é » permet d'ouvrir les ventricules laryngés et sa réalisation lors de l'acquisition permet une meilleure analyse des différents étages glottiques. Lors de la manœuvre de Valsalva, le déplissement de l'hypopharynx permet une meilleure analyse des sinus piriformes.

Une acquisition sur le thorax est généralement associée à l'étude cervico faciale. Elle se fait en inspiration et en apnée, les bras positionnés cette fois ci au-dessus de la tête.

Reconstructions

A partir des volumes d'acquisition, les données sont traitées pour obtenir des coupes dites natives, millimétriques et chevauchées. Ces coupes vont permettre d'obtenir des reconstructions ou images qui servent à l'analyse des tissus cervicaux et médiastinaux (fenêtres tissulaires), des structures osseuses et cartilagineuses (fenêtres osseuses) et du parenchyme pulmonaire (fenêtres parenchymateuses).

Les plans et l'épaisseur des reconstructions sont adaptés au site anatomique. Les reconstructions axiales se font généralement dans un plan parallèle au palais osseux pour l'étude des tumeurs oro-pharyngées, de la cavité buccale. Un plan parallèle aux disques intervertébraux est privilégié dans les localisations tumorales laryngées et hypopharyngées.

Des reconstructions frontales et sagittales, perpendiculaires au plan de reconstruction axial choisi et centrées sur la tumeur, facilitent l'appréciation du volume et des extensions tumorales.

Les fenêtres d'analyse qui conditionnent le contraste dans l'image sont adaptées aux structures analysées par les reconstructions (fenêtres d'analyse tissulaires, osseuses et parenchymateuses pulmonaires).

Transmission de l'information

En raison du nombre important d'images générées par les différents plans de reconstructions et fenêtres d'analyse (tissulaire, osseuse et parenchymateuse pulmonaire), la présentation sur documents ne concerne généralement qu'une sélection des images.

Un support CD ou DVD où sont stockées les différentes reconstructions et fenêtres d'analyse ayant permis l'étude et la réalisation du compte-rendu doit être fourni.

L'ensemble de ces documents doit pouvoir permettre une relecture externe de l'examen, un archivage des données sur un système d'archivage et de consultation des examens (PACS) et de réaliser d'éventuelles nouvelles reconstructions de qualité à partir des coupes natives.

4.1.1.2 Imagerie par résonance magnétique

L'IRM permet l'obtention d'une imagerie anatomique en coupes multi-plans. Cet examen n'utilise pas de rayonnements ionisants et l'acquisition des données diffère de celle de la TDM. Ainsi, en IRM pour obtenir des coupes anatomiques dans des plans différents, une nouvelle acquisition est généralement nécessaire pour chaque incidence. Cet examen est donc de réalisation plus longue que la TDM. Les acquisitions volumiques IRM se développent mais ne permettent pas actuellement une résolution optimale comme en TDM.

L'IRM offre, au niveau cervico facial, une différenciation tissulaire spontanée supérieure à celle de la TDM et qui est renforcée par l'emploi de produit de contraste (Chélate de Gadolinium). C'est une technique d'imagerie plus sensible que la tomodensitométrie pour la détection des extensions tumorales péri-nerveuses et des infiltrations tumorales au sein de la médullaire des pièces osseuses. Les matériaux dentaires inamovibles génèrent des artéfacts qui sont généralement moins pénalisant qu'en TDM.

Préparation du patient

Les contre indications potentielles à la réalisation d'une IRM (dispositifs médicaux implantables actifs, clips vasculaires ferromagnétiques intra cérébraux, corps

étranger métallique, etc.) auront été au préalable systématiquement recherchées et éventuellement discutées avec le radiologue. Une insuffisance rénale et un antécédent de réaction allergique lors de l'injection d'un Chélate de Gadolinium seront aussi à signaler.

Les éléments susceptibles d'interférer avec le champ magnétique et de générer des artéfacts seront retirés (prothèses dentaires amovibles, boucle d'oreille, piercing, maquillage).

Une information sur le déroulement de l'examen est indispensable. Les temps d'acquisition, de l'ordre de 2 à 5 min selon les séquences d'acquisition, sont plus longs qu'en TDM. La nécessité d'une respiration lente et régulière et de l'absence de mouvement en particulier de déglutition doit être bien comprise par le patient. Compte tenu des temps d'acquisition la réalisation de manœuvres dynamiques est actuellement difficile.

Acquisition.

La réalisation de plusieurs séquences, caractérisées par un contraste tissulaire différent ou par l'usage d'un produit de contraste, permet une meilleure discrimination de la tumeur et de ses extensions au sein des tissus adjacents.

Au niveau de l'oropharynx et de la cavité orale, l'étude comprend généralement des séquences :

- Spin Echo T1 axiale sans injection et sans effacement du signal de la graisse
- Spin Echo rapide T2 sans et/ou avec effacement du signal de la graisse axiale
- Spin Echo T1 avec injection et effacement du signal de la graisse, axial, coronale (bord libre de langue, plancher buccal) et sagittale (plancher buccal antérieur, base de langue).

Les séquences avec effacement du signal de la graisse permettent de dissocier le signal tumoral rehaussé par le produit de contraste de celui de la graisse qui est normalement spontanément élevé. Dans ce type de séquence une programmation spécifique permet d'annuler le signal de la graisse et de mieux identifier les berges tumorales en particulier au niveau oropharyngé. Ces séquences sont toutefois plus sensibles aux artéfacts induits par les prothèses dentaires et le protocole doit être adapté pour une dégradation minimale des images.

Si une étude ganglionnaire cervicale n'a pas déjà été réalisée par TDM, elle sera systématiquement effectuée à l'aide d'une séquence adaptée (généralement axiale T2 et/ou T1 Gadolinium).

L'IRM n'est actuellement pas adaptée pour la recherche de localisations tumorales secondaires ou primitives synchrones au niveau pulmonaire.

Transmission de l'information

Les images sont moins nombreuses qu'en TDM mais la présentation sur documents ne concerne souvent qu'une sélection des images les plus représentatives. Elles sont alors associées à un support CD regroupant l'ensemble des acquisitions et qui doit pouvoir permettre une relecture externe de l'examen et un archivage des données sur un système d'archivage et de consultation des examens (PACS).

Recommandation 7 :

Un bilan par imagerie des carcinomes des VADS implique une collaboration étroite entre cliniciens et imageurs ainsi qu'une technique rigoureuse. Il est préférable que ce bilan soit réalisé avant les biopsies et les soins dentaires. (Accord professionnel)

Les possibles limitations à la réalisation d'une exploration TDM ou IRM et à l'injection d'un produit de contraste (allergie aux produits iodés, insuffisance rénale) doivent être au préalable recherchées et éventuellement discutées avec le radiologue. (Accord professionnel)

La transmission des renseignements cliniques disponibles est indispensable pour une interprétation pertinente des images. (Accord professionnel)

Une étude exhaustive, TDM cervicothoracique et éventuellement une IRM cervicofaciale avec injection de produit de contraste, doit être réalisée selon les critères de qualité définis par la Société Française de Radiologie. La transmission de l'information doit permettre une analyse complète des données (différentes fenêtres d'analyse, possibilité de réaliser des reconstructions multiplanaires de qualité) et un archivage des données sur un système d'archivage numérique et de consultation des examens. (Accord professionnel)

4.1.2 Imagerie fonctionnelle TEP, TEP-TDM

L'examen tomographie à émission de positons avec injection de Fluoro 2-désoxy D glucose (TEP-FDG/TDM) requiert des précautions particulières pour sa réalisation.

Le patient doit être à jeun depuis au moins 4h, afin d'éviter un état d'hyperinsulinisme postprandial pouvant entraîner une séquestration musculaire du traceur.

La glycémie du patient doit être comprise idéalement entre 4 et 7 mmol/L, un état d'hyperglycémie étant source de faux négatif. Le diabète n'est néanmoins pas une contre-indication ; mais un équilibre de la maladie est préconisé.

La grossesse est la seule contre-indication formelle à l'examen. L'allaitement est une contre-indication relative ; il devra être interrompu 24h en cas de réalisation.

L'injection du FDG se fait par voie intraveineuse à dose de 3 à 5 MBq/kg.

Le patient est laissé au repos strict pendant 1h environ, afin de s'affranchir de fixations musculaires supplémentaires.

L'acquisition des images se fait de la base du crâne à la racine des cuisses, patient positionné en décubitus dorsal et bras le long du corps.

Le délai optimal pour la réalisation de la TEP est de 60 minutes après l'injection du FDG.

Les données d'émission sont corrigées de l'atténuation grâce à une carte d'atténuation TDM.

Les données tomодensitométriques couplées (scanner low dose) peuvent être complétées d'une injection de produit de contraste iodé selon le cas, en l'absence de contre-indication.

4.2 Appréciation locale et régionale

4.2.1 Evaluation tumorale locale

4.2.1.1 Cavité buccale et Oropharynx

Dans le bilan initial des cancers de la cavité buccale et oropharyngés, en complément de l'évaluation clinique et endoscopique, les recommandations nationales et internationales préconisent la réalisation d'une imagerie en coupes pour déterminer l'extension tumorale profonde et aux tissus adjacents. [Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006, HAS 2009, American Head and Neck Society guideline National Comprehensive Cancer Network 2011 Société Française de Radiologie 2012]

La TDM et/ou l'IRM sont les techniques d'imagerie préconisées pour l'évaluation locale du volume et de la diffusion tumorale. Certains privilégient l'IRM au niveau oropharyngé [Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006, SFR 2012]

Une imagerie mandibulaire (panoramique dentaire, TDM en fenêtre osseuse et/ou IRM) pour rechercher une extension osseuse est recommandée lors du bilan des cancers de la cavité buccale et oropharyngés [NCCN 2011, (SFR 2012)]

Résultats des études et méta-analyses

Aux niveaux oropharyngé et buccal, la tomодensitométrie et l'IRM permettent un bilan anatomique optimal. En raison de sa durée de réalisation, l'IRM se révèle plus sensible que la TDM aux artéfacts de mouvements. Elle est toutefois moins gênée que la TDM par les artéfacts induits par les prothèses dentaires et offre une meilleure résolution en contraste tissulaire. Pour Dammann, l'IRM se révèle, comme la TEP au FDG, significativement plus sensible que la TDM dans le bilan d'extension locale mais elle donne des informations anatomiques optimales non fournies par la TEP au FDG (DAMMANN et al. Am JRoentgenol 2005 niveau de preuve 2). Les performances de la TEP sont améliorées lorsqu'une acquisition TDM est associée (TEP-TDM) mais Seitz ne retrouve pas de différence significative en terme de sensibilité, de spécificité et de pertinence diagnostique globale entre l'IRM et la TEP-TDM dans le bilan tumoral local [SEITZ et al Neuroradiology 2009 niveau de preuve 4].

LAM retrouve une bonne corrélation histologique dans l'évaluation de l'extension tumorale profonde pour les localisations tumorales linguales sur les séquences T1 Gadolinium et T2 (LAM et al. Am J Roentgenol 2004 niveau de preuve 3). Pour PARK, cette corrélation est forte (Pearson 0,94) au niveau lingual avec les séquences T1 Gadolinium et effacement du signal de la graisse ; elle est cependant plus faible dans les localisations tumorales tonsillaires (PARK et al. Oral Oncol 2011 niveau de preuve 4).

L'IRM présente une haute valeur diagnostique dans la recherche d'un envahissement mandibulaire (BOLZONI et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004 niveau de preuve 3). Cependant, Van Cann ne retrouve pas de différence significative entre la TDM et l'IRM mais ces deux techniques présentent une valeur diagnostique supérieure à la radiographie panoramique [VAN CANN et al. Int J Oral Maxillofac Surg 2008 niveau de preuve 3]. Pour Imaizumi, il n'existe pas de différence de sensibilité entre la TDM et l'IRM pour rechercher un envahissement mandibulaire mais la TDM se révèle significativement plus spécifique pour détecter un envahissement cortical débutant ou une infiltration du canal mandibulaire. Le nombre élevé de faux positif avec l'IRM en relation avec des remaniements inflammatoires dentaires ou post extraction est par ailleurs souligné [IMAIZUMI et

al. Am J Neuroradiol 2006 niveau de preuve 4]. GU ne note pas de différence significative de précision entre les différentes modalités, mais l'association des informations apportées par la TDM, l'IRM et la TEP améliore les performances globales (Se 83,3%, Sp 100%, Ac 95.7%) dans la détection de l'envahissement mandibulaire (GU et al. Acta Radiol 2011 niveau de preuve 4).

Recommandation 8 :

Il est recommandé de réaliser une TDM cervicothoracique dans le bilan initial des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx (Grade B).

L'IRM est l'examen le plus performant dans l'évaluation locale des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx. Elle doit être réalisée le plus souvent possible en complément d'une TDM cervicothoracique (Grade C).

La TDM et l'IRM sont des explorations complémentaires pour évaluer l'extension d'un envahissement mandibulaire (grade C).

4.2.1.2 Hypopharynx et Larynx

Dans le bilan initial des cancers hypopharyngés et laryngés et en complément de l'évaluation clinique et endoscopique, les recommandations nationales et internationales préconisent la réalisation d'une imagerie pour déterminer l'extension tumorale profonde et aux tissus adjacents: [Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006 (Accord professionnel), Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group 2007 (Grade B), HAS 2009 (Accord professionnel), American Head and Neck Society guideline National Comprehensive Cancer Network 2011 (Niveau de preuve 2A), Société Française de Radiologie 2012 (Grade B)]

La TDM et/ou l'IRM sont les techniques d'imagerie préconisées pour l'évaluation locale du volume et de la diffusion tumorale. Certains préfèrent la TDM moins sensible aux artéfacts de mouvements et qui permet la réalisation de manœuvres dynamiques et/ou une exploration thoracique dans le même temps d'examen. [(Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. 2007 (Grade B), SFR 2012 (Grade B)]. D'autres proposent l'IRM en complément de la TDM pour préciser une atteinte cartilagineuse ou pré vertébrale dans les localisations laryngées et hypopharyngées [Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006 (Accord professionnel)].

Résultats des études et méta-Analyses

Dans les localisations tumorales laryngées et hypopharyngées, la tomodensitométrie et l'IRM offrent une étude anatomique détaillée des structures laryngées et hypopharyngées. Elles surestiment l'envahissement local en particulier au niveau du plan vocal, des régions para glottiques et des structures cartilagineuses (13,7 à 25% de discordances avec les données de l'histologie) [DUFLO et al. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2002 niveau de preuve 3, KIM et al. J Laryngol Otol 2008 niveau de preuve 3, BEITER et al. J Clin Oncol 2010 niveau de preuve 4]. Les volumes tumoraux délimités par la TDM et/ou l'IRM sont significativement plus importants que les volumes tumoraux réels ou ceux détectés par la TEP. L'extension superficielle et à la sous glotte est par contre sous estimée [DAISNE et al. Radiology 2004 niveau de preuve 3, ZBAREN et al. Otolaryngol Head Neck Surg 2007 niveau de preuve 4].

La TDM spiralee multi coupes offre une analyse rapide et multi planaire des structures pharyngo laryngées. La réalisation de manœuvres dynamiques en

phonation ou Valsalva, permet dans certaines régions anatomiques (larynx, sinus piriforme) une augmentation de la sensibilité de détection tumorale (85 à 92%) [LELL et al. Eur Radiol 2004 niveau de preuve 3]. Pour GILBERT, la réalisation d'une acquisition complémentaire en apnée ou en Valsalva ne se révèle essentiellement pertinente, au niveau laryngé, que pour l'étude du plan glottique. [GILBERT et al. AJNR Am J Neuroradiol 2010 niveau de preuve 4].

L'étude par IRM est anatomiquement aussi détaillée mais de réalisation plus longue. Elle est plus sensible aux artéfacts de mouvements en particulier de déglutition et n'offre pas la possibilité de réaliser de manœuvres dynamiques. Pour Becker, elle permet une meilleure évaluation de l'extension tumorale au sein des pièces cartilagineuses avec une sensibilité globale de 92% et une spécificité globale de 82% [BECKER et al. Radiology 2008 niveau de preuve 4].

Quelle que soit la technique d'imagerie utilisée (TDM ou IRM), les différentes études concluent à la difficulté d'une évaluation précise de l'extension cartilagineuse et à la nécessité de définir des critères sémiologiques stricts en TDM (association de sclérose, ostéolyse et extension extra laryngé) ou en IRM (hyposignal T1 du cartilage envahi avec hypersignal T2 et T1 Gadolinium identique à celui de la tumeur adjacente). [ZBAREN et al. Otolaryngol Head Neck Surg 2007 niveau de preuve 4, BECKER et al. Radiology 2008, CAGLI et al. Am J Neuroradiol 2009 niveau de preuve 4, LI et al. Br J Radiol 2011 niveau de preuve 4].

La TEP au FDG, même si elle détermine un volume tumoral plus proche du volume réel [DAISNE et al. Radiology 2004 niveau de preuve 3], a peu d'intérêt dans le bilan tumoral local initial en raison d'une résolution anatomique actuellement inférieure à celle de la TDM et de l'IRM [AL IBRAHEEN et al. J Oncol 2009 niveau de preuve 4].

Recommandation 9 :

Il est recommandé de réaliser une TDM cervicothoracique au cours du bilan initial des cancers du larynx et de l'hypopharynx. (Grade B).

La TDM cervicale avec manœuvres dynamiques et injection optimisée est l'examen le plus performant dans l'évaluation locale du bilan initial des cancers du larynx et de l'hypopharynx (grade C).

L'indication d'une IRM est exceptionnelle (Accord professionnel).

4.2.2 Evaluation de l'extension ganglionnaire

Dans le bilan initial des cancers des VADS, en complément de l'évaluation clinique, les recommandations nationales et internationales préconisent la réalisation d'une imagerie en coupes pour rechercher un envahissement ganglionnaire régional. [Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006 (Accord professionnel), HAS 2009 (Accord professionnel), American Head and Neck Society guideline National Comprehensive Cancer Network 2011 (Niveau de preuve 2A), Société Française de Radiologie 2012 (Grade B)].

Quelle que soit la localisation tumorale, l'évaluation de l'extension ganglionnaire cervicale est réalisée en même temps que l'évaluation tumorale locale par la TDM (sensibilité moyenne de 81% et spécificité moyenne de 76%) ou par l'IRM

(sensibilité moyenne de 81% et spécificité moyenne de 63%) [DE BONDT et al. Eur J Radiol 2007 niveau de preuve 2].

Il n'est pas retrouvé de différence significative de la valeur diagnostique de ces deux techniques [NG et al. J Clin Oncol 2006 niveau de preuve 2, DE BONDT et al. Eur J Radiol 2007 niveau de preuve 2].

La TEP-FDG/TDM présente elle aussi une bonne sensibilité (87 à 90%) et une bonne spécificité (87 à 90%) supérieure à celle de la TDM et ou de l'IRM mais cette différence n'est pas toujours significative et la sensibilité de la TEP au FDG chute à 50% chez les patients N0 clinique. [NG et al. J Clin Oncol 2006 niveau de preuve 2, SCHODER et al. J NuclMed 2006 niveau de preuve 3, KYZAS et al. J Natl Cancer Inst 2008 niveau de preuve 2, KRABBE et al. Oral Oncol 2008 niveau de preuve 4, AL IBRAHEEM et al. J Oncol 2009 niveau de preuve 2].

Pour Seitz, il n'existe pas de différence significative en termes de pertinence diagnostique globale entre l'IRM et la TEP-FDG/TDM dans le bilan d'extension ganglionnaire cervical [SEITZ et al. Neuroradiology 2009 niveau de preuve 4]. Une étude récente (prospective sur 114 patients) a comparé la TEP-FDG/TDM et l'IRM ou TDM et montre une sensibilité et une spécificité significativement meilleures de la TEP-FDG/TDM pour la détection des métastases ganglionnaires tant homolatérales (Se= 88% contre 70%) que controlatérales (Se= 52% contre 36%). La négativité de la TEP-FDG/TDM ne peut cependant pas exclure l'invasion ganglionnaire. [KIM et al. Oral Oncol 2011 niveau de preuve 4].

Recommandation 10 :

Il est recommandé de réaliser le bilan d'extension ganglionnaire régional (de la base du crâne à l'orifice médiastinal supérieur) dans le même temps que le bilan d'extension local par la TDM cervicothoracique avec injection (Grade B).

L'IRM et la TEP-FDG/TDM sont des examens performants pour le bilan d'extension ganglionnaire mais ne seront pas à réaliser en première intention (Grade C).

4.2.3 Adénopathie cervicale sans porte d'entrée

4.2.3.1 Recommandations et guidelines

Dans le bilan pré-thérapeutique d'une métastase cervicale d'un carcinome sans tumeur primitive identifiée après l'examen clinique ORL, cutané et l'analyse pharyngée et laryngée à l'endoscope souple, le National Comprehensive Cancer Network et l'American Head and Neck Society recommandent la réalisation : d'une imagerie TDM ou IRM avec contraste étendue de la base du crâne au défilé cervico thoracique, d'une TEP-FDG/TDM à effectuer avant la réalisation de biopsie et d'une imagerie thoracique (sans précision sur la nature de cette dernière). American Head and Neck Society guideline National Comprehensive Cancer Network 2011 (Niveau de preuve 2)

Cette attitude est aussi préconisée par le guide du bon usage des examens d'imagerie médicale de la Société Française de Radiologie qui insiste sur la nécessité d'un bilan le plus complet possible et la complémentarité des explorations : TDM pour l'étude pharyngo laryngée et thoraco abdominale, IRM dans l'analyse oro et naso pharyngée. SFR 2012 (Grade B).

La TEP-TDM est aussi reconnue par ce guide, celui du Scottish Intercollegiate Guideline Network et selon les recommandations pour l'usage de la TEP au FDG en

cancérologie, comme indiqué dans la recherche de tumeur primitive en cas d'adénopathie métastatique cervicale sans cancer primitif connu. [SFR 2012 (Grade B), SOR pour l'usage de la TEP au FDG en cancérologie 2003 (Niveau de preuve 3), Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006 (Grade C)].

La hiérarchie de réalisation de ces examens est peu précisée, seuls le Scottish Intercollegiate Guideline Network et le National Comprehensive Cancer Network soulignent l'intérêt de la réalisation d'un TEP-TDM en cas de négativité de la TDM et de l'IRM en précisant que les explorations doivent être effectuées avant les biopsies ORL.

4.2.3.2 Résultats des études et méta-analyses

Malgré une sélection, la comparaison des études retenues reste difficile : la définition d'une tumeur primitive d'origine inconnue n'étant pas identique selon que les séries incluent dans le bilan initial : l'imagerie conventionnelle cervico-faciale TDM et/ou IRM, la panendoscopie des voies aérodigestives avec ou sans biopsie, une tonsillectomie de principe, ou une exploration thoracique par imagerie (radiographie pulmonaire et/ou TDM).

Si l'on regroupe les effectifs des séries (n=506) pour lesquelles le bilan initial (clinique, nasofibroscopie et imagerie cervico-faciale) est négatif [FAKHRY et al. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2006 niveau de preuve 3, JOHANSEN et al. Head Neck 2008 niveau de preuve 2, MILLER et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005 niveau de preuve 3, PELOSI et al. Q J Nucl Med Mol Imaging 2006 niveau de preuve 3, RUSTHOVEN et al. Cancer 2004 niveau de preuve 2, SILVA et al. J Laryngol Otol 2007 niveau de preuve 3, WARTSKI et al. Nucl Med Commun 2007 niveau de preuve 4, WONG et al. Clin Oncol 2003 niveau de preuve 4], la TEP au FDG a permis la mise en évidence de 160 tumeurs primitives, soit un pourcentage de détection de 31,6%, avec une valeur prédictive positive de 67,2%. Des nouvelles localisations secondaires ont été retrouvées chez 43 patients et la prise en charge thérapeutique a été modifiée pour 110 patients.

Dans sa méta analyse en 2004, RUSTHOVEN note un nombre important de faux positifs de la TEP au FDG, en particulier au niveau de la région tonsillaire, et émet l'hypothèse que le couplage des données TEP-FDG/TDM et TDM améliorerait les performances de ces techniques [RUSTHOVEN et al. Cancer 2004 niveau de preuve 2]. SEVE dans sa méta analyse sur la recherche d'un carcinome métastatique de site primitif inconnu note que le couplage TEP-FDG/TDM et TDM réduit le nombre de faux positifs [SEVE et al. Cancer 2007 niveau de preuve 2].

Lorsque la TEP au FDG est analysée conjointement à la TDM ou couplée à celle-ci, la sensibilité et la valeur prédictive positive augmentent et les meilleures performances sont obtenues avec l'analyse des images TEP-FDG/TDM et TDM fusionnées (ROH : Sensibilité 87,5% et GUTZEI : Valeur Prédictive Positive 86%). ROH et FREUDENBERG retrouve alors une différence de sensibilité significative entre la TDM et la TEP-TDM. Cependant pour GUTZEIT et NASSENSTEIN, cette différence de sensibilité est non significative et pour ROH il n'existe pas de différence de spécificité entre la TDM (96,5%) et la TEP-TDM (94,8%) [FREUDENBERG et al. Med Princ Prat 2005 niveau de preuve 3, GUTZEIT et al. Radiology 2005 niveau de preuve 4, ROH et al. Oral Oncol 2009 niveau de preuve 3, NASSENSTEIN et al. Acta Radio 2007 niveau de preuve 3].

Lorsque la comparaison des taux de détection de l'imagerie conventionnelle et de la TEP au FDG est possible [FREUDENBERG et al. Med Princ Prat 2005 niveau de preuve 3, GUTZEI et al. Radiology 2005, NASSENSTEIN et al. Acta Radio 2007 niveau de preuve 3, PADOVANI et al. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009 niveau de

preuve 3, ROH et al. Oral Oncol 2009 niveau de preuve 3], la sensibilité de la TEP au FDG varie de 27 à 87,5% et celle de l'imagerie conventionnelle de 25 à 43,7%. Pour la valeur prédictive positive, la variation est de 57 à 77% pour la TEP au FDG et de 62 à 75% pour l'Imagerie TDM.

La comparaison entre les taux de détection de la TEP-FDG/TDM et ceux de la panendoscopie avec biopsie est difficile à apprécier en l'absence de véritables études spécifiques. RUSTHOVEN dans sa méta-analyse retrouve une faible sensibilité au niveau de la base de langue et une faible spécificité au niveau des régions tonsillaires [RUSTHOVEN et al. Cancer 2004 niveau de preuve 2].

Pour MILLER, la TEP au FDG pratiquée avant la panendoscopie, alors qu'une série complète d'examen incluant la TDM ou l'IRM était négative, permettait de localiser 29% des tumeurs primitives et sa combinaison avec la panendoscopie aboutissait à un taux de détection de 45%. Lorsque ces deux examens étaient négatifs, la tumeur n'était retrouvée lors du suivi que dans moins de 6% des cas [MILLER et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005 niveau de preuve 3]. Cependant pour WALTONEN, les meilleurs taux de détection de la tumeur primitive étaient obtenus chez les patients qui avaient bénéficié d'une TEP-FDG/TDM couplée à la TDM, d'une endoscopie et de biopsies avec ou sans tonsillectomie (taux de détection de 59,6%).

La réalisation de la TEP-FDG/TDM avant l'endoscopie, sous anesthésie générale avec biopsie, permet de réduire les faux positifs de la TEP générés par l'inflammation post biopsique des tissus et d'orienter les sites à biopsier [WARTSKI et al. Nucl Med Commun 2007 niveau de preuve 4, SILVA et al. J Laryngol Otol 2007 niveau de preuve 3, WONG et al. Clin Oncol 2003 niveau de preuve 4, JOHANSEN et al. Head Neck 2008 niveau de preuve 2].

La TEP-FDG/TDM permet la mise en évidence de nouvelles métastases ganglionnaires ou extra ganglionnaires [JOHANSEN et al. Head Neck 2008 niveau de preuve 2, ROH et al. Oral Oncol 2009 niveau de preuve 2, RUSTHOVEN et al. Cancer 2004 niveau de preuve 3, SILVA et al. J Laryngol Otol 2006 niveau de preuve 3, WARTSKI et al. Nucl Med Commun 2007 niveau de preuve 4, WONG et al. Clin Oncol 2003 niveau de preuve 4]. Elle est aussi utile pour rechercher une tumeur primitive située en dehors des régions explorées par l'imagerie TDM ou IRM cervico faciale ou une deuxième tumeur synchrone [JOHANSEN et al. Head Neck 2008 niveau de preuve 2, PELOSI et al. Q J Nucl Med Mol Imaging 2006 niveau de preuve 3, RUSTHOVEN et al. Cancer 2004 niveau de preuve 2].

RUSTHOVEN dans sa méta-analyse retrouve un taux de détection de 15,9% de nouvelles métastases ganglionnaires cervicales et de 11,2% de localisations secondaires extra cervicales. De plus, sur 98 tumeurs primitives détectées par la TEP-FDG/TDM, 24 étaient situées en dehors de la sphère ORL (dont 20 au niveau pulmonaire) [RUSTHOVEN et al. Cancer 2004 niveau de preuve 2].

L'intérêt de la TEP au FDG dans la recherche d'une lésion primitive extra cervicale est aussi souligné par plusieurs auteurs [NANNI et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005 niveau de preuve 3, GUTZEIT et al. Radiology 2005 niveau de preuve 4, SEVE et al. Cancer 2007 niveau de preuve 2 et PELOSI et al. Q J Nucl Med Mol Imaging 2006 niveau de preuve 3] en particulier lors de localisations métastatiques cervicales et extra cervicales. Dans la méta analyse de SEVE, portant sur les carcinomes métastatiques avec localisations secondaires extra cervicales avec ou sans localisation cervicale, 91 tumeurs sont détectées par la TEP au FDG sur un collectif de 221 patients dont 54 au niveau pulmonaire et 27 en situation sous diaphragmatique. Lorsque la comparaison entre la TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne et la TEP au FDG est possible (52 patients), 9

tumeurs ne sont détectées que par la TEP au FDG [SEVE et al. Cancer 2007 niveau de preuve 2]

Recommandation 11 :

Il est recommandé de réaliser une TDM cervicothoracique avec injection et une TEP-FDG/TDM lors du bilan diagnostique d'une adénopathie cervicale de primitif inconnu. L'imagerie doit au mieux être réalisée avant le bilan endoscopique et les biopsies (Grade B).

4.3 Recherche de primitif synchrone ou de localisations secondaires

Une imagerie thoracique est conseillée lors du bilan pré thérapeutique des carcinomes des VADS par de nombreuses recommandations nationales et internationales. Avis d'experts : [Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006 (Accord professionnel), HAS 2009 (Accord professionnel), American Head and Neck Society guideline National Comprehensive Cancer Network 2011 (Niveau de preuve A2), Société Française de Radiologie 2012 (Grade B)].

La réalisation d'une TDM thoracique est préconisée par certaines d'entre elles. [Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006 (Accord professionnel), Société Française de Radiologie 2012 (Grade B)].

La TEP au FDG peut fournir des informations additionnelles sur l'existence de métastases à distance et de lésions synchrones mais elle n'est pas recommandée de manière systématique dans le bilan initial (SOR 2003 pour l'utilisation de la TEP au FDG en cancérologie). Elle est préconisée selon le National Comprehensive Cancer Network dans les stades élevés (Stades III et IV) ou lorsque la découverte de localisations à distance modifierait la prise en charge thérapeutique locale [American Head and Neck Society guideline National Comprehensive Cancer Network 2011 (Niveau de preuve A2), Société Française de Radiologie 2012 (Grade B)].

Résultats des études et méta-Analyses

Dans deux séries, rétrospective de 299 patients [HAERLE et al. Oral Oncol 2011 niveau de preuve 4] et prospective de 160 patients [Ng et al. Neuroradiology 2008 niveau de preuve 2] explorées lors du bilan initial de carcinomes des VADS par TEP-FDG/TDM, des localisations secondaires ou primitives synchrones ont été mises en évidence par l'imagerie chez 14,4% et 16,3% des patients. Les localisations secondaires les plus fréquentes étaient pulmonaires ou ganglionnaires médiastinales, plus rarement hépatiques ou osseuses. Il est toutefois à noter que dans ces séries, la majorité des patients présentaient des stades de maladie avancés T3, T4 et/ou N2, N3. Les tumeurs primitives synchrones œsophagiennes et pulmonaires étaient les plus retrouvées.

Dans l'étude de NG, tous les patients avaient bénéficié d'un bilan d'imagerie (radiographie pulmonaire, échographie hépatique et scintigraphie osseuse) négatif réalisé avant une TEP au FDG et une TDM thoraco abdominale. Dans l'analyse comparative de la valeur de la TDM thoraco abdominale et de la TEP au FDG, la TEP se révélait plus sensible mais moins spécifique que la TDM pour la recherche de tumeurs primitives ou secondaires extra cervicales (Se 76,9% vs 50%, Sp 94% vs 97,8% et VPP 71,4% vs 81,3%). Ces performances étaient globalement améliorées par l'analyse conjointe des données de la TEP et de la TDM : (Se 80,8%, Sp 98,5%, VPP 91,3% et VPN 96,4%). Cette notion est également

retrouvée par HAERLE qui a évalué la TEP-FDG/TDM dans la recherche de localisations secondaires extra cervicales (Se 96,7%, Sp 94,8%, VPP 67,4% et VPN 99,6%).

Pour la détection de localisations secondaires ou d'une tumeur synchrone pulmonaire, Mc LEOD dans sa méta-analyse sur la place de la TDM thoracique dans le bilan des carcinomes oropharyngés, trouve que la TDM présente de meilleures performances diagnostiques (Se 84% et Sp 93%) que la radiographie standard (Se 42% et Sp98%) et la TEP (Se96% et Sp77%). La prévalence d'une TDM thoracique positive est significativement plus élevée dans les stades III et IV, N2 ou N3 ganglionnaire et dans les situations de récurrence locale ou ganglionnaire [McLEOD et al. Head Neck 2009 niveau de preuve 2]. Les performances de la TEP-FDG/TDM ne sont toutefois pas analysées dans cette méta analyse.

Al Ibraheem dans sa revue de la littérature, trouve que la TEP détecte des localisations secondaires ou primitives synchrones chez plus de 15% des patients et que sa valeur diagnostique augmente lorsqu'elle est couplée à la TDM [AL IBRAHEEM et al. J Oncol 2009 niveau de preuve 4].

Pour Lonneux, la TEP au FDG réalisée en complément du bilan TDM ou IRM a modifié la prise en charge thérapeutique chez 8,6% des patients en détectant des métastases et des lésions additionnelles ou en infirmant des métastases pulmonaires suspectées par la TDM [LONNEUX et al. J Clin Oncol 2010 niveau de preuve 2].

Xu a réalisé une méta-analyse (12 articles retenus avec un collectif de 1276 patients) sur les performances de la TEP-TDM dans la recherche de localisations tumorales extra cervicales lors du bilan initial des tumeurs des VADS. 54% des patients présentaient des localisations laryngées ou pharyngées autres que nasopharyngées. Les performances de la TEP-FDG/ TDM pour la mise en évidence des localisations tumorales extra cervicales chez ces patients sont bonnes (Se 88%, Sp 93,3%), index Q* (courbe ROC) 0,926 et ORD (Diagnostique Odd Ratio) 91,05 [XU et al. Oral Oncol 2011 niveau de preuve 2]

Recommandation 12 :

Il est recommandé de rechercher une localisation thoracique secondaire ou primitive synchrone, lors du bilan initial par imagerie des cancers des VADS (Grade B).

La TDM thoracique réalisée dans le même temps que la TDM cervicale lors du bilan locorégional est l'exploration la plus pertinente pour cette recherche (Grade B).

Les indications de la TEP-FDG/TDM sont

- Les tumeurs à haut risque métastatique : en particulier \geq N2b, adénopathie secteurs IV et V.
- Les images thoraciques douteuses sur la TDM (Grade C).

4.4 Perspectives

4.4.1 Nouvelles séquences IRM et recherche en cancérologie des VADS

De nouvelles techniques en IRM et en TDM semblent prometteuses pour « détecter » les patients bons répondeurs à la radio-chimiothérapie ou à la chimiothérapie d'induction.

4.4.1.1 Séquences de diffusion IRM

Plusieurs articles récents montrent que le calcul du coefficient de diffusion (ADC) au sein de la tumeur et des adénopathies serait capable de déterminer des patients bons répondeurs à un traitement de préservation d'organe, radio-chimiothérapie concomitante ou chimiothérapie d'induction.

Un coefficient ADC initialement bas serait plus en faveur d'une bonne réponse au traitement car un tissu hypercellulaire est caractérisé par un coef ADC bas, alors qu'un tissu avec nécrose et apoptose est caractérisé par un coef ADC élevé donc potentiellement moins bon répondeur au traitement.

Mais surtout une augmentation significative du coefficient ADC en début de traitement serait en faveur d'une bonne réponse thérapeutique. (KIM et al. Clin Cancer Res 2009 niveau de preuve 4, GALB'AN et al. Transl Oncol 2009 niveau de preuve 3, BERRAK et al. Transl Oncol 2011 niveau de preuve 3).

Vandecaye sur une série de 30 patients avec des carcinomes épidermoïdes des VADS a réalisé des séquences de diffusion echo-planar avant puis pendant la radio-chimiothérapie (2ème - 4ème semaine). Les patients ont été suivis pendant plus de 2 ans après le traitement. La Δ ADC de la tumeur primaire et des ADP métastatiques, à 2 et à 4 semaines après le début de la RCT, était significativement plus bas chez les patients présentant une récurrence après traitement que chez les patients présentant une réponse complète (VANDECAVEYE et al. Eur Radiol 2010 niveau de preuve 3)

Cependant, il faut rester prudent avec les séquences de diffusion et le calcul de l'ADC car il existe des problèmes de reproductibilité entre les centres du fait de : machines différentes, champs magnétiques différents, séquences de diffusion différentes (multiple b-values ou non), méthodes de calcul ADC différentes. Une « standardisation » de la technique semble nécessaire.

Le calcul d'une variation de l'ADC (comparaison entre l'ADC initial et l'ADC en cours de traitement sur la même machine) a vraisemblablement plus d'intérêt que le seul chiffre d'ADC initial.

4.4.1.2 Séquence de perfusion en IRM

Séquences dynamiques d'injection = séquences de perfusion tumorale

- Perfusion en TDM

Plusieurs études récentes montrent que la perfusion en TDM serait capable de détecter les patients qui seraient bons répondeurs en radio-chimiothérapie, par l'étude de différents paramètres : blood flow (BF), blood volume (BV), mean transit time (MTT), and capillary permeability (CP).

Ces paramètres seraient corrélés à la densité microvasculaire de la tumeur et donc corrélés avec une hypoxie potentielle de la tumeur. En particulier, des valeurs de BF élevées initialement, seraient un facteur de bon pronostic pour la réponse au

traitement. De même, une diminution importante du BV pendant le traitement serait un critère de bonne réponse au traitement, alors qu'une augmentation progressive du BV serait un critère en faveur de la mauvaise réponse. (RUMBOLDT et al. Am J Neuroradiol 2005 niveau de preuve 3, HERMANS et al. Radiother Oncol 1997 niveau de preuve 3, ZIMA et al. Am J Neuroradiol 2007 niveau de preuve 3, ASH et al. Radiology 2009 niveau de preuve 3, SURLAN POPOVIC et al. AJNR Am J Neuroradiol 2010 niveau de preuve 3, BISDAS et al. Am J Neuroradiol 2010 niveau de preuve 2).

- Séquences dynamiques en IRM = Perfusion tumorale en IRM

Différents paramètres sont étudiés : K_{trans} = transfert constant (reflet de la combinaison du blood flow (BF) et de la perméabilité microvasculaire), v_e = extravascular extracellular space volume fraction, λ_i = intracellular water lifetime.

Plusieurs études ont montré que les tumeurs avec des niveaux élevés initialement du K_{trans} possédaient des réponses favorables à la radio-chimiothérapie ou à la chimiothérapie d'induction (CAO et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 niveau de preuve 4, HOSKIN et al. Br J Radiol 1999 niveau de preuve 3, KIM et al. Am J Neuroradiol 2010 niveau de preuve 4, MUKHERJI et al. Am J Neuroradiol 2010 niveau de preuve 4).

Conclusion

Les résultats de ces études préliminaires (diffusion – perfusion tumorale) sont prometteurs et suggèrent que l'imagerie pourrait être capable de « prédire » la réponse à un traitement de préservation d'organe en particulier de différencier des patients bons ou mauvais répondeurs.

Nous pourrions alors réellement envisager de traiter au « cas par cas » et de faire de la thérapeutique personnalisée.

4.4.2 Nouveaux traceurs en TEP

L'utilisation de nouveaux traceurs en TEP est actuellement en cours d'évaluation. L'objectif de ces travaux est de caractériser de façon plus spécifique que le FDG certains processus physiopathologiques propres aux cellules tumorales. (HEUVELING et al. Oral Oncol 2011 niveau de preuve 4).

4.4.2.1 Imagerie de l'hypoxie

Plusieurs cibles moléculaires ont été envisagées, et en premier lieu les composés nitro-imidazolés qui ont pour particularité de subir une réduction dans les tissus appauvris en oxygène, ce qui produit des métabolites séquestrés à l'intérieur des cellules [VERA et al. Médecine Nucléaire 2011]. Le 18F-fluoromisonidazole (FMISO), traceur fluoré actuellement le plus étudié, et le 18F-fluoroazamycin-arabinoside (FAZA) font partie de cette classe de traceurs. Une autre cible, actuellement en cours d'exploration, est la modification du potentiel redox du complexe Cu-ATSM au sein de la cellule.

Plusieurs études précliniques et cliniques ont démontré leur intérêt dans un cadre diagnostique, pour l'orientation thérapeutique et sur un plan pronostique pour les tumeurs des VADS [SOUVATZOGLU et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007 niveau de preuve 4 RISCHIN et al. J Clin Oncol 2006 niveau de preuve 2].

L'hypoxie intra-tumorale est responsable notamment, par des mécanismes différents, d'une diminution de la chimio et radiosensibilité des tumeurs des VADS. Il est donc intéressant d'envisager la réalisation d'une cartographie de la

distribution intra tumorale de l'hypoxie, pour adapter le traitement par chimiothérapie mais aussi pour optimiser la radiothérapie en réalisant du *dose-painting* à partir de volumes cibles biologiques (BTV=biological target volume). Par exemple, il a été démontré la faisabilité de programmer un complément de dose en radiothérapie sur des BTV préalablement délimités en TEP-FMISO sur des zones hypoxiques, sans dépasser le seuil de tolérance de toxicité sur le tissu sain [LEE et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008]. Chao et al. ont également montré la possibilité d'utiliser le ⁶⁰Cu-ATSM pour améliorer la balistique de ce type de tumeurs [CHAO et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 niveau de preuve 4]. En dehors de cet intérêt thérapeutique, il a été aussi suggéré que le degré d'hypoxie pré-thérapeutique détecté par la TEP-FMISO (à l'aide de l'indicateur semi-quantitatif SUV) était corrélé au pronostic et notamment au taux de récurrence locorégionale (ESCHMANN et al. J Nucl Med 2005 niveau de preuve 3, RAJENDRAN et al. Clin Cancer Res 2006 niveau de preuve 3). De même, Minagawa et al. ont montré la valeur pronostique de la TEP au ⁶²Cu-ATSM dans les cancers ORL localement avancés (MINAGAWA et al. Ann Nucl Med 2011 niveau de preuve 4).

4.4.2.2 Imagerie de la prolifération tumorale

L'imagerie de la prolifération tumorale peut s'intégrer dans le cycle d'une partie du cycle cellulaire ou la fabrication de constituants intracellulaires.

- Imagerie du cycle cellulaire

Concernant le ciblage du cycle cellulaire, le traceur en évaluation est la 3'-désoxy-3'-¹⁸Ffluorothymidine (FLT), analogue fluoré de la thymidine, substrat de l'enzyme cytoplasmique thymidine kinase 1 (TK1), dont l'activité est augmentée dans la plupart des cancers solides, notamment ceux des VADS. Il est le plus utilisé pour cibler la prolifération cellulaire, son taux de captation étant en rapport avec le nombre de cellules en phase S. Son utilisation présente ainsi un intérêt diagnostique indéniable à la fois dans le bilan pré thérapeutique, permettant notamment de caractériser l'agressivité tumorale mais également pour la mise en évidence de récurrence post-thérapeutique, une des principales contraintes inhérentes à l'utilisation du FDG résultant des faux positifs liés à la fixation du traceur sur des tissus inflammatoires ou des formations lymphonodulaires réactionnelles. Ce traceur se révèle en effet plus sensible que le FDG (HOSHIKAWA et al. Mol Imaging Biol 2010 niveau de preuve 3) malgré un index de fixation SUV inférieur sur les cibles tumorales [COBBEN et al. J Nucl Med 2004 niveau de preuve 3], s'expliquant par un meilleur rapport signal/bruit. Son intérêt pronostique a également été relevé [LINECKER et al. Nuklearmedizin 2008 niveau de preuve 3].

- Imagerie du métabolisme des acides aminés

L'augmentation du métabolisme des acides aminés est une autre caractéristique bien connue d'une tumeur, dans laquelle le transport des acides aminés ou le taux de synthèse des protéines sont augmentés. Divers analogues fluorés, comme la ¹⁸F- fluoroéthyltyrosine (FET), la ¹⁸F-fluorométhyltyrosine (FMT), ou non fluorés en particulier le ¹¹C-méthionine (C-MET) ont été développés comme ligands TEP pour la détection des tumeurs des VADS.

La FET semble être plus spécifique que le FDG dans le staging initial des carcinomes épidermoïdes des VADS alors que la FMT présente une exactitude diagnostique similaire au FDG pour le diagnostic différentiel tumeur bénigne/maligne des VADS. (PAULEIT et al. J Nucl Med 2006 niveau de preuve 3, MIYAKUBO et al. Ann Nucl Med 2007 niveau de preuve 3).

Du fait que ce type de traceur présente moins d'expressivité au niveau du tissu inflammatoire que le FDG, ils suscitent de l'intérêt pour l'évaluation thérapeutique précoce et notamment la C-MET mais dont l'inconvénient principal est la difficulté d'utilisation du fait de sa demi-vie extrêmement faible (20min) [NUUTINEN et al. Radiother Oncol 1999 niveau de preuve 4].

- Imagerie de la constitution membranaire

Les dérivés de la choline, phospholipide constituant de la membrane cellulaire ont beaucoup été étudiés, notamment dans le cas du cancer prostatique.

Une étude préliminaire récente a suggéré l'intérêt de la ¹¹C-Choline par rapport au FDG dans la caractérisation des carcinomes du nasopharynx et notamment leur extension locale (le FDG ayant une fixation physiologique intracrânienne importante) pouvant à terme envisager une meilleure délimitation des tumeurs avant traitement par radiothérapie. (WU et al. J Nucl Med 2011 niveau de preuve 2).

- Imagerie et thérapie ciblée

Les avancées récentes en biologie moléculaire et cellulaire ont permis la découverte de nouvelles thérapies, ciblant notamment des facteurs de croissance et leurs récepteurs, en utilisant des anticorps monoclonaux (mAb) ou des molécules inhibitrices de la tyrosine kinase (TKI), impliquée dans la transduction du signal cellulaire. Concernant les cancers de la tête et du cou, plusieurs cibles tumorales ont été identifiées, en particulier le facteur de croissance épidermique et son récepteur (EGFR) et le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et ses récepteurs.

La perspective en médecine nucléaire est de développer des analogues à ces traitements marqués par des isotopes afin de réaliser une imagerie moléculaire de la tumeur et ainsi sélectionner les populations de patients, pouvant bénéficier de ce type de thérapies particulièrement coûteuses. Ces nouveaux traceurs auraient de ce fait également une place importante dans l'évaluation thérapeutique.

Pour différentes raisons, notamment de masse moléculaire, de spécificité de liaison ou de demi vie biologique des vecteurs, la conception de nouveaux traceurs est extrêmement difficile et de nouveaux marqueurs ont été utilisés, notamment le Zirconium 89 en immunoTEP. Les résultats des études précliniques ouvrent la voie à des études cliniques avec des mAbs et TKI radiomarqués pour identifier les patients pouvant bénéficier d'un traitement.

- Imagerie des anticorps monoclonaux (immuno-TEP)

Plusieurs études in vivo se sont intéressées au marquage de l'anticorps cetuximab, ciblant spécifiquement le récepteur de croissance EGFR (MEMON et al. Cancer Res 2009 niveau de preuve 4).

Les études sur le petit animal ne s'intéressent actuellement pas au cancer des VADS.

- Imagerie des inhibiteurs de tyrosine kinase

Le traceur en cours d'évaluation est le ¹¹C-erlotinib, notamment sur des modèles de tumeurs pulmonaires xénogreffées. (MEMON et al. Cancer Res 2009 niveau de preuve 4).

Recommandation 13 :

Il est recommandé de pratiquer les nouvelles techniques d'imagerie (IRM de diffusion ou de perfusion, traceur de l'hypoxie ou de la prolifération tumorale en TEP) uniquement dans le cadre d'études prospectives et de protocoles de recherche (Accord professionnel).

Annexe 3

Annexe 4

5 BILAN ANATOMOPATHOLOGIQUE

5.1 Compte rendu histologique des biopsies pour la prise en charge des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures.

Le compte rendu comporte des informations administratives et cliniques, et une partie diagnostique avec une description macroscopique et microscopique, une conclusion.

Le compte rendu anatomo-pathologique renferme les éléments indispensables à la prise en charge du patient. Ces éléments sont définis dans des documents de référence rédigés par la spécialité.

Le diagnostic est établi en intégrant l'ensemble des informations cliniques et biologiques disponibles.

La présentation du compte rendu est sous la responsabilité du pathologiste.

CONTENU DU COMPTE RENDU (RBPACP v2 AFAQAP 2009)

Informations administratives et cliniques

Il s'agit des données suivantes :

- Coordonnées de la structure ACP (Anatomo-Cyto-Pathologie) ;
- Identification du patient (nom- prénom-date de naissance – NIP...);
- Nature du prélèvement reçu (biopsie, nombre de pots..) ;
- Nom et coordonnées du médecin demandeur ;
- Nom et coordonnées des médecins correspondants ;
- Nom du pathologiste rédigeant le compte rendu ;
- Dates du prélèvement, de l'enregistrement et de l'édition du compte rendu ;
- Numéro d'enregistrement dans la structure ACP ;
- Antécédents du patient ;
- Renseignements cliniques donnés par le médecin préleveur.

Description macroscopique et microscopique

Préciser

- Si d'éventuels prélèvements ont été adressés frais ou fixés ;
- Si d'éventuelles appositions ou congélations ont été effectuées ;
- Si la biopsie a été adressée orientée ;
- Si un examen extemporané a été effectué au préalable ;

L'examen macroscopique, dans le cas des biopsies diagnostiques, consiste le plus souvent à donner le nombre et la taille des prélèvements. S'il existe une orientation de la biopsie, le signaler et encrer le prélèvement.

La description suit une séquence logique (soit celle de l'ordre des pots adressés soit en fonction de l'importance des prélèvements).

La description histologique doit comporter :

- La confirmation du caractère infiltrant du carcinome, le cas échéant décrire les lésions dysplasiques.
- Le type histologique : déterminer si possible s'il s'agit d'un variant de carcinome épidermoïde (carcinome épidermoïde verruqueux, à cellules fusiformes, de type adénoïde ou acantholytique, basaloïde, papillaire, carcinome adénoquameux, et dans la cavité orale le carcinome épidermoïde cuniculatum).
- Si possible, le degré de différenciation correspondant au grade histologique : bien, moyennement et peu différencié.
- Pour les biopsies il est souvent difficile de préciser la présence d'engainement nerveux ou d'embolo vasculaire. Cependant, s'ils sont visibles ils doivent être signalés.

(Zarbo RJ et al, 2000 Human Pathology niveau 1) (Westra WH et al 2003 Surgical pathology dissection) (Barnes L, et al 2005 World Health Organization Classification of Tumours) (Mills SE et al 1997 Atlas of Tumor Pathology)

En plus de la description du carcinome, les lésions associées (dysplasie...) peuvent être décrites si elles sont présentes, en particulier les lésions de carcinome in situ. Deux classifications des lésions précancéreuses sont proposées (à choisir en accord avec les cliniciens) (Barnes L, et al 2005 World Health Organization Classification of Tumours) (Hellquist H et al 1999 Histopathology niveau de preuve 1).

	World Health Organization (OMS)	Hellquist (Ljubljana)
Bénin	Hyperplasie simple	Hyperplasie simple Hyperplasie anormale
Précancéreux avec risque faible de développement d'un carcinome invasif	Dysplasie grade I Dysplasie grade II	Hyperplasie atypique
Précancéreux avec risque élevé de développement d'un carcinome invasif	Dysplasie grade III Carcinome in situ	Carcinome in situ

Les données sont conformes aux recommandations en vigueur et doivent faire référence aux classifications consensuelles (Barnes L, et al 2005 World Health Organization Classification of Tumours).

Les techniques complémentaires (colorations spéciales, immunohistochimie et/ou hybridation in situ) doivent être décrites et interprétées.

Des immunomarquages sont rarement nécessaires pour le diagnostic de carcinome épidermoïde mais dans les formes peu différenciées, une mise en évidence d'une expression des cytokératines totales et/ou de la cytokératine

CK5/6 associée à l'utilisation de l'anticorps anti p53 peuvent aider au diagnostic. La recherche du Papillomavirus Humain (HPV) fera l'objet d'un chapitre à part.

Sont optionnelles et rarement fournies les informations concernant :

- L'épaisseur de l'infiltration
- L'infiltrat inflammatoire

Conclusion

Il est recommandé d'apporter le plus grand soin aux renseignements portés sur la demande d'examen anatomopathologique.

Dans la mesure du possible, un diagnostic est proposé pour chaque prélèvement examiné. Préciser à chaque fois le degré d'infiltration de la prolifération (infiltrant, *in situ*). La conclusion est synthétique.

L'usage des terminologies et classifications nationales et/ou internationales est recommandé.

En cas de discordance entre les examens cliniques, radiologiques et histologiques, il est nécessaire de faire une confrontation anatomo-clinique pouvant aboutir à une relecture du prélèvement ou à la réalisation d'un nouveau prélèvement.

Recommandation 14 :

Il est recommandé d'apporter le plus grand soin aux renseignements portés sur la demande d'examen anatomopathologique (Accord professionnel).

Il est recommandé au praticien de vérifier dans le compte-rendu anatomopathologique les différentes caractéristiques du carcinome épidermoïde et en particulier son degré d'infiltration. (Accord professionnel).

Il est recommandé de confronter les résultats anatomo-pathologiques à la clinique et de renouveler les prélèvements, si nécessaire ou de demander une relecture après concertation avec le pathologiste (Accord professionnel).

5.2 Examen cytopathologique dans le bilan initial d'un cancer ORL

Une histologie confirmant le caractère malin de la lésion est nécessaire avant la mise en route du traitement d'un cancer des voies aérodigestives supérieures. En l'absence d'une tumeur muqueuse accessible à une biopsie le diagnostic peut être fait sur une adénopathie cervicale.

Deux types de prélèvement peuvent être pratiqués : une ponction aspiration ganglionnaire à l'aiguille fine (cytoponction) éventuellement guidée par l'imagerie, ou une biopsie exérèse (adénectomie). La ponction biopsie au trocart ou la biopsie ganglionnaire ont des indications qui sont très discutées. Ces types de prélèvement sont exceptionnellement pratiqués, et ne sont plus recommandés dans la pratique courante (avis d'experts).

La cytoponction est un examen simple, peu coûteux, peu invasif permettant un examen cytologique pouvant orienter vers un lymphome, une métastase ou une adénite chronique (Saha S, Eur J Radiol. 2011 niveau de preuve 4). Il s'agit d'un examen facilement réalisable au lit du malade ou en consultation externe. Les faux positifs et les faux négatifs sont nombreux même si cet examen est assez performant dans le diagnostic des métastases ganglionnaires des carcinomes épidermoïdes (Schwarz et al Am J Surg 1990 niveau 4, Birchall et al Ann R Coll

Surg Engl 1991 niveau de preuve 4). L'interprétation des lames reste très dépendante du cytologiste. Pour les tumeurs peu différenciées, il est parfois difficile de typer les cellules tumorales. Certaines équipes proposent, quand cela est possible, un complément d'étude avec des marquages immunohistochimiques.

Deux situations pratiques se posent si une biopsie de la tumeur primitive n'est pas envisageable.

Soit il s'agit d'une adénopathie sans porte d'entrée et le caractère métastatique d'un carcinome épidermoïde est suspecté sur des arguments cliniques avec un bilan (examen ORL, TDM, TEP) qui n'a pas permis de retrouver une tumeur primitive. Dans ce cas une cytoponction va évoquer le diagnostic dans près de 90% des cas (Strojan P, Head Neck. 2011 niveau de preuve 1). La biopsie ganglionnaire doit être proscrite car elle aggrave le taux de rechute ganglionnaire et de métastases (Mac Guirt laryngoscope 1978 niveau de preuve 3) et fait prendre un risque d'ensemencement du trajet cutané (Birchall et al Ann R Coll Surg Engl 1991 niveau de preuve 4). L'attitude logique (ref recos GG, Reyt E, et al Rev Laryngol Otol Rhinol. 1992 niveau de preuve 4, Strojan Head Neck. 2011 niveau de preuve 1), en l'absence de tumeur primitive retrouvée, est de faire une amygdalectomie ou une biopsie de l'amygdale si la cytoponction est en faveur d'une métastase d'un carcinome épidermoïde et de proposer une cervicotomie exploratrice avec un examen histologique extemporané. Le patient doit être prévenu de la possibilité de compléter le geste chirurgical par un curage ganglionnaire dans le même temps opératoire.

Soit l'état général du patient ne permet pas une anesthésie générale et la tumeur n'est pas accessible par voie endo-buccale ou fibroscopique. Il est alors nécessaire d'orienter le diagnostic par une cytoponction. La biopsie d'un ganglion inextirpable, au trocart ou par abord chirurgical, doit rester une indication exceptionnelle de confirmation du diagnostic avant la mise en route d'un traitement qu'il soit curatif ou palliatif.

La cytoponction n'est pas un examen suffisant pour mettre en route un traitement mais c'est un examen d'orientation du bilan. Avant toute chirurgie « invasive » ou mise en route d'un traitement par radio et/ou chimiothérapie, le diagnostic et le type histologique précis doivent être confirmés par une histologie « classique » sur biopsie tumorale ou ganglionnaire.

Il est important de souligner la difficulté d'interprétation des cytoponctions des lésions kystiques cervicales, en particulier en aire cervicale II. En effet il est souvent impossible de différencier un kyste de la deuxième fente (amygdaloïde) d'une forme kystique de métastases d'un carcinome épidermoïde bien différencié (le plus souvent d'origine oropharyngée). Il faut considérer que chez un patient de plus de 40 ans, le diagnostic de métastase est plus probable que celui d'une lésion congénitale kystique, un examen histologique sur la pièce d'exérèse sera alors nécessaire.

Recommandation 15 :

La seule suspicion d'un carcinome épidermoïde sur une cytoponction ganglionnaire n'autorise pas la mise en route d'un traitement agressif (chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie) (Accord professionnel).

5.3 Place de la recherche du virus « Human Papilloma Virus » (HPV) dans une biopsie diagnostique d'un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures.

Dans certaines localisations, en particulier oropharyngées, les sous-types oncogéniques du virus HPV, principalement HPV16 et HPV18, sont parfois les seuls facteurs environnementaux retrouvés. La présence d'HPV peut atteindre 50 à 70% des cancers de l'amygdale (Ang KK, et al N Engl J Med 2010 niveau de preuve 1) (Syrjänen K, et al. Int J Oral Surg. 1983 niveau de preuve 4) (Ernoux NeufCoeur P, Bull Cancer 2009 niveau de preuve 4) (Kreimer AR, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 niveau de preuve 1) (Mork J, N Engl J Med. 2001 niveau de preuve 2) (D'Souza G et al. N Engl J Med 2007 niveau de preuve 2) (Syrjänen S. Ann Oncol. 2010 niveau de preuve 3).

Ces petits virus à ADN, à symétrie icosaédrique non enveloppés, sont dotés d'un pouvoir oncogénique conféré par les protéines virales E6 et E7, qui perturbent respectivement le fonctionnement de gènes suppresseurs de tumeurs, p53 et pRb.

Les données épidémiologiques montrent que l'importance de la présence du virus HPV dépend de la localisation de la tumeur, avec une prédominance des lésions au niveau de l'oropharynx (amygdales et base de langue), mais aussi de l'origine géographique du patient. En Europe, c'est dans les pays scandinaves que la prévalence est la plus forte. En France une seule étude rétrospective intéressant 12 centres hospitaliers sur 523 biopsies oropharyngées et de la cavité buccale a été publiée, elle montre que HPV est présent dans 46.5% des carcinomes épidermoïdes oropharyngés et dans 10.5% de ceux de la cavité buccale (St Guily JL, et al. J Clin Virol. 2011 niveau de preuve 2).

Plusieurs études de cohorte ont été publiées et confirment la présence de ce virus dans au moins 30% des cancers de l'amygdale. Ainsi, une étude portant sur 5046 cas (Kreimer AR et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 niveau de preuve 1) de carcinome épidermoïde VADS toutes localisations confondues, la prévalence d'une infection HPV était de 25.9%. L'oropharynx était une localisation préférentielle de l'infection par HPV (35.6% de ces cancers sont associés à HPV) par rapport aux cancers de la cavité orale (23.5%) ou du larynx (24%). Toutefois les méthodes utilisées ont été très variables et la dispersion des résultats s'explique à la fois par des raisons techniques et épidémiologiques

Dans les CEVADS la présence d'HPV est associée à une meilleure radio et chimio sensibilité et est de plus en plus considérée comme un facteur de bon pronostic en terme de survie (Ang KK, et al. N Engl J Med 2010 niveau de preuve 1) (Shoushtari A et al. Cancer 2010 niveau de preuve 2) (Fakhry C et al. J Natl Cancer Inst. 2008 niveau de preuve 1) (Worden FP et al. J Clin Oncol. 2008 niveau de preuve 2).

L'infection par des HPV oncogènes pourrait donc devenir un marqueur biologique majeur dans la prise en charge des patients tant sur le plan thérapeutique que pronostique. Aussi il devient de plus en plus important de mettre en évidence, en routine, avec des outils fiables la présence de virus oncogènes afin de pouvoir adapter au mieux la thérapeutique, en comprenant plus efficacement le microenvironnement viro-induit.

La recherche du virus se fait en virologie par PCR sur fragment tumoral frais ou congelé voire inclus en paraffine ou par hybridation in situ avec une sonde à ADN sur matériel inclus en paraffine (le plus souvent utilisation en marquage avec un cocktail de sonde correspondant aux HPV oncogènes les plus souvent retrouvés

(Shi W et al. J Clin Oncol. 2009 niveau de preuve 4) (Singhi AD. Cancer 2010 niveau 4).

Une surexpression de p16 (en immunohistochimie) par la tumeur est un marqueur indirect d'une infection par HPV. Cependant le marquage avec l'anticorps anti p16 doit être correctement interprété (marquage diffus de la majorité des cellules tumorales) (Roussel H et al. Ann Pathol. 2010 niveau de preuve 4). D'autre part, une surexpression de p16 peut être notée dans certains carcinomes épidermoïdes sans qu'un virus HPV ne soit retrouvé par les techniques d'hybridation in situ et de PCR. Une surexpression de cette protéine associée ou non à la présence du virus HPV conférerait au carcinome un meilleur pronostic (Klingenberg B, Hafkamp et al. Histopathology 2010 niveau de preuve 3) (Koscielny S, et al ORL 2007 niveau 3) (Lewis JS Jr, et al. Am J Surg Pathol. 2010 niveau de preuve 3).

Recommandation 16 :

Il n'est pas recommandé de rechercher systématiquement les human papillomas virus (HPV) , tant que sa détection n'a pas d'implication thérapeutique (Accord professionnel).

Dans le cas particulier des carcinomes oropharyngés et/ou chez les patients sans facteur de risque alcool-tabagique, une étude immunohistochimique avec l'anticorps anti P16, est optionnelle dans un but épidémiologique (Accord professionnel).

5.4 Tumorothèque : recommandations dans le bilan initial des cancers des VADS

Les banques de tumeurs cryopréservées ou tumorothèques ont initialement été mises en place dans un but de recherche et elles constituent maintenant un outil indispensable à la recherche en cancérologie. Les patients pour qui un ou plusieurs prélèvements sont cryopréservés doivent être recensés dans un fichier informatique. Comme le prévoit le code de santé publique, ce fichier doit faire l'objet d'une déclaration au comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, prévu à l'article 40-2 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Conformément au code civil (art 16-1 et 16-6), ces prélèvements ne peuvent être cédés à titre commercial ni donner lieu à une rémunération pour le patient.

Comme la bibliothèque contient des livres ou la sérothèque garde des échantillons de sérum, la tumorothèque, qu'il aurait été étymologiquement plus correct de nommer oncothèque, conserve des fragments de tumeurs. Au fil du temps en plus des fragments de tumeurs et des échantillons de sérum, des fragments de tissu sain (exposés ou non aux toxiques), de peau, des ganglions, des cellules exfoliées dans la salive sont prélevés pour un même patient, ce qui en fait conduit à proposer le terme de « collection biologique » ou « biothèque » plutôt que tumorothèque qui est beaucoup plus réducteur. Pour éviter toute confusion le terme de tumorothèque sera employé dans le texte qui suit. La conservation du matériel biologique, puis son utilisation, sont aujourd'hui strictement encadrés, depuis la loi de bioéthique du 6 août 2004, par des textes légaux et réglementaires, eux-mêmes fondés en partie sur différentes dispositions du droit communautaire, notamment la directive 2004-23 du 31 mars 2004 modifiée par le décret 2007-1220 d'août 2007. Par ailleurs des recommandations de bonnes pratiques ont été progressivement établies dans ce domaine.

Il existe des tumorothèques à visée sanitaire. Elles sont constituées par des prélèvements qui doivent être conservés en raison d'un intérêt diagnostique et/ou pronostique, voire de choix thérapeutique, basés sur des investigations qui nécessitent du matériel congelé. La DHOS (Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins) et l'Inca (Institut national du cancer) ont demandé en 2006 à un groupe d'experts de définir les tumeurs qui devaient faire l'objet d'un recueil de prélèvements dans le cadre d'une tumorothèque sanitaire (Coindre JM, Sigaux F., Delsol G., Bull Cancer 2006) (niveau de preuve 4). Les tumeurs retenues ont été : les hémopathies malignes, les sarcomes, les tumeurs cérébrales, les tumeurs de l'enfant. Certains carcinomes colorectaux et carcinomes pulmonaires qui avaient été retenus initialement par ce groupe d'experts ont été exclus dans la nouvelle recommandation éditée par l'Inca en 2011 (actualisation des indications et recommandations aux tumorothèques, téléchargeable sur le site de l'Inca). Les tumeurs des VADS ne sont donc pas concernées. Mais le choix des experts ne constitue qu'un instantané basé sur les connaissances des anomalies moléculaires en pathologie tumorale et il doit, évidemment, être actualisé en permanence. Ce même groupe d'experts rappelle également que, chaque fois que cela est possible, la cryopréservation d'une partie d'une tumeur maligne quelque soit sa nature est fortement recommandée dans un but de recherche, y compris de manière rétrospective. Les anomalies d'intérêt sanitaire reconnues touchent l'ADN et sont représentées par des réarrangements de gènes, translocations, amplifications, délétions et mutations, ces anomalies étant mises en évidence soit par étude directe de l'ADN ou de l'ARN. Plus rarement des anomalies quantitatives de l'expression peuvent avoir un intérêt. L'intérêt peut être diagnostique ou thérapeutique. Si de telles anomalies sont mises en évidence dans un ou plusieurs sous type de tumeurs des VADS, une tumorothèque nationale à visée sanitaire devrait alors être mise en place. A ce jour, il n'y a pas d'obligation à réaliser une cryopréservation tumorale pour les tumeurs des VADS et ce, quel que soit sa localisation.

- Quels praticiens sont concernés ?

Tout praticien, qu'il travaille dans le secteur public ou privé peut décider de faire une cryopréservation d'un fragment d'une tumeur des VADS. Lorsque le prélèvement est fait dans un site où n'est pas hébergée la tumorothèque, il est nécessaire d'établir une convention précisant les modalités de gestion des prélèvements entre les différents établissements.

- Quelles tumeurs doivent être prélevées ?

Concernant les tumeurs des VADS, il n'y a aucun texte de loi ni référentiel professionnel qui stipule quelles tumeurs doivent être prélevées. Généralement les prélèvements sont ciblés par les équipes hospitalières qui font de la recherche dans le domaine de la biologie des cancers des VADS et en fonction de leur thématique de recherche.

- Lieu de stockage des prélèvements

En pratique les tumorothèques sont, pour la plupart, hébergées dans un organisme de santé et plus particulièrement les CRB (Centres de Ressources Biologiques). L'organisme qui souhaite assurer la conservation doit soumettre son projet de déclaration à l'avis préalable d'un comité de protection des personnes (CPP). Il doit ensuite faire l'objet d'une déclaration, conjointement au ministre chargé de la recherche, et au directeur de l'agence régionale de santé territorialement compétent avant de recevoir un agrément et ce, conformément à l'article L-1243-C du code de Santé Publique. Le fonctionnement de ces tumorothèques hospitalières a fait l'objet en 2006 d'une publication sur les règles de bonnes pratiques destinées aux cliniciens et aux chercheurs sous l'égide de

l'Inca en collaboration avec l'Inserm, l'APHP et la fédération nationale des CLCC. Cette publication s'inscrit dans le cadre de la collection « recommandations professionnelles » éditées par l'Inca et consultables sur le site www.e-cancer.fr. Une partie de la collection peut être cédée à un autre organisme (équipe de recherche, principalement), pour un usage scientifique, soit à titre gratuit, soit à titre onéreux après avis favorable du ou des responsables de la collection et du comité scientifique du Centre de Ressources Biologiques (CRB) ou Plateforme de ressources biologiques (PRB).

- Règles de bonne pratique

Les recommandations de l'HAS (consultables sur le site de l'HAS, rubrique cryopréservation) sont :

- nécessité d'informer le patient et vérifier l'absence d'opposition à l'utilisation des échantillons biologiques à une autre fin que diagnostique; cette information doit être délivrée par un docteur en médecine et doit être concrétisée par la signature d'un consentement écrit dont un exemplaire est remis au patient et un autre est gardé dans le dossier médical ; dans ce consentement doivent apparaître le ou les responsables de la collection avec leurs titres et coordonnées ; il doit y être fait mention que le patient peut à tout moment demander à ce que ses prélèvements soient détruits ; en cas d'identification génomique, un second consentement spécifique doit être délivré et signé par le patient.
- pour le prélèvement tumoral, il est important de congeler le plus rapidement possible un fragment tumoral pour une bonne conservation des acides nucléiques (moins de 15 minutes après le prélèvement, si possible) ; le prélèvement doit être fait dans une zone non nécrotique de la tumeur avec du matériel stérile ; le prélèvement doit être acheminé rapidement dans le service d'anatomopathologie qui se chargera de la congélation ou mis immédiatement dans une solution de RNA-later, cette dernière option permettant un transport en température ambiante, sans délai d'acheminement, et est particulièrement adaptée pour le secteur privé ; à partir du service d'anatomopathologie le prélèvement, après conditionnement, est acheminé au lieu de stockage (CRB).
- il faut faire systématiquement un bloc d'inclusion du fragment prélevé en miroir et stocker les lames colorées en anatomopathologie.
- une fiche d'information concernant le prélèvement et un double du compte rendu anatomopathologique doit également être transmise à la tumorothèque.
- en cas de prélèvements autres que tumoraux (sang, salive, tissus sains, etc....), les prélèvements doivent être faits en même temps et faire l'objet d'un conditionnement, d'un acheminement, et d'un stockage spécifiques.
- L'acte de cryopréservation constitue un acte médical qui doit être effectué par un anatomopathologiste ou éventuellement délégué à un technicien de laboratoire mais sous la responsabilité médicale du pathologiste.
- Le prélèvement stocké pourra ensuite faire l'objet d'études à partir des acides nucléiques, des protéines, le plateau technique du CRB devant être adapté aux besoins des études à mener.

Recommandation 17 :

Il est recommandé, si le stockage en tumorothèque est décidé, de le réaliser dans le respect strict de la législation, en particulier concernant le recueil du consentement éclairé du patient et en respectant scrupuleusement les règles de bonnes pratiques de prélèvement et de conservation (Accord professionnel).

6 BILAN GENERAL

6.1 Facteurs de risques

6.1.1 Introduction

L'incidence des cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx ne cesse d'augmenter à l'échelon mondial (Jemal A, Tiwari RC, Murray T, CA Cancer J Clin, 2004) (niveau de preuve 4) alors qu'en France, elle diminue. Il s'agit dans plus de 90% des cas de cancers malpighiens dont il existe différents sous groupes selon la classification WHO (classification WHO, 2005). Ce ne sont plus uniquement les hommes d'âge mûr (50-60 ans) alcool-tabagiques qui sont concernés, mais de plus en plus de femmes et de sujets jeunes qui sont atteints par ce type de tumeur (Uzcudun AE, Retolaza IR, Fernandez PB, Head & Neck, 2002) (niveau de preuve 4). Malgré les avancées thérapeutiques, le pronostic de ces cancers reste mauvais, 35 à 40% à 5 ans tous stades et localisations confondus (Baatenburg de Jong RJ, Hermans JO, Molenaar J, Head & Neck, 2001) (niveau de preuve 4). Un des moyens de faire baisser la mortalité de ces cancers est la prévention primaire mais cela nécessite, entre autre, d'individualiser parfaitement les facteurs de risque susceptibles d'être impliqués dans la survenue de ces tumeurs.

Même si l'alcool et le tabac demeurent les deux toxiques majeurs identifiés, il semble que d'autres facteurs notamment génétiques, environnementaux, alimentaires, viraux et certaines pathologies associées soient impliqués.

6.1.2 Les facteurs génétiques

Parallèlement aux facteurs de risques connus ou suspectés, une prédisposition génétique pour les cancers des VADS est évoquée, même si la notion de cancers familiaux n'est pas totalement admise. Il n'en demeure pas moins qu'au sein de certaines familles, même si les sujets atteints sont éthylo-tabagiques, le risque relatif de développer un cancer des VADS est plus élevé que chez les sujets éthylo-tabagiques, en général (Scully C, Field JK, Tanzawa, Oral Oncol 2000) (niveau de preuve 4).

On parle de facteurs de risque génétiques lorsqu'un individu est génétiquement prédisposé à la maladie cancéreuse ou plus susceptible de développer un cancer après exposition à un agent cancérogène.

Le métabolisme des carcinogènes du tabac et les systèmes de réparation des lésions de l'ADN sont deux mécanismes dont on connaît des différences d'activité d'origine héréditaire pouvant, au moins partiellement, expliquer une variabilité de sensibilité des individus aux méfaits du tabac. Au niveau de l'organisme, les carcinogènes du tabac sont métabolisés par des enzymes dont le rôle majeur est leur élimination. Certains des gènes codant pour ces enzymes ont un polymorphisme. Pour un individu, hériter d'une enzyme à activité réduite peut conduire à une accumulation excessive de toxiques et à une diminution des

capacités de détoxification. Des études épidémiologiques ont été menées afin d'identifier, parmi les polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme des carcinogènes du tabac, ceux pouvant constituer des facteurs de risque pour les carcinomes des VADS (Ho T, Wei Q, Sturgis EM, Head Neck, 2007) (niveau de preuve 4). Les glutathions-S-transférases (GST) forment une famille d'isoenzymes qui ont un rôle majeur dans la détoxification de nombreux composés. Dans la population caucasienne un génotype nul de GSTM1 et GSTT1 sont détectés chez respectivement 40 et 15% des sujets. Dans les deux cas, il s'agit d'une double délétion du gène avec comme conséquence une absence totale d'enzyme. Un génotype nul pour GSTM1 (Gattas GJ, de Carvalho MB, Siraque MS, Head Neck 2006) (niveau de preuve 4) et l'association des deux génotypes nuls de GSTM1 et GSTT1 augmentent le risque de carcinome des VADS (Cheng L, Sturgis EM, Eicher SA, Int J Cancer 1999) (niveau de preuve 4). Les cytochromes P450 forment une famille d'enzymes qui intervient également dans le métabolisme de nombreux toxiques. Parmi eux, les cytochromes P450 1A1 et 2E1 qui métabolisent le B(□)P (Benzo-alpha-Pyrène), principal carcinogène retrouvé dans la fumée de tabac, en B(□)P-diol-époxyde (= adduit) (Gattas GJ, de Carvalho MB, Siraque MS, Head Neck 2006) (niveau de preuve 4). Il est décrit chez certains sujets une hyperactivité du P450 1A1 associée à une augmentation des adduits du B(□)P sur l'ADN et une augmentation du risque de cancer du larynx et de la cavité buccale chez les fumeurs (Blons H, Laccourreye O, Laurent-Puig P, Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2003) (niveau de preuve 4). Par ailleurs, il a été montré que l'association d'une hyperactivité du cytochrome P450 1A1 et du génotype GSTM1 nul constitue un risque multiplicatif pour les carcinomes des VADS (Gattas GJ, de Carvalho MB, Siraque MS, Head Neck 2006) (niveau de preuve 4).

De nombreux systèmes de réparation permettent le maintien de l'intégrité du génome et les altérations subies par la molécule d'ADN peuvent être réparées. Les carcinogènes du tabac étant à l'origine de dommages sur l'ADN, il est concevable qu'une variabilité des systèmes de réparation entraîne chez le fumeur une variabilité du risque de cancer. Les altérations des systèmes de réparation de l'ADN peuvent être constitutionnelles ou acquises. Des altérations constitutionnelles pour deux gènes spécifiques de la réparation de l'ADN sont documentées pour les carcinomes des VADS. Il s'agit du gène XRCC1 et hMLH1. XRCC1 intervient dans la réparation des cassures double brin de l'ADN. hMLH1 intervient dans la correction des discordances qu'il peut exister dans la séquence des nucléotides entre les deux brins d'ADN ; son dysfonctionnement favorise l'apparition d'instabilité microsatellitaires, elles même favorisant une instabilité génomique. La présence de deux polymorphismes de XRCC1 (XRCC1 26304 CC et 28152 AA) ou la baisse d'expression constitutionnelle de hMLH1 sont associés à un risque accru de carcinomes des VADS (Wei Q, Eicher SA, Guan Y, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998) (niveau de preuve 4) ; (Sturgis EM, Castillo EJ, Li L, Carcinogenesis 1999) (niveau de preuve 4).

6.1.3 L'alcool et le tabac

- Le tabac

Le tabac peut être fumé, prisé ou chiqué. En France, le tabac prisé et à chiquer est d'utilisation très marginale et représente moins de 0.4% du tabac consommé (Marandas P, Marandas N, Masson ed. Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Données actuelles. Marandas P. Paris, 2004) (niveau de preuve 4).

Le tabac à chiquer est beaucoup moins toxique, mais il peut donner lieu à des cancers des lèvres ou de la face interne des joues, car il peut être mélangé à

d'autres toxiques que sont la chaux, les feuilles de bétel, et les noix d'Arèque ; ce type de consommation est très répandu en Inde, à Taiwan et dans de nombreux pays d'Asie du sud est, mais également dans les populations migrantes issues de ces régions géographiques (Nair U, Bartsch H, Nair J, Mutagenesis 2004) (niveau de preuve 4). L'utilisation du tabac sous cette forme est tenue responsable d'une très forte augmentation de l'incidence dans ces pays, de la « fibrose sous muqueuse » de la cavité buccale, en particulier chez les sujets jeunes et ce, indépendamment de la durée de consommation. Il s'agit d'une lésion prénéoplasique qui est irréversible et sans traitement connu. Le pourcentage de dégénérescence en carcinome malpighien est particulièrement élevé. Cependant, même utilisé seul, le tabac chiqué est toxique. C'est ainsi que Schantz et Guo-Pei (Schantz SP, Guo-Pei Y, Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 2002) (niveau de preuve 4) attribuent l'augmentation des cancers de la langue chez les jeunes adultes aux Etats-Unis à la forte augmentation de tabac à chiquer, confirmant le rapport de l'International Agency for Research on Cancer (IARC) de 1985 (International Agency for Research on Cancer. Tobacco habits other than smoking. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans, Volume 37. IARC. Lyon, 1985) (niveau de preuve 4).

Aucune donnée épidémiologique concernant le tabac à priser n'est disponible dans la littérature.

En France, c'est en 1954 qu'une première étude rétrospective cas (patients atteints d'un cancer des VADS)-témoins (non fumeurs) avec 4000 sujets dans chaque groupe a permis d'établir une différence significative entre les deux groupes, et donc d'imputer le tabac comme facteur de risque (Marandas P, Marandas N, Masson ed. Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Données actuelles. Marandas P. Paris, 2004) (niveau de preuve 4). Vingt ans plus tard en Grande Bretagne, Doll et Petro (Doll R, Peto R, Br Med J 1976) (niveau de preuve 4) démontrait que le risque de mortalité par cancer des VADS chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs était augmenté de 2 à 12 en fonction de la localisation, à l'exception des cancers des cavités rhino-sinusiennes et du cavum. La corrélation entre le risque accru de cancer chez les fumeurs et le siège du cancer est probablement liée aux modalités du passage de la fumée de tabac au contact des structures anatomiques, le contact se faisant successivement avec les lèvres, la cavité buccale, l'oropharynx, l'hypopharynx et le larynx. Szekely (Szekely G, Remenar E, Kasler M, Mutagenesis 2005) (niveau de preuve 4) et ses collaborateurs ont ainsi pu démontrer que la sensibilité de la muqueuse au tabac et l'alcool, et donc le risque de développer un cancer, était décroissant de la cavité buccale vers le larynx, avec un risque maximal au niveau buccopharyngé, probablement par un contact plus étroit et prolongé de la muqueuse avec les agents toxiques. La consommation de cigarettes est la plus répandue, loin devant celle du cigare et de la pipe. Ce sont les hydrocarbures aromatiques polycycliques contenus dans la fumée qui représentent les facteurs essentiels de la carcinogénèse. Le risque de cancer croît avec l'intensité et l'ancienneté du tabagisme, avec une relation « dose-effet ». Actuellement, on estime que le seuil critique se situe à 20 paquets/année. Il semble que la durée du tabagisme ait un impact plus élevé en termes de risque de cancer que la quantité fumée. Outre la consommation et l'ancienneté du tabagisme, d'autres facteurs entrent en jeu. Ce sont :

1. l'inhalation de la fumée, qui augmente le risque (André K, Schraub S, Mercier M, Oral Oncol 1995) (niveau de preuve 3).
2. la longueur du mégot, car c'est dans le mégot réduit que s'accumulent le plus de substances toxiques ;

3. le filtre dont le rôle reste controversé, diminuant le risque pour certains auteurs, ne changeant rien pour d'autres (André K, Schraub S, Mercier M, Oral Oncol 1995) (niveau de preuve 3);
4. le type de tabac, le tabac brun étant plus toxique (Silvermann S Jr, J Amer Dent Assoc 1983 niveau de preuve 3). La cigarette est plus toxique que le cigare car celui-ci ne comporte pas de papier, ce qui engendre une température de combustion moins élevée et donc une production de particules moins importante ; il en est de même pour la pipe (André K, Schraub S, Mercier M, Oral Oncol 1995) (niveau de preuve 3). Le tabagisme passif a été mis en cause dès le début des années 80, le risque cancérogène pour un conjoint non-fumeur étant de 3 par rapport à un sujet témoin non exposé (Marandas P, Marandas N, Masson ed. Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Données actuelles. Marandas P. Paris, 2004) (niveau de preuve 4).

La poursuite de l'intoxication tabagique après guérison d'un premier cancer facilite l'apparition d'un second cancer des VADS. Dès le début des années quatre-vingt Silvermann et ses collaborateurs ont démontré que la fréquence d'apparition d'un second cancer était de 18% chez le sujet ayant arrêté de fumer et de 30% en cas de poursuite de l'intoxication tabagique (Silvermann S Jr, Gorsby M, Greenspan JR, J Amer Dent Assoc 1983) (niveau de preuve 3).

- o L'alcool

Le rôle de l'alcool comme facteur de risque des cancers des VADS a clairement été démontré International (Agency for Research on Cancer. Alcohol drinking. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Volume 44. IARC. Lyon, 1988) (niveau de preuve 4); (Sturgis EM, Wei Q, Spitz MR, Semin Oncol 2004) (niveau de preuve 4). La consommation d'alcool est depuis longtemps très élevée en France par rapport aux autres pays de la Communauté Européenne. Cependant celle-ci a baissé régulièrement depuis quarante ans, alors qu'elle a augmenté dans les autres pays.

La plupart des études publiées ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque de morbidité pour une consommation d'alcool inférieure à deux verres par jour. En revanche, le risque de survenue d'un cancer des VADS augmente dès lors que la consommation d'alcool devient supérieure à deux verres par jour (Canarelli T, Cadet-Tairou A, Palle C, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2006) (niveau de preuve 4). A partir d'une consommation supérieure à cinq verres, le risque de survenue d'un cancer des VADS est doublé par rapport aux non buveurs (Canarelli T, Cadet-Tairou A, Palle C, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2006) (niveau de preuve 4), le risque augmentant régulièrement avec la dose d'alcool pur contenu dans les boissons alcoolisées, sans effet de seuil (Riedel F, Goessler U, Hormann K, Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003) (niveau de preuve 4). Enfin, l'ensemble des études concluent que le risque de cancer des VADS est indépendant du type de boisson consommé. La quantité d'alcool consommée se réfère à une mesure standard d'alcool appelée unité d'alcool. Cette unité d'alcool correspond à 10 gr. d'alcool. Pour calculer la quantité d'alcool de n'importe quelle consommation il existe un formule qui est : degrés d'alcool x volume en L x 0,8 = unités d'alcool consommées.

L'alcool seul, à la différence du tabac, ne provoque pas de cancer chez l'animal, même si certains cancérogènes comme les nitrosamines sont retrouvées dans des boissons alcoolisées, notamment la bière. Le mécanisme exact par lequel l'alcool provoque une transformation maligne des cellules épithéliales des VADS n'est pas encore élucidé (International Agency for Research on cancer. Mechanistic

consideration in the molecular epidemiology of head and neck cancer. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Volume 40. IARC. Lyon, 2004) (niveau de preuve 4). Néanmoins, on lui attribue comme rôles :

1. celui de solvant des carcinogènes résultants de la combustion du tabac, favorisant leur passage trans-muqueux ;
2. de diminuer la protection muqueuse par la salive par le biais de l'irritation locale provoquée par l'éthanol ;
3. de favoriser une atrophie muqueuse (Boffetta P, Hashibe M, Lancet Oncol 2006) (niveau de preuve 2) ;
4. d'activer les cytochromes P450 1A1 et donc de favoriser la transformation de pro-carcinogènes contenus dans la fumée de tabac en carcinogènes actifs (Maier H, Sennewald E, Heller GF, Otolaryngol Head and Neck Surg 1994) (niveau de preuve 4) ;
5. d'induire des déficiences nutritionnelles avec hypovitaminoses, Vit A et C en particulier, qui facilitent l'émergence des cancers d'une façon générale, par déficit en antioxydants ;
6. d'induire au niveau de la muqueuse, par le biais de son métabolisme, la production d'acétaldéhyde qui est un métabolite carcinogène (Boffetta P, Hashibe M, Lancet Oncol 2006) (niveau de preuve 2). L'intoxication tabagique et l'imprégnation éthylique sont souvent associées, et leurs effets sur le risque de cancer des VADS sont multiplicatifs. Cet effet synergique entre les 2 toxiques est connu depuis les travaux de Rothman et Keller (Rothman KJ, Keller AZ, J Chron Dis 1973) (niveau de preuve 4) dans les années soixante-dix. Plusieurs études ont mis en évidence que les trois localisations les plus fréquentes parmi les cancers des VADS en cas d'intoxication alcoolique étaient : 1) la cavité buccale ; 2) l'oropharynx ; 3) l'hypopharynx. Dans une étude menée par l'Institut Curie à la fin des années quatre-vingt, si le risque relatif (RR) était de 1 chez les buveurs de moins de 40 g/24 h d'alcool, il s'élevait chez les buveurs de 160 g et plus à 67.8 pour le larynx, 88.7 pour l'oropharynx, 257.5 pour l'hypopharynx et 579 pour la cavité buccale (Guenel P, Brugère J, Leclerc A. Haut comité d'étude et d'information sur l'alcoolisme 1986) (niveau de preuve 4). Le risque particulièrement élevé en ce qui concerne la cavité buccale a été confirmé dans une étude récente menée par Ogden (Ogden GR, Alcohol 2005) (niveau de preuve 4).

6.1.4 Les facteurs nutritionnels

Un cas particulier mérite d'être individualisé, celui du syndrome de Plummer-Vinson ou Kelly patterson, décrit simultanément et respectivement aux Etats-Unis et en Grande Bretagne (Marandas P, Marandas N, Masson ed. Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Données actuelles. Marandas P. Paris, 2004) (niveau de preuve 4). Il s'agit d'un syndrome associant une anémie sidéropénique et une atrophie des muqueuses digestives, retrouvé dans 50% à 90% des cas de cancers de la région du rétrocricoïde, notamment chez la femme, et ce en dehors de toute exogénose. L'amélioration de la diététique avec l'apport de fer dans l'alimentation a fait chuter radicalement la fréquence de ce syndrome et de ce type de cancer.

Les carences vitaminiques, notamment en Vitamine A et C liées à une alimentation mal équilibrée, faciliteraient l'éclosion des cancers d'une façon générale par l'intermédiaire d'une accumulation de radicaux libres (Seidman MD,

Quirk WS, Shirwany NA, Head Neck 1999) (niveau de preuve 4). La moindre incidence des cancers en cas d'alimentation riche en légumes et en fruits est incontestable ; c'est ainsi que le risque de cancer de l'oropharynx et de l'hypopharynx est trois à cinq fois moindre selon l'importance relative de ce type d'alimentation (Uzcudun AE, Retolaza IR, Fernandez PB, Head & Neck, 2002) (niveau de preuve 4). L'alimentation mal équilibrée avec un excès de consommation de graisses d'origine animale qui caractérise les patients porteurs d'un cancer des VADS, pourrait être l'expression d'un contexte socio-économique, ou la traduction des désordres générés par l'alcoolisme autant que d'être de réels facteurs épidémiologiques ; la valeur statistique de leur association au risque de cancer diminue notablement lorsque les données sont ajustées sur le tabac et l'alcool (Franco EL, Kowalski LP, Int J Cancer 1989) (niveau de preuve 3).

6.1.5 Le rôle du reflux gastro-oesophagien (RGO)

L'étude la plus importante (> 100.000 patients) en faveur du rôle possible du RGO dans l'apparition des cancers de l'hypopharynx et du larynx a été publiée en 2001 par El Serag et ses collaborateurs (El Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, Am J Gastroenterol 2001) (niveau de preuve 3). Il s'agit d'une étude cas-témoin montrant une augmentation significative des cas de cancers pour ces deux localisations en cas de RGO. Mais dans les 2 groupes de patients (les cas et les témoins) ont été inclus des patients tabagiques et/ou buveurs. Cette étude présente deux biais très importants :

1. l'inclusion de patients tabagiques et/ou buveurs ;
2. le fait de fumer et/ou de boire de l'alcool augmente de façon très importante l'incidence du RGO. Les conclusions de cette étude sont donc très discutables. D'ailleurs d'autres études ne retrouvent pas de corrélation entre le RGO et la survenue d'un cancer des VADS (Qadeer M, Colabianchi H, Vaezi M, Laryngoscope 2005) (niveau de preuve 4). En définitive, il semble que le RGO joue plus le rôle de co-facteur dans l'apparition d'un cancer des VADS.

6.1.6 La consommation de stupéfiants

Déjà signalée par Almadori (Almadori G, Paludetti G, Cerullo M, J Laryngol Otolaryngology 1990) (niveau de preuve 4) en 1990 en Italie, la consommation de marijuana fait actuellement l'objet d'études aux Etats-Unis pour expliquer l'augmentation des cas chez les adultes de moins de 40 ans atteints de cancer des VADS, en particulier de la langue mobile. Le risque de développer un cancer des VADS avec la marijuana est dose dépendant (fréquence et durée de l'intoxication) (Carriot, Sasco AJ, Rev Epidemiol Sante Publique 2000) (niveau de preuve 4). Par ailleurs, il existe souvent une consommation de tabac et d'alcool simultanées, ce qui rend difficile la détermination du rôle respectif de chacun des toxiques (Sturgis EM, Wei Q, Spitz MR, Semin Oncol 2004) (niveau de preuve 4).

Quelques publications ont montré le rôle de la consommation d'opium et la survenue de cancers de l'œsophage et du larynx (Moussavi MR, Damghani MA, Haghdoost AA, Laryngoscope 2003) (niveau de preuve 4).

6.1.7 L'immunodépression

Dans la population des patients infectés par le VIH, le taux de cancers toutes localisations confondues, a tendance à augmenter ; les cancers des VADS n'échappent pas à cette évolution épidémiologique (Lewden C, May T, Rosenthal

E, Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2006) (niveau de preuve 4). Plusieurs explications sont possibles : 1) l'augmentation de la longévité liée aux traitements antiviraux ; 2) l'immunodépression qui favorise l'apparition de lésions préneoplasiques susceptibles de dégénérer en cancer, comme cela avait été démontré dès la fin des années quatre-vingt (Dylewski C, Prchal J, CMAJ 1987) (niveau de preuve 4) ; 3) la fréquence élevée de l'éthylo-tabagisme et l'addiction pour les stupéfiants, dont le cannabis, pour une part des patients infectés.

Les cas de cancers sont également plus nombreux chez les patients greffés sous immunodépresseurs.

6.1.8 Les facteurs professionnels

Ils sont difficiles à apprécier, car souvent étudiés dans des populations de patients porteurs d'un cancer des VADS, rarement dans des études cas-témoins. Il est difficile de faire la part des choses entre l'intoxication éthylo-tabagique et l'exposition à un éventuel toxique, ce d'autant que les patients sont dans la plupart du temps incapables de préciser à quelle exposition ils sont soumis, du fait d'activités multiples avec des postes de travail variables. Le facteur « temps » est également à prendre en compte. Or les études toxicologiques étant majoritairement rétrospectives, ce facteur est difficile à évaluer. C'est dire qu'il faut prendre avec beaucoup de précautions les données sur les expositions professionnelles dans ce type de cancers.

Il existe toutefois quelques études qui retrouvent un rôle pathogène à certaines expositions comme les métaux, en particulier le Nickel, les polyvinyloxy, l'exposition aux vapeurs de diesel, les aérosols d'huile et enfin l'amiante (Muscat JE, Wynder EL, Cancer 1992) (niveau de preuve 4). Bien connue pour être la cause de nombreux cancers du poumon et de la plèvre, l'amiante est donnée, dans les travaux de Muscat, comme facteur d'une élévation modérée mais non significative de la fréquence des cancers des VADS ; en revanche, il est prouvé que l'exposition augmente le risque chez le sujet tabagique (Gustavsson P, Jakobsson R, Juhansson H, Occ Environ Med 1998) (niveau de preuve 3). En raison du nombre important de produits utilisés dans les métiers du bâtiment et de l'agriculture, l'interrogatoire des patients est fondamental.

6.1.9 Le rôle des virus

Le rôle des virus de la famille des Human papilloma Virus (HPV) dans la carcinogénèse des cancers de la cavité buccale du pharynx et du larynx a longtemps été sous estimé. Depuis le début des années 2000, de très nombreux articles soulignent l'implication hautement probable des HPV oncogènes dans la genèse de ces cancers, plus spécifiquement les localisations oropharyngées (amygdales palatine et linguale) (Mork J, Lie AK, Glatte E, N Engl J Med 2001) (niveau de preuve 4), sans qu'il y ait une explication claire de cette spécificité anatomique. Actuellement plus de 120 types d'HPV ont été isolés. Mais seuls quelques uns ont un potentiel oncogénique élevé, HPV16 et 18 surtout, et à un moindre degré les HPV 31, 33 et 35. Pour être pathogène, le génome viral doit être intégré dans celui de la cellule tumorale, puis transcrit, la présence du génome viral (HPV+) étant décelée par technique de biologie moléculaire (PCR). C'est par le biais de l'inactivation de p53 et pRb, 2 oncoprotéines clés dans le contrôle de l'apoptose (= mort cellulaire programmée), que les HPV interviennent dans la transformation cellulaire (Shima K, Kobayashi I, Saito I, Br J Oral Maxillofac Surg 2000) (niveau de preuve 4). Les patients atteints d'un cancer des VADS HPV+ sont en moyenne plus jeune de cinq ans par rapport aux patients

HPV- (Fakhry C, Gillison ML, J Clin Oncol 2006) (niveau de preuve 4). Le pourcentage de sujets éthylo-tabagiques est également plus faible. En revanche le sexe ratio est le même et la distribution des tumeurs en fonction du stade TNM est identique. Comme pour les cancers du col de l'utérus, une relation entre l'activité sexuelle et le risque de survenue d'un cancer des VADS a été démontrée. Ce risque comprend l'âge du premier rapport, le nombre de partenaires sexuels, la présence de condylomes génitaux chez le ou les partenaires et la pratique de rapports oro-génitaux. Il a été également démontré une augmentation de l'incidence de cancer de l'oropharynx chez les hommes dont la femme est atteinte d'un cancer du col de l'utérus (Hemmincki K, Dong C, Frisch M, Eur J Cancer Prev 2000) (niveau de preuve 4).

Conclusion

Le tabac et l'alcool restent les deux facteurs de risque principaux des cancers des VADS. La consommation régulière de marijuana ne doit pas être occultée. Quant au reflux gastro-œsophagien, il semble jouer plus le rôle de cofacteur. Quatre éléments nouveaux sont à prendre en compte dans l'épidémiologie de ces cancers : 1) la notion de prédisposition génétique (antécédents familiaux de cancers des VADS) ; 2) l'exposition à des toxiques dans le cadre des activités professionnelles en particulier dans les métiers du bâtiment et de l'agriculture ; 3) le rôle des HPV oncogènes, notamment pour les cancers de l'oropharynx ; 4) le rôle de l'immunodépression, en particulier chez les patients greffés qui ont un traitement immunodépresseur.

Recommandation 18 :

Il n'est pas recommandé de pratiquer des tests génétiques dans le bilan des cancers des VADS (Grade A).

Il est recommandé en cas de tabagisme et/ou d'intoxication alcoolique, de noter les éléments suivants dans le dossier médical :

- la quantité fumée (Paquets-années) et la durée de l'intoxication
- les unités d'alcool consommées / 24h

Pour ces deux toxiques, il doit être précisé si l'intoxication est poursuivie et si sevrage il y a, depuis quand il est effectif (Grade A).

Il convient de rechercher une consommation régulière de marijuana (Grade A).

Il est recommandé de rechercher une exposition à l'amiante, aux vapeurs de diesel, au nickel, et aux pesticides. Les professions du bâtiment et les agriculteurs sont des professions particulièrement concernées. En cas de cancer des VADS chez un patient éthylo-tabagique ou non travaillant dans un de ces secteurs d'activité, il est conseillé de l'adresser à un médecin du travail pour préciser l'exposition à un de ces toxiques et répertorier le cas (Accord professionnel).

Il convient de rechercher de façon systématique des signes cliniques de reflux gastro-œsophagien qui pourraient être un cofacteur pour certaines localisations de cancers des VADS, en particulier laryngées ou hypopharyngées (Accord professionnel).

6.2 Recherche des comorbidités

L'existence des comorbidités apparaît comme un facteur important du pronostic des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

De très nombreux instruments permettent de mesurer cette comorbidité. (Paleri V, Wright RG, Carl E Silver et al Oral Oncology 46 (2010) 712-719 niveau de preuve 2 ; B Singh, M Bhaya, J Stern et al The laryngoscope 1997 Nov;107(11):1469-75. Niveau 4 ; SF Hall, PA Rochon, DL Steiner et al The laryngoscope 112 (11), 1988-1996. Niveau de preuve 2, M Harboun ; J Ankri Rev epidemiol Sante Publique 2001 :49 : 287-298 niveau de preuve 2) cf annexes

Certains d'entre eux mesurent la comorbidité de façon générale :

- index de charlson
- cumulative illness rating scale
- the index of co existence disease (ICED)
- Kaplan Feinstein index

D'autres outils développent des indices plus spécifiquement dédiés à la pathologie cancéreuse :

- Adult comorbidity evaluation : ACE 27
- Washington university head and neck comorbidity index (WUHNCI) (Jay F Piccirillo; Peter D Arch otolaryngol head and neck surgery, vol 128 ,2002 ,1172-1179 Niveau de preuve 2)
- La codification ASA utilisée par les anesthésistes est aussi beaucoup utilisée (Ferrier MO, Spuessen EB, Le Cessie S et al Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;131:27-32 niveau de preuve 2)
- L'ACE 27 et la codification ASA sont des prédicteurs fiables de complications post opératoires. Les complications majeures apparaissent pour les patients avec ACE 27 > ou égal à 2 et ASA 2 ou 3. (Thomas M, George NA, Gowri BP et al Indian J Anaesth; may;54 (3)219-25 niveau de preuve 2)
- L'abus de tabac et d'alcool contribue fortement à la production de cette comorbidité.
- Les comorbidités en cause sont dominées par les affections cardio vasculaires (HTA, insuffisance coronarienne, artériopathie oblitérante) et respiratoires (BPCO) puis viennent le diabète, les affections gastro intestinales (ulcère peptique) mais aussi les affections neurologiques ou une localisation cancéreuse synchrone autres que VADS. L'association à une pathologie neurologique (antécédents d'AVC, démence, Parkinson) est souvent associée à un taux élevé de mortalité (Paleri V. ; R Narayan; R G Wright The journal of laryngology et otology, 2004, vol118, pp 517.521 niveau de preuve 4). Ces mêmes données de comorbidité sont retrouvées comme facteurs déterminants sur la mortalité à court terme dans la prise en charge des patients porteurs de cancer des VADS. (Datema FR, Ferrier MB, Van der Schroeff Head neck ,2010:32(6) ;728-36 Niveau de preuve 2, et Landis SH , El-Hariry IA, Van Herk-Sukel MP et al Head neck 2011 niveau de preuve 2).

L'ensemble des études sur la comorbidité montrent que de façon générale elle :

- augmente la mortalité des patients porteurs de cancer des VADS et cela surtout dans la période post thérapeutique immédiate. (Paleri V, Wright RG, Carl E Silver et al Oral Oncology 46 (2010) 712-719 niveau de preuve 2) et Datema FR, Ferrier MB, Van der Schroeff et al Head neck ,2010:32(6)

- ;728-36 niveau de preuve 2). Dans la chirurgie du cancer du larynx, les patients porteurs d'une comorbidité sévère ont une mortalité significativement accrue et cette différence est encore plus marquée pour les stades débutants que pour les stades avancés. La comorbidité est un facteur pronostique indépendant du stade tumoral. On retrouve une comorbidité plus importante dans les cancers supra glottiques par rapport aux cancers glottiques (Giméno-Hernandez J, Iglésis-Moréno M, Gomez-Szrrano M et al Acta Oto laryngologica, 2011; 131; 840-846 niveau 4) et (Paleri V, RG Wright, Davies GR Head neck 2003 Dec ; 25(12) :1019-26 niveau de preuve 2). Le même facteur pronostic péjoratif de comorbidité est retrouvé pour les cancers de l'hypopharynx. (A Homma, T Sakashita , N Oridate et al Head neck 2010 Feb ; 32(2) 148-153 niveau de preuve 4)
- entraîne souvent des retards diagnostiques (Paleri V, Wright RG, Carl E Oral Oncology 46 (2010) 712-719 niveau de preuve 2) Giméno-Hernandez J , Iglésis-Moréno M, Gomez-Szrrano M et al Acta Oto laryngologica , 2011; 131; 840-846 niveau 4) et , P Allison , E Franco , J Freine Oral oncology, vol 34, issue 2, march1998,pp127-132 niveau de preuve 2)
- est responsable d'une incidence plus élevée et d'une majoration de la gravité des complications (Singh B, Zimblér M , J Sstern Head and neck surgery, 1998 janv ;20(1) : 1-7 Niveau de preuve 4) et (Soares m, Salluh J, Toscano L et al Intensive Care Med (2007)33:2009-2013 niveau de preuve 2)
- a un effet négatif sur la qualité de vie (Gourin CG, Boyce BJ , Vaught CC et al The laryngoscope 2009 may 119(5) 907-14 niveau de preuve 2)
- entraîne une majoration des coûts de traitement et ce d'autant plus que cette comorbidité est élevée. (Christopher S Hhollenback, Brendan C Arch Otolaryngol Head Nech Surg 2007 ; 133: 24-27 niveau de preuve 4)
- diminue la période de rémission tumorale ce qui suggère un possible impact de la comorbidité sur le développement des tumeurs peut être en altérant la réponse de l'hôte au cancer. (Singh B, Zimblér M , J Sstern Head and neck surgery, 1998 janv ;20(1) : 1-7 niveau de preuve 4)

L'optimisation de l'état général des patients atteints de cancer des VADS pourraient réduire la morbidité, les complications et les coûts de traitement.

La prise en charge de la comorbidité peut avoir une répercussion directe sur les choix thérapeutiques. (Jay F Piccirillo , MD The laryngoscope 110 avril 2010(4) :593-602 niveau de preuve 1) et (Soares m, Salluh J, Toscano L et al Intensive Care Med (2007)33:2009-2013 niveau de preuve 2)

L'âge n'est pas en soi une comorbidité mais ce critère est bien sûr pris en compte dans les choix thérapeutiques d'autant que ce sont en général les personnes âgées qui sont porteuses des comorbidités les plus graves. L'âge seul n'est pas un facteur prédictif de complications dans la chirurgie majeure de la tête et du cou. (PD Lacy, JF Piccirillo, MG Merritt Otolaryngol head neck surg 2000 Feb;122(2):253-8 niveau de preuve 2) et (Boruk M, Chernobilsky B, RM Rosenfeld , Arch otolaryngol Head Neck Surg 2005 Jul;131(7):605-9 niveau de preuve 4)

Les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou requièrent des traitements lourds et tous les patients admissibles devraient recevoir un traitement curatif sans que l'âge soit un facteur d'exclusion. (Kruse AL, Bredell M, Luebbbers HT, Head neck Oncol.2010 Oct5 ; 2:25 niveau de preuve 4) L'optimisation des traitements chez les personnes âgées doit intégrer la prise en charge des comorbidités et la prévention des complications doit se concentrer sur leur évaluation et leur prise en charge pré opératoire. (D Dequanter, M Shala, P Paulus

et al European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases vol 128 , issue4 , September 2011, Pages 165-168 niveau de preuve 4). Ces comorbidités modifient l'espérance de vie car c'est un facteur pronostique indépendant des autres facteurs pronostiques que sont l'âge, le stade tumoral. (O Alho, K Hannula , A luokkala et al Head and neck ; 2007, vol 29 n°10 pp913,918 niveau de preuve 2) ,(Kazi r, Nutting CM, rhy- J can res ther 2009;5:145-147 niveau de preuve 4) , (Reid BC, Alberg AJ Klassen AC et al Cancer 2001 oct 15;92(8): 2019-2016 niveau de preuve 4) et (Yung KC, Piccirillo JF Archives of otolaryngology head and neck surgery 2008;134 (10) : 1045-1049 niveau de preuve 4)

L'obésité est une comorbidité à prendre en compte dans le bilan des cancers des VADS. L'obésité sévère intervient à plusieurs niveaux :

- difficulté majorée à réaliser la pan endoscopie dans de bonnes conditions et plus grande difficulté à évaluer la tumeur
- plus grande fréquence des scores ACE27 >2
- augmentation du taux de complications chirurgicales (S Deneuve , HK tan , A Eghiaian, S Temam Oral Oncol,2011 Jul;47(7):631-5 niveau de preuve 4)

Au total, la prise en compte des comorbidités est un élément essentiel pour la décision thérapeutique. Ces données devraient s'intégrer aux données spécifiques de la tumeur pour mieux effectuer le choix thérapeutique et analyser l'efficacité thérapeutique par l'évaluation des soins (Piccirillo ,Vlahiotis Current Oncology report Vol 13 / 2011 niveau de preuve 1).

On peut penser que l'adjonction des données de comorbidité permettrait d'améliorer la valeur des statistiques de cancer. (Jay F Piccirillo,The laryngoscope 110 avril 2010(4) :593-602 niveau de preuve 1)

Recommandation 19 :

Il est recommandé de rechercher les comorbidités et de les évaluer pour les intégrer dans la décision thérapeutique (Grade B).

La correction des comorbidités permet d'améliorer la survie et la qualité de vie (Grade B).

La connaissance de ces comorbidités est indispensable pour la Réunion de Concertation pluridisciplinaire (Accord professionnel).

Annexe 5
Annexe 6
Annexe 7
Annexe 8
Annexe 9

6.3 Evaluation et prise en charge de la douleur

La recherche d'une symptomatologie douloureuse doit être systématique chez tout patient atteint d'un cancer des VADS. (Guide ALD 30 « Cancer des voies aérodigestives supérieures »HAS 2009 avis d'expert). La prise en charge de la douleur lors de la consultation de diagnostic de la maladie est importante car le délai entre la première consultation et le traitement effectif de la maladie est de plusieurs semaines.

L'évaluation de la douleur par l'interrogatoire et à l'aide d'une EVA (Echelle d'Évaluation Visuelle graduée de 1 à 10), doit permettre de déterminer :

- son caractère aigu (au moment des repas par exemple) ou chronique
- ses mécanismes d'action (douleurs par excès de nociception, douleurs neuropathiques ou douleur mixte)
- son étiologie : douleur due à la tumeur cancéreuse elle-même (cavité buccale, pharynx), due aux adénopathies, ou séquellaire de traitements antérieurs (postchirurgicales, postradiques, postchimiothérapiques)
- son retentissement sur la qualité de vie (anxiété, dépression, troubles du sommeil, dénutrition).
- on contrôle éventuel par des prises médicamenteuses antalgiques récentes, dont l'efficacité et la tolérance doivent être précisés.

Le traitement doit être adapté en fonction des mécanismes d'action, du contexte et du terrain.

Les douleurs par excès de nociception répondent aux antalgiques (SOR 2002 FNLCC ; avis d'expert).

Échelle antalgique OMS

Palier 1 : paracétamol, AINS

Palier 2 : opioïdes faibles

Palier 3 : opioïdes forts

Dans ce contexte on prescrit le plus souvent un antalgique de palier 2 en première intention en préférant une association paracétamol/codéine et une galénique soluble pour faciliter la prise médicamenteuse. La réévaluation de la douleur aux différents temps de la prise en charge est nécessaire en proposant soit l'association de deux médicaments de paliers 2 soit si la douleur est importante un antalgique de palier 3. Il est important de vérifier que la dysphagie n'empêche pas la prise médicamenteuse. Les nombreuses formes galéniques des opiacés (transdermique, nasale, sublinguale) doivent permettre de soulager le patient sans avoir recours aux formes parentérales. Il est exceptionnel d'avoir recours à une hospitalisation pour adapter le traitement antalgique avant la mise en route du traitement de la maladie.

Le traitement nécessite parfois des co-antalgiques : corticoïdes, topiques locaux (anesthésiques, cicatrisants, AINS), antispasmodiques, bisphosphonates.

La constipation liée aux opioïdes justifie d'emblée le respect des règles hygiéno-diététiques habituelles en prévention d'une constipation (bonne hydratation, régime riche en fibres, activité physique ou sinon mobilisation du patient). En cas de constipation avérée, les laxatifs peuvent être parfois nécessaires.

Les douleurs neuropathiques nécessitent un traitement spécifique de la classe des antiépileptiques (gabapentine ou prégabaline) ou antidépresseur (imipramine, amitryptiline) ou des topiques locaux. Pour les douleurs mixtes, on privilégiera en première intention les molécules à double action (tramadol, oxycodone). (Martinez V et al 2010 avis d'expert)

Les techniques non médicamenteuses (kinésithérapie, massages, physiothérapie, etc.) peuvent être indiquées et la douleur liée aux soins doit être prévenue.

Le patient est orienté vers un médecin algologue si les symptômes douloureux ne sont pas rapidement contrôlés ou s'ils nécessitent une prise en charge particulière.

Recommandation 20 :

Il est recommandé de rechercher une symptomatologie douloureuse et de la prendre en charge chez tout patient atteint d'un cancer des VADS.

Il est recommandé d'orienter le patient vers un médecin algologue si les symptômes douloureux ne sont pas rapidement contrôlés par les traitements classiques (Accord professionnel).

6.4 Evaluation nutritionnelle

Tous les patients atteints d'un cancer des VADS, qu'ils soient dénutris, en poids stable ou en surcharge pondérale, sont à risque sur le plan nutritionnel et sont à évaluer et à surveiller dès le début de la prise en charge. Du fait de conditions socioprofessionnelles défavorisées, d'une intoxication alcoolo-tabagique fréquente et surtout de la présence de douleur et de dysphagie, les risques de dénutrition, au moment de la prise en charge initiale, sont importants dans cette population. Dans l'étude Nutr de preuve iCancer, (Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, et al. Nutr Clin Metab 2006 niveau de preuve 3) initiée en 2005, la prévalence de la dénutrition était étudiée chez les patients atteints de cancer à l'hôpital, un jour donné, toutes localisations confondues, sans que soit précisé le stade exact de la prise en charge de la maladie. Cette étude a été menée dans 24 villes de France et 154 hôpitaux (centres hospitaliers généraux, centres hospitalo-universitaires ou instituts privés) ; 2068 patients étaient éligibles mais 165 ont été éliminés en raison d'un dossier incomplet. Au total 1903 patients ont été inclus dans l'étude, dont 382 patients atteints d'un cancer des VADS soit 19% de la population totale. Quarante neuf pourcent des patients étaient dénutris dont une majorité de patients avec une tumeur de la cavité buccale ou de l'oropharynx (51%).

Les objectifs de la prise en charge nutritionnelle sont la prévention et le dépistage de la dénutrition, l'amélioration de la qualité de vie, la réduction du nombre de complications liées aux traitements et la prévention des interruptions de traitement.

L'apport calorique quotidien souhaitable est de l'ordre de 1 600 à 2 400 kcals, l'apport azoté de l'ordre de 0,2 à 0,35 g/kg/jour, soit 1,25 à 1,85 g de protides/kg/jour (avis d'expert).

La première consultation diététique doit être effectuée si possible par le diététicien et le plus près possible du diagnostic de cancer.

L'information pratique au patient doit être faite sur :

- la nécessité de maintenir un état nutritionnel correct,
- les conséquences des traitements au niveau local et les moyens à mettre en œuvre pour les minimiser.

L'état nutritionnel doit être évalué par l'anamnèse, qui repose sur un interrogatoire rigoureux sur les apports nutritionnels quotidiens, les difficultés d'alimentation (fausses routes, dysphagie) et l'évaluation de l'appétence du patient vis à vis des repas. Il faut rechercher les situations à risque de dénutrition : Alcoolisme, polymédication, sécheresse buccale, dysgueusie, isolement social (Pierlich M Shutz T, Kempes M, et al. Nutrition 2005 ; 21 (3) : 617-26 niveau de preuve 3.), deuil, troubles bucco-dentaires, régimes restrictifs (diabétique, sans sel...), syndrome dépressif, maladies dégénératives...(Ferry M, Alix E, Brocker P, Constans T et al. Paris : Masson ; 2002 niveau de preuve 4)

Les critères objectifs viennent en complément de l'interrogatoire pour évaluer le degré de dénutrition ou de surcharge pondérale.

- **La mesure du poids et de la taille et de l'index de masse corporelle (poids/taille²).** Un IMC < 18,5 kg/m² est corrélé à une diminution de la survie globale (Kubrak C, Dysphagia 2010 niveau de preuve 3)
- **L'évaluation de la perte de poids** évaluée en valeur absolue ou en pourcentage par la formule suivante : perte de poids en % = (poids de forme - poids actuel) x 100 / poids de forme.

Une perte de poids de 10 % en 6 mois ou de 5% en 1 mois permet de poser le diagnostic de dénutrition, si elle est supérieure à 15% en 6 mois ou 10% en 1 mois, c'est une dénutrition sévère (HAS 2007).

La vitesse d'amaigrissement doit être évaluée. Une perte de poids de 10% en 1 mois doit être considérée comme une dénutrition sévère.

Un test de dépistage simple, le MNA-SF (cf annexe 10) permet de suspecter une dénutrition si le score est inférieur à 11 (Rubenstein LZ, Hacker JO, Salva A. J Gerontol 2001 ; 56 A : M366-72.niveau de preuve 3).

- **L'albuminémie** : l'hypo albuminémie est associée à un risque accru de complications et de mortalité quelle que soit la pathologie (SITGES-SERRA A Clin Nutr 1996; niveau de preuve 4). Les valeurs seuils d'hypo albuminémie sévère, de valeur pronostique, varient selon les auteurs entre 30 et 35 gr/l. La présence d'un syndrome inflammatoire rend difficile l'interprétation de sa valeur sur le plan nutritionnel, le dosage de la CRP est conseillé. Les atteintes hépatocellulaires s'accompagnent fréquemment d'une hypo albuminémie.
- **Le calcul de l'indice de Buzby (Nutrition Risk Index (NRI))** (BUZBY1988 et al Am J Clin Nutr 1988 niveau de preuve 1). Il est recommandé en France afin de sélectionner les patients pouvant bénéficier d'une nutrition artificielle préopératoire avant chirurgie lourde. Il est calculé par la formule : $NRI = 1,519 \times (\text{albumine en gr/l}) + 0,417 \times (\text{poids actuel/poids habituel}) \times 100$. Les sujets dont le NRI est inférieur à 83,5 sont considérés comme sévèrement dénutris, ceux dont le NRI est supérieur, compris entre 83, 5 et 97,5, sont moyennement dénutris.

Cette évaluation rigoureuse permet d'appréhender trois situations différentes :

- le patient est en poids stable,
- le patient présente une surcharge pondérale,
- le patient est dénutri.

Le poids du patient doit être interprété en fonction de la présence ou non d'œdèmes, d'ascite, notamment dans le cas de la dénutrition en poids stable.

Le patient est en poids stable

Les conseils tendront à maintenir une alimentation équilibrée et adaptée en texture et en qualité, aux capacités fonctionnelles du patient. Il est primordial de tenir compte du contexte socio-économique et d'associer des conseils d'hygiène de vie. La prise en charge des intoxications exogènes (alcool et tabac) nécessite une consultation médicale d'aide au sevrage.

L'objectif est de maintenir un poids stable : une surveillance hebdomadaire du patient est souhaitable (avis d'expert).

Le patient est en surcharge pondérale

La surcharge pondérale est définie par un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 25 et 30. Il convient alors de contrôler le poids régulièrement, de détecter et de corriger avec le patient les erreurs alimentaires (avis d'expert).

Le patient est dénutri

La diminution de l'apport alimentaire peut être liée à une anorexie, des troubles du goût et de l'odorat, de l'anxiété, de la dépression, etc. Mais, en cancérologie ORL, cette diminution est souvent liée à une dysphagie, des fausses routes, des douleurs, des mucosites (Kiss NK 2011 Support Care Cancer ; niveau de preuve 2).

Les conseils doivent être donnés concernant surtout la texture de l'alimentation qui peut être soit hachée, soit mixée, soit liquide par voie orale, en fonction des possibilités du patient. Cette alimentation sera enrichie en protéines et en calories : l'ajout de compléments alimentaires à la ration peut permettre d'atteindre un niveau calorico-azoté suffisant. Il convient de s'assurer de la bonne tolérance des patients vis-à-vis de ces produits et des problèmes de conservation (24h au réfrigérateur).

Si la voie orale ne permet pas un apport suffisant, la voie entérale sera utilisée sur décision médicale avec la pose soit d'une sonde naso-gastrique, soit d'une gastrostomie.

La mise en place précoce d'une gastrostomie permet d'améliorer l'état nutritionnel car elle permet l'utilisation de la nutrition entérale plus précocement qu'avec une sonde naso-gastrique qui serait posée en cours de traitement (Silander E Head and Neck 2011 niveau de preuve 3). Cependant cette mise en place ne doit pas être systématique car dans l'étude de Madhoun F (World J Gastroenterol 2011 niveau de preuve 4) sur 103 patients avec gastrostomie prophylactique, 47% l'ont utilisée moins de 15 jours. Par ailleurs, une dépendance par rapport à la gastrostomie peut entraîner plus de difficultés pour reprendre une déglutition satisfaisante après le traitement par radio-chimiothérapie selon (Langmore S Dysphagia 2011 ; niveau de preuve 4). Ainsi, pour les patients à haut risque de dysphagie et de fausses routes avant pendant et après le traitement il faut discuter de mettre en place une gastrostomie d'alimentation (avis d'expert)

Le bénéfice nutritionnel est observé le plus souvent dans un délai d'environ 15 à 20 jours (confortant la notion de nécessité d'une prise en charge diététique précoce). Un bénéfice fonctionnel peut être observé plus tôt.

La prescription médicale de traitements antalgiques, d'anesthésiques locaux, peut être nécessaire à la bonne prise alimentaire orale (avis d'expert).

Les troubles de l'absorption peuvent expliquer la dénutrition et être liés aux antécédents chirurgicaux du patient. Après avoir recherché les causes, la prise en charge diététique de ces troubles se fait par une alimentation adaptée.

La prescription d'immuno-nutrition en préopératoire a montré une diminution significative des complications en chirurgie lourde digestive (Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, et al. *Arch Surg* 134, 1309-1316, 1999 niveau de preuve 2). En cancérologie ORL, l'étude de Felekis et al, a montré une diminution significative des complications postopératoires dans le groupe ayant reçu une immuno-nutrition pendant 5 jours avant l'intervention chirurgicale et pendant 8 jours après l'intervention. (Dimitrios Felekis a, Anna Eleftheriadou b, Georgios Papadakos c, et al *Nutrition and Cancer* 2010 niveau de preuve 3). L'utilisation d'une immuno-nutrition en préopératoire est recommandée avant la réalisation d'une chirurgie

lourde pour limiter le risque de complications infectieuses post opératoires (niveau3)

Recommandation 21 :

Il est recommandé de mesurer le poids, la taille et de calculer l'index de masse corporelle (poids/taille²) ainsi que le pourcentage récent de perte de poids, lors de la première consultation pour prise en charge d'un cancer des VADS (Grade C).

Il est recommandé, en cas de dénutrition, d'adresser le patient à la consultation de diététique le plus près possible du diagnostic de cancer (Accord professionnel).

La prescription médicale de traitements antalgiques, d'anesthésiques locaux, peut être nécessaire à la bonne prise alimentaire orale (Accord professionnel).

Annexe 10

6.5 Evaluation sociale et psychologique

Les cancers des VADS ont pour particularité d'affecter l'apparence physique sur sa portion la plus visible et la plus importante, en l'occurrence le visage. Les conséquences de l'évolution tumorale ou les séquelles du traitement qu'il soit médical ou chirurgical vont influencer sur l'apparence physique et sur les fonctions de phonation et de déglutition qui ont un impact majeur dans la vie quotidienne, les contacts humains et donc la vie sociale.

Il existe peu de données dans la littérature sur ce thème. Les études sont, pour la plupart rétrospectives, s'intéressent essentiellement aux patients laryngectomisés et sont axées sur l'état psychologique des patients après le traitement avec des résultats parfois discordants (De Boer Otolaryngol Head Neck Surg 1999). Peu d'auteurs se sont intéressés à l'épidémiologie de la population des cancers ORL, au-delà des facteurs de risques, et à l'impact du contexte psychologique et social dans la décision thérapeutique.

Ces éléments ont cependant une grande importance, il va sans dire que dans la décision du traitement à mettre en œuvre et dans l'acceptation de la maladie et du traitement par le patient, le contexte psychologique et les conditions de vie du patient vont avoir un impact majeur.

6.5.1 Le contexte psychologique Score HADS

Historiquement les tumeurs des VADS concernent une population bi-intoxiquée avec les pathologies médicales et les difficultés socioprofessionnelles qui en découlent. Le tabagisme féminin et l'influence du HPV modifient le profil de la population, qui comporte de plus en plus de femmes (environ 20% actuellement) (Belot A 2008 Rev Epidem Sante Publique) et plus de sujets jeunes et pourrait changer ces données. Il semble que ni l'état anxieux ni la dépression ne soient liés à l'âge ou au sexe (De Boer 1999 Otolaryngol Head Neck Surg. niveau de preuve 2).

Les études donnent des chiffres variables mais avec toujours un taux assez élevé de patients dépressifs et/ou anxieux.

Une étude australienne rétrospective portant sur 102 patients, rapporte avant la mise en route du traitement un taux de 15% de patients dépressifs et de 30% de patients présentant des symptômes d'anxiété sévères (Neilson Med J Aust. 2010 niveau de preuve 4).

Dans une étude prospective sur une large cohorte de patients pris en charge pour le traitement d'un cancer, les patients qui présentent des tumeurs des VADS (550 patients) sont dans le groupe de patients ayant le plus de troubles thymiques. Le taux de patients dépressifs est de 6%, d'anxieux sévères est de 12% et de patients anxieux et dépressifs est de 15%, deux tiers des patients (66%) n'ayant aucun symptôme (Brintzenhofe-Szoc 2009 Psychosomatics niveau de preuve 2). Une autre étude prospective portant sur 40 patients a montré que plus de 50% des patients devant subir une radiothérapie pour un cancer ORL étaient dépressifs et seulement 7% très anxieux (Chen 2009 Int J Radiat Oncol Biol Phys niveau de preuve 2).

Les taux de suicides sont plus élevés chez les patients porteurs de cancers ORL que dans les autres cancers (Faberow 1971 Life-Threatening Behavior niveau de preuve 2).

L'anxiété est le seul item de qualité de vie qui s'améliore de manière significative après la chirurgie (Biazevic 2008 J Oral Maxillofac Surg niveau de preuve 2).

Il existe une corrélation entre la mauvaise qualité de vie après traitement et l'état dépressif du patient au moment du diagnostic (Howren MB 2010 Health Psychol. niveau de preuve 1). Il est donc important de diagnostiquer et de prendre en charge la dépression des patients.

6.5.2 Le niveau socio-économique

La plupart des patients consultent avec des symptômes existant depuis plus de 3 mois mais contrairement aux idées reçues ni l'âge ni le niveau socio économique ne semblent avoir un impact sur le retard à la consultation (Rogers 2007 Oral Oncology niveau de preuve 1). Dans cette étude prospective faite en Grande Bretagne et portant sur 559 patients porteurs de cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx, Rogers et al montrent également que les patients qui présentent des tumeurs évoluées et un contexte social défavorisé sont plus rapidement pris en charge (Rogers 2007 Oral Oncology niveau 1).

Il existe une corrélation indépendante entre le niveau socio-économique et le handicap après traitement. Il semble donc que les patients ayant un niveau socio-économique élevé supportent et compensent mieux les séquelles liées au traitement (Vartanian 2006 Arch Otolaryngol Head Neck Surg. niveau de preuve 2).

La notion de relation entre cancer orl et facteurs de risque est mieux perçue dans les populations de niveau socio-économique élevé et de moins de 60 ans, il n'est cependant pas établi que cette prise de conscience ait un impact sur l'hygiène de vie des patients porteurs d'un cancer ORL (Sommer L 2009 Head Neck. niveau de preuve 2).

6.5.3 Les conditions de vie du patient

Dans le choix d'un traitement, et notamment lorsque le traitement va être difficile à supporter (radio-chimiothérapie concomitante) ou à l'origine de séquelles

(chirurgie lourde, laryngectomie totale notamment), il est important de savoir qu'elles sont les conditions de vie du patient pour organiser au mieux la période de traitement s'il s'agit d'une chimio et/ou d'une radiothérapie et le retour au domicile après une intervention chirurgicale, une trachéotomie et/ou une gastrotomie.

Il semble que l'entourage du patient (que ce soit la famille ou les amis proches) soit un facteur important dans la qualité de la rééducation et l'acceptation d'un handicap (De boer 1995 *Head Neck* niveau 2, Stevens MH 1983. *Arch Otolaryngol* niveau de preuve 4).

La qualité de l'information pré-thérapeutique est également un élément prédictif important de la qualité de vie et de l'état psychologique du patient 6 à 8 mois après la fin du traitement (Llewellyn CD 2006 *Oral Oncol.* niveau de preuve 2).

La communication auprès du patient et de la famille est importante à tous les temps de la prise en charge (diagnostic, traitement, suivi et fin de vie) (J. Tim Newton 2010 *Oral Oncology* 2010 Niveau de preuve 4). La présence d'une famille et /ou d'amis pour entourer le patient, un bon contact relationnel et un sentiment de confiance à l'égard des soignants sont d'une grande aide.

Dans une étude prospective portant sur 72 patients Shu-Ching Chen et al. ont montré que la taille initiale de la tumeur, l'âge et l'état dépressif étaient des facteurs prédictifs de douleurs résiduelles en fin de traitement (Chen 2009 *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* niveau de preuve 2).

Les patients opérés et/ou irradiés pour un cancer des VADS vont présenter des difficultés à s'alimenter, à communiquer, des douleurs et un état de fatigue souvent important dans la période qui suit le traitement. Beaucoup de patients vont être obligés d'interrompre leur activité professionnelle et/ou sociale à cause des séquelles du traitement avec un risque d'isolement social important. (Vartanian 2006 *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* niveau de preuve 2). Chez les patients jeunes ou ayant une activité libérale notamment, l'arrêt de l'activité professionnelle peut avoir un impact important sur les revenus du patient et de sa famille.

6.5.4 Conclusion

L'annonce du cancer surtout dans les formes évoluées doit donc outre l'annonce de la maladie et de son risque vital comporter une information sur l'ensemble des conséquences physiques et fonctionnelles (cicatrices, déglutition, respiration, parole), psychologiques et sociales. Comme le fait remarquer E. Babin et al dans une revue de la littérature des études portant sur la qualité de vie dans les cancers des VADS, la multiplication des études montre l'intérêt porté à la qualité de vie des patients après le traitement mais n'explore pas la totalité des domaines (notamment les conditions de vie quotidienne, les relations sociales et les loisirs) ni l'impact de la future qualité de vie du patient dans le choix initial du traitement (E Babin 2008 *Eur Archives otolaryngol* niveau de preuve 4)

Recommandation 22 :

Il est recommandé de consigner systématiquement un certain nombre de données dans le dossier du patient:

- Le mode de vie du patient : en couple (état de forme du conjoint), seul mais entouré (famille, amis, enfants), isolement social important, état de dépendance....
- La situation professionnelle du patient et ses activités de loisir.
- L'état psychologique du patient au moment du diagnostic : dépister et relever une dépression, le niveau d'anxiété (échelle HAD), l'existence d'une pathologie psychiatrique antérieure.
- La nécessité éventuelle d'une consultation avec le psychologue et l'assistante sociale. (GRADE B)

Annexe 11

6.6 Bilan dentaire

Un bilan dentaire clinique et radiologique est souhaitable chez tout patient atteint d'un cancer des VADS. Il est indispensable si la séquence thérapeutique envisagée comporte de la radiothérapie cervico-faciale.

La présence de foyers infectieux dentaires est en effet source de complications (Brennan et al., 2008, niveau de preuve 4) :

- Précoces, à type d'infection locale source de retard de cicatrisation osseuse, de bactériémie voire de septicémie en cours de traitement, ce d'autant plus qu'une chimiothérapie est réalisée
- Tardives à type d'ostéo-radio-nécrose (ORN), essentiellement mandibulaire.

Le bilan comporte (accord professionnel) :

- Un examen clinique, qui précise les lésions dentaires ainsi que l'hygiène buccale du patient
- Une radiographie panoramique dentaire, complétée éventuellement par des clichés rétro-alvéolaires voire un cone-beam ou un dentascanner.

L'éventuel projet de réhabilitation prothétique post-thérapeutique devra être envisagé dès ce stade.

Jusque dans les années 1970, l'édentation totale et systématique avant irradiation était la règle. Cette attitude reposait en fait sur une confusion : les patients ayant perdu toutes leurs dents longtemps avant l'irradiation n'ont pas de complications à type d'ORN, mais l'édentation précédant de peu l'irradiation ne protège pas de cette complication (Chang DT et al. 2007 niveau de preuve 2).

Actuellement (accord professionnel)

- Un détartrage est souhaitable
- Les dents cariées
 - Avec atteinte superficielle (pas d'atteinte pulpaire) peuvent être soignées à tout moment
 - Avec atteinte de la chambre pulpaire, mais sans image apicale ni parodontale, doivent être traitées parfaitement au moins 1 mois avant le début de la radiothérapie. Si la réalisation de ce traitement

est impossible, ces dents doivent être avulsées, d'autant plus si elles sont situées dans le champ d'irradiation.

- Les dents porteuses d'une infection apicale ou parodontale sont avulsées si elles sont situées dans le champ d'irradiation ; leur traitement est discuté hors champ.
- Les dents précédemment traitées, et dont le traitement endodontique est insuffisant, peuvent être préservées en l'absence de symptomatologie clinique et d'image radiologique apicale. La présence de l'un au moins de ces deux signes doit conduire à l'avulsion si la dent est située dans le champ d'irradiation. On peut être plus conservateur hors champ.
- Les dents incluses asymptomatiques sont préservées.

Lorsque des avulsions sont décidées, elles sont traditionnellement réalisées au moins 3 semaines avant le début des rayons (Marx RE et al. 1987 niveau de preuve 3). Plusieurs études plus récentes tendent néanmoins à montrer que ce délai n'est pas protecteur vis-à-vis de l'ORN (niveaux de preuve 2 à 4) (Chang DT, 2007 (niveau 2); Wahl MJ, 2006 ; (niveau de preuve 3) Chaux-Bodard AG, 2004(niveau de preuve 4).

Les avulsions doivent être suivies de régulation des crêtes et de suture muqueuse, destinées à favoriser la cicatrisation.

Une réhabilitation dentaire fonctionnelle, soit par prothèse amovible (complète ou partielle), soit par implant (fixe ou stabilisée), peut être envisagée en fonction de la motivation des patients, du niveau d'hygiène dentaire, de la trophicité muqueuse, des courbes isodoses fournies en fin de traitement par radiothérapie et de la faisabilité technique (en tenant compte des modifications anatomiques consécutives aux traitements) (Raoul 2009 niveau de preuve 4).

La protection fluorée des dents restantes est indiquée en cas de radiothérapie externe (Horiot JC, 1983) (niveau de preuve 3). Elle vise à prévenir l'apparition de caries, liée à la xérostomie, en transformant l'hydroxyapatite de l'émail en fluoroapatite, beaucoup plus résistante à l'attaque carieuse. Ce phénomène est réversible et impose la poursuite quotidienne du traitement, à vie. La gouttière est réalisée dans un plastique souple et dépasse de 1 mm sur les gencives. Elle sert de support à un gel fluoré (Fluocaryl Bi Fluoré 2000 gel©, Sensigel©, Emoform gel ©) et doit être portée 5 à 10 min par jour (accord professionnel) ad vitam.

Recommandation 23 :

Il est recommandé d'effectuer un bilan dentaire (clinique et radiographie panoramique) pour tous les patients atteints de carcinome des VADS avant tout traitement (Grade C).

Il est recommandé d'effectuer des extractions dentaires le plus tôt possible avant un traitement par radiothérapie externe ou curiethérapique si elles sont nécessaires et de ne débiter le traitement qu'après cicatrisation et au minimum avec un délai de 2 semaines (Accord professionnel).

Il est recommandé de mettre en place une protection fluorée en cas de traitement par radiothérapie externe (Grade C).

Il est recommandé de demander une consultation de réhabilitation prothétique en pré-opératoire en cas de chirurgie intéressant le maxillaire (Accord professionnel).

Il est recommandé d'effectuer un bilan dentaire clinique et radiologique avant la mise en route d'une chimiothérapie en particulier si elle comporte un risque aplasiant (Accord professionnel).

6.7 Bilan d'opérabilité

6.7.1 Les objectifs et les modalités de la consultation d'anesthésie.

La consultation d'anesthésie a pour objectifs d'évaluer l'état clinique du patient, de l'informer des risques anesthésiques et de le préparer à la chirurgie. Elle permet également d'envisager l'intérêt du sevrage tabagique et éthylique, et le risque de syndrome de sevrage. La chirurgie carcinologique ORL est classée comme étant à risque intermédiaire (mortalité = 1 à 5 %), les patients ayant fréquemment un ou plusieurs facteurs de risque associés. Il s'agit par contre d'une chirurgie avec un retentissement hémodynamique modéré, dont la principale difficulté réside dans le contrôle des voies aériennes supérieures (VAS). L'évaluation cardiovasculaire repose sur le calcul du score de Lee [Lee, Marcantonio, Mangione et al., 1999, Circulation] (niveau de preuve 2) et l'estimation de la capacité fonctionnelle (un patient capable de monter 1 à 2 étages, est à faible risque coronarien et ne justifie en général pas d'évaluation complémentaire)[Comité des référentiels de la SFAR, 2009].

Les informations données au cours de la consultation au patient et à sa famille concernent :

- les risques liés à l'anesthésie,
- les modalités de la prise en charge des VAS : trachéotomie première sous anesthésie locale, intubation vigile sous fibroscopie, intubation trachéale sous anesthésie générale,
- le risque transfusionnel et le rapport risque/bénéfice de la transfusion sanguine sont expliqués aux patients,
- La poursuite du tabagisme [Kuri, Nakagawa, Tanaka et al., 2005, Anesthesiology; SFAR and SFP, 2006, Rev Pneumol Clin] (niveau de preuve 2) favorise les complications postopératoires, en particulier respiratoires. Un éthylylisme non sevré expose au syndrome de sevrage [Neyman, Gourin and Terris, 2005, Laryngoscope] et augmente la mortalité postopératoire [Gueret, Cosset, McGee et al., 2002, Ann Otol Rhinol Laryngol] (niveau de preuve 3).
- La gestion des traitements pris de façon chronique par le patient, en particulier les traitements par bêta-bloquant et statines sont poursuivis [Comité des référentiels de la SFAR, 2009] (niveau de preuve 2). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine et les antidiabétiques oraux seront arrêtés la veille. La gestion des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants est traitée dans un chapitre spécifique.
- L'annonce des suites postopératoires facilite leur prise en charge [Eadie and Doyle, 2005, J Rehabil Res Dev; Ramirez, Ferriol, Domenech et al., 2003, Otolaryngol Head Neck Surg] (niveau de preuve 3).

6.7.2 Bilan préopératoire avant une intervention pour un cancer des VADS

Selon les RFE de la SFAR sur les examens complémentaires pré-interventionnels [Comité des référentiels de la SFAR, 2012], pour les interventions à risque intermédiaire comme la chirurgie carcinologique ORL, les examens complémentaires pré-interventionnels sont prescrits en fonction du risque opératoire pour les patients ASA 1 ou 2, et en fonction des antécédents pour les patients ASA 3 ou 4. Le bilan à réaliser dépend du geste prévu, des antécédents,

de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Aucun test d'exploration de l'hémostase primaire ne présente de valeur prédictive du risque hémorragique.

Des recommandations pour la réalisation d'examens complémentaires cardiologique ont été récemment publiées [Comité des référentiels de la SFAR, 2011, Ann Fr Anesth Reanim]. Il n'est pas recommandé d'effectuer de manière systématique, quelle que soit la chirurgie, un examen de dépistage de la coronaropathie chez un patient asymptomatique (niveau de preuve 2). Un avis spécialisé doit être demandé si le score de Lee est supérieur à 2 et la capacité fonctionnelle du patient mauvaise (< 4 Met : patients incapables de marcher approximativement 2 km ou de monter d'une traite un à deux étages sans symptômes) [Comité des référentiels de la SFAR, 2011, Ann Fr Anesth Reanim].

Si un cliché thoracique n'est pas demandé de manière systématique en l'absence de point d'appel (niveau de preuve 1) [Comité des référentiels de la SFAR, 2012], le bilan d'extension comporte un scanner thoracique qui doit alors être vu.

La fréquence de l'anémie justifie la réalisation d'une numération globulaire. L'anémie préopératoire est un facteur de risque de récurrence locale et de diminution de la survie après interventions pour cancer des VADS). La détermination du groupe sanguin et la recherche d'agglutinines irrégulières dépendent du risque transfusionnel, et sont indiquées en cas de risque transfusionnel intermédiaire ou élevé (niveau de preuve 1) ; (Comité des référentiels de la SFAR, 2012).

Un bilan d'hémostase est indiqué en cas d'antécédents de troubles de l'hémostase, de traitement anticoagulant et/ou de signes évoquant un trouble de l'hémostase (niveau de preuve 1) [Comité des référentiels de la SFAR, 2012]. Un ionogramme sanguin associé à une créatinémie et une glycémie sont réalisés à la recherche d'une insuffisance rénale (niveau de preuve 2) et d'un diabète, inclus dans le score de Lee, et/ou de troubles hydro-électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie) dans un contexte de dénutrition ou de traitement par diurétiques.

Gestion du traitement par anticoagulants, ou antiagrégants plaquettaires

Les anticoagulants

L'arrêt des anti-vitamines K (AVK) est recommandé avant une intervention pour un cancer des VADS. Une valeur de 1,5 peut être retenue comme seuil d'INR en-dessous duquel il n'y a pas de majoration des complications hémorragiques péri opératoires.

Arrêt préopératoire des AVK et introduction des héparines à dose curative.

Un relai par héparine non fractionnée (HNF) ou de bas poids moléculaire (HBPM) à dose curative doit être entrepris chez les patients.

- Porteurs de prothèses valvulaires mécaniques cardiaques, en particulier mitrale,
- Présentant une arythmie par fibrillation auriculaire (AC/FA) avec antécédents d'accident vasculaire ischémique transitoire (AIT) ou constitué (AVC),
- Ayant un antécédent de maladie thrombo-embolique défini par un accident (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire) datant de moins de 3 mois, ou une maladie thrombo-embolique récidivante idiopathique (nombre d'épisodes ≥ 2 , au moins un accident sans facteur déclenchant).

Il est recommandé de mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention.

- Si l'INR est en zone thérapeutique, il est recommandé d'arrêter l'AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et de commencer l'héparine à dose curative 48

heures après la dernière prise de fluindione (Previscan®) ou de warfarine (Coumadine®) ou 24 heures après la dernière prise d'acénocoumarol (Sintrom®)

- Si l'INR n'est pas en zone thérapeutique, l'avis de l'équipe médico-chirurgicale doit être pris pour moduler les modalités du relais.

La réalisation d'un INR la veille de l'intervention est recommandée. Il est suggéré que les patients ayant un INR supérieur à 1,5 la veille de l'intervention bénéficient de l'administration de 5 mg de vitamine K per os. Dans ce cas, un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention.

Il est souhaitable que les interventions aient lieu le matin. L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé comme suit :

- HNF intraveineuse à la seringue électrique : arrêt 4 à 6 heures avant la chirurgie;
- HNF sous-cutanée : arrêt 8 à 12 heures avant la chirurgie;
- HBPM : dernière dose 24 heures avant l'intervention.

Les agents antiplaquettaires (AAP) Le risque hémorragique péri opératoire des AAP est variable selon la nature de l'acte chirurgical, il est considéré comme important lorsque les patients sont traités par thiéno-pyridines (clopidogrel, ticlopidine) en préopératoire. Si une anesthésie loco-régionale est envisagée, il semble préférable de réaliser un bloc du plexus cervical superficiel plutôt qu'un bloc du plexus cervical profond (avis d'experts).

Chez les patients ayant une pathologie cérébro-vasculaire ou coronaire, un traitement par AAP au long cours est recommandé [Albaladejo, Marret, Piriou et al., 2006, Br J Anaesth; Samama and SFAR, 2001 (niveau de preuve 1), et ne peut être arrêté en période péri-opératoire que lorsque le risque hémorragique spécifique à la chirurgie paraît nettement supérieur au risque cardiovasculaire lié à l'arrêt (en particulier au risque de syndrome coronaire aigu). Cependant, le risque exact lié à l'arrêt des AAP en période péri-opératoire chez des coronariens identifiés est mal connu.

En raison du risque de thrombose aiguë d'un stent coronaire, un double traitement par AAP doit être maintenu au moins 4 à 6 semaines après implantation d'une endoprothèse coronaire nue. Le risque de thrombose d'une endoprothèse coronaire pharmacoactive est majeur si sa mise en place est inférieure à 6 mois à 1 an, justifiant la poursuite d'un double traitement par AAP pendant cette période. Une discussion médico-chirurgicale est obligatoire pour guider la prise en charge et la gestion péri opératoire des AAP chez ce type de patients. La reprise postopératoire des AAP doit être la plus précoce possible.

Le risque cardiovasculaire lié à l'interruption d'un traitement par AAP pourrait être fonction de la durée de l'arrêt thérapeutique. Lorsque leur interruption est jugée indispensable, on doit tenir compte de leur mode d'action, ainsi que de leur durée d'action très différente entre eux (4 heures à 10 jours). Pour la ticlopidine et le clopidogrel, la durée de l'interruption est en pratique courante de 10 jours. La prise en compte de la régénération d'un taux de plaquettes efficaces de 50% est de pratique assez courante, sans que cette période n'ait été validée par des essais de niveau de preuve élevé. Les AAP pouvant être à l'origine d'une complication hémorragique précoce per- et postopératoire sont les thiéno-pyridines, et à un moindre degré, l'aspirine et les AINS. Il n'existe pas d'arguments pour leur substitution par des AINS ou des HBPM qui font courir un risque hémorragique péri opératoire non négligeable.

Modalités de contrôle des voies aériennes lors la PEC d'un cancer des VADS

Détection préopératoire

Les patients porteurs d'un cancer des VADS ou de séquelles thérapeutiques sont ceux qui posent les problèmes de prise en charge des voies aériennes les plus complexes et les plus fréquents (niveau 2) [Arne, Descoins, Fusciardi et al., 1998, Br J Anaesth]. Au delà des signes recommandés pour la détection de l'intubation difficile par la SFAR (grade A) [Langeron, Bourgain, Laccourreye et al., 2008, Ann Fr Anesth Reanim], il convient d'ajouter la recherche d'une radiothérapie cervicale et la palpation de la membrane intercrico-thyroïdienne. En effet, une irradiation cervicale antérieure est un facteur de risque de ventilation difficile au masque (Kheterpal, Martin, Shanks et al., 2009, Anesthesiology; niveau de preuve 1). La lecture des documents radiologiques et la concertation avec le chirurgien sont indispensables.

La recherche d'une obstruction des VAS est importante. L'existence de signes cliniques d'obstruction (dyspnée inspiratoire, réveil nocturne avec sensation d'étouffement, cornage) doit faire redouter une situation d'oxygénation difficile. Dans ce contexte un abord trachéal direct doit être recommandé (trachéotomie ou ventilation intercrico-thyroïdienne). La pratique d'une intubation sous fibroscope dans un contexte d'obstruction des VAS peut être périlleuse. La crico-thyrotomie fait l'objet de peu de publications dans ce contexte [Schuss and Runck, 2010, HNO(niveau de preuve 4)].

Les techniques à mettre en œuvre

L'existence d'une néoplasie des VADS est un facteur prédictif d'échec du masque laryngé (niveau de preuve 4) [Giraud, Bourgain, Marandas et al., 1997, Can J Anaesth] et du masque laryngé pour intubation (Fastrach®) (niveau de preuve 2) [Langeron, Semjen, Bourgain et al., 2001, Anesthesiology].

L'intubation sous fibroscopie est utile chez les patients qui ont une diminution de l'ouverture buccale ou une difficulté attendue d'exposition du plan glottique (tumeur de la base de langue par exemple) (niveau de preuve 1) [Langeron, Bourgain, Laccourreye et al., 2008, Ann Fr Anesth Reanim] est facilitée par la perfusion à objectif de concentration de propofol ou de rémifentanyl (niveau de preuve 2) [Lallo, Billard and Bourgain, 2009, Anesth Analg]. Pendant la procédure, la ventilation est améliorée par l'aide inspiratoire (niveau de preuve 4) [Bourgain, Billard and Cros, 2007, Br J Anaesth].

La ventilation intercrico-thyroïdienne est une technique utile dans ce contexte. Dans des mains expérimentées, le taux de complications, en particulier barotraumatique, est faible (niveau de preuve 2) [Bourgain, Desruennes, Fischler et al., 2001, Br J Anaesth]. Il est préférable d'utiliser un appareil de jet ventilation muni de sécurité sur l'élévation des pressions trachéales qui prévient les complications barotraumatiques graves voire vitales (niveau de preuve 3) [Cook and Alexander, 2008, Br J Anaesth]. La ventilation intercrico-thyroïdienne peut être utilisée en cas de défaillance respiratoire par obstruction des VAS par des utilisateurs expérimentés (niveau de preuve 4) [Bourgain, Desruennes and Julieron, 1996, Ann Fr Anesth Reanim].

Recommandation 24 :

Les recommandations de la SFAR concernant la prise en charge de l'intubation difficile s'appliquent aux patients atteints d'un cancer des VADS (Grade A).

Il est recommandé de palper la membrane intercricothyroïdienne, de rechercher une limitation de l'ouverture buccale et des antécédents de radiothérapie cervicale pour anticiper des difficultés d'intubation ou de ventilation au masque (Grade B).

Il est recommandé d'avoir à disposition un fibroscope pour toute procédure anesthésique dans les cancers des VADS (Accord professionnel).

L'utilisation des dispositifs supraglottiques doit être évitée (Grade B).

En cas d'utilisation de la ventilation trans-trachéale, la maîtrise de la technique doit être effective (grade B) et l'utilisation d'un appareil de jet-ventilation avec sécurité sur les pressions trachéales doit être préférée (Grade C).

Stratégie transfusionnelle des patients ayant un cancer des VADS

Détection préopératoire : les populations à risque transfusionnel et le seuil transfusionnel

L'anémie per et postopératoire est connue comme favorisant largement la survenue de complications péri-opératoires en chirurgie en général [Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F et al., 2004, Bull Acad Natl Med] et en chirurgie ORL en particulier (niveau de preuve 1) [Cavalot, Gervasio, Nazionale et al., 2000, Otolaryngol Head Neck Surg; Lee, Kim, Nam et al., 2011, Oral Oncol; Melis, McLoughlin, Dean et al., 2009, J Surg Res; Redaelli de Zinis, Ferrari, Tomenzoli et al., 1999, Head Neck].

La transfusion homologue est reconnue comme pouvant induire une immunomodulation. Les conséquences de cet effet immunodépresseur seraient une augmentation de l'incidence des infections postopératoires, du risque de récurrence de la maladie cancéreuse et une diminution du taux de survie (niveau de preuve 1) [BuSaba and Schaumberg, 2007, Laryngoscope; Chau, Harris and Seikaly, 2010, J Otolaryngol Head Neck Surg; Szakmany, Dodd, Dempsey et al., 2006, Br J Cancer].

La réduction du recours à la transfusion homologue et la prévention de l'anémie sont deux priorités.

La stratégie transfusionnelle s'appuie sur plusieurs principes (niveau de preuve 1) [AFSSAPS, 2003] :

- Le saignement total prévisible pour la chirurgie (cartographie du risque hémorragique par intervention et opérateur)
- La présence ou non d'une cardiopathie
- L'hémoglobinémie (ou l'hématocrite) pré-interventionnelle
- Le volume sanguin total du patient

Ces éléments permettent de déterminer les pertes tolérables sans transfusion (le volume de sang pouvant être perdu par le patient sans entraîner d'effets délétères). La perte sanguine autorisée par l'abaissement du seuil transfusionnel, est déterminée par la différence du volume érythrocytaire du patient entre l'entrée (J-1) et J+5.

On peut retenir comme seuil transfusionnel en per opératoire (accord professionnel, grade A) [AFSSAPS, 2003] :

- 7 g/dl en per opératoire pour les Patient ASA 1 et 2
- 8 à 9 g/dl en monitorant le segment ST chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires.
- 10g/dl en cas de pathologie coronaire évolutive ou d'insuffisance cardiaque avérée et chez les personnes ne tolérant pas cliniquement des taux inférieurs.

La transfusion est adaptée au débit du saignement observé, de façon à maintenir [Hb] > seuil.

En chirurgie carcinologique ORL, on peut distinguer trois types de population en fonction du risque transfusionnel [Krupp, Weinstein, Chalian et al., 2003, Arch Otolaryngol Head Neck Surg; Weber, 1995, Laryngoscope] :

- o Risque faible de transfusion (<15%) : stade tumoral $\leq T2$ et chirurgie sans lambeau et absence d'anémie pré-interventionnelle.
- o Risque intermédiaire de transfusion (15 à 25%) : stade tumoral $> T2$ et/ou chirurgie avec ou sans lambeau et/ou avec une anémie ou sans anémie pré interventionnelle.
- o Risque élevé de transfusion ($> 25\%$) : stade tumoral $\geq T3$ et chirurgie avec lambeau et présence d'une anémie pré-interventionnelle (niveau de preuve 1).

Les moyens à notre disposition et les bénéfices attendus selon la technique

En pré-opératoire

La correction de l'anémie par une nutrition adaptée et une supplémentation par fer IV est efficace avant une chirurgie oncologique (niveau de preuve 2) [Dangsuwan and Manchana, 2010, Gynecol Oncol].

L'EPO : son administration est controversée dans la chirurgie carcinologique des VADS [Bohlius, Schmidlin, Brillant et al., 2009, Lancet] car elle pourrait favoriser la récurrence cancéreuse [Azria, Zouhair, Serre et al., 2005, Bull Cancer]. Ces résultats ne sont pas consensuels ; si certains n'ont pas mis en évidence de différence de survie chez des patients en palliatif [Lonnroth, Svensson, Wang et al., 2008, Med Oncol] , d'autres ont montré un effet négatif de la présence de récepteurs tumoraux à l'EPO indépendamment de toute administration d'EPO [Rades, Golke, Schild et al., 2008, Int J Radiat Oncol Biol Phys] (niveau 2). L'action de l'EPO sur la croissance tumorale reste non élucidée et le suivi de la littérature est nécessaire [Sasaki, Kjellen, Mineta et al., 2009, Acta Oncol] (niveau de preuve 2). L'EPO majore le risque thromboembolique si l'on ne respecte pas les recommandations d'utilisation (niveau 2 de preuve) [Schipper and Henke, 2004, Laryngorhinootologie].

Conclusions

L'anémie per et postopératoire est connue comme favorisant la survenue de complications péri opératoires en particulier en chirurgie ORL.

En chirurgie carcinologique, il est recommandé de traiter l'anémie pré-opératoire par un apport nutritionnel adapté avec le plus souvent une supplémentation en fer (IV ou per os).

Il est recommandé de restreindre les indications des transfusions allogéniques dans la chirurgie des VADS en raison du risque de morbidité opératoire associé

Dans ce but il est recommandé de définir une stratégie transfusionnelle tenant compte de la valeur de l'hémoglobine, de la comorbidité du malade et du contexte chirurgical.

Une surveillance péri-opératoire de l'hémoglobine durant les cinq premiers jours est fortement recommandée.

Recommandation 25 :

Il est recommandé de rechercher une anémie et de la traiter en pré-opératoire par un apport nutritionnel adapté avec le plus souvent une supplémentation en fer (IV ou per os) (Grade B).

Il est recommandé de restreindre les indications des transfusions allogéniques dans la chirurgie des VADS en raison du risque de morbidité postopératoire associée (Grade A).

Dans ce but il est recommandé de définir une stratégie transfusionnelle tenant compte de la valeur de l'hémoglobine, de la comorbidité du malade et du contexte chirurgical (Grade C).

6.8 Examens nécessaires avant la chimiothérapie

Les principaux médicaments anticancéreux utilisés pour les carcinomes des VADS sont : Cisplatine ® ou Carboplatine®, Fluorouracile® (5FU), Taxotère®, Erbitux®.

Le Méthotrexate® ou l'Holoxan® peuvent également être utilisés en cas de rechute.

La connaissance de ces produits et de leurs effets secondaires, va orienter le bilan nécessaire avant le début du traitement.

PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

- ✓ Induction : la référence est le schéma TPF qui associe Taxotère® et Cisplatine à J1, plus une perfusion continue de 5FU pendant 120h
- ✓ En concomitance de l'irradiation : Cisplatine monothérapie, Cisplatine ou Carboplatine plus 5FU, Erbitux® monothérapie
- ✓ Palliatif : le nouveau standard est la triple association Cisplatine (ou Carboplatine) – 5FU – Erbitux®

6.8.1 Bilan pré chimiothérapie

6.8.1.1 Considérations générales

[Réf : H.A.S. – I.N.C.A. Guide – Affection Longue Durée : Cancer des Voies Aérodigestives Supérieures – Novembre 2009] (Avis d'experts)

Comme avant toute chimiothérapie, certains paramètres devront être revus soigneusement :

- ✓ L'état général du patient, mesuré par l'échelle de performance de l'OMS (ou par celle de Karnofsky). D'une façon générale, la chimiothérapie pourra être réalisée pour un P.S. (« Performance status ») coté à 0 ou 1, elle sera contre-indiquée en cas de P.S. à 3 ou plus. Pour les patients ayant un état général moyennement altéré (P.S. à 2), la décision se fera au cas par cas, en fonction des autres paramètres et du bénéfice attendu de la chimiothérapie.
- ✓ Etat de dépendance alcoolique

- ✓ Bilan nutritionnel
- ✓ Bilan hématologique par NFS + plaquettes.

6.8.1.2 Patients âgés

Pour les patients de plus de 70 ans, une évaluation onco-gériatrique pourra être proposée, d'autant que le bénéfice de la chimiothérapie pour ces patients apparaît beaucoup moins évident, du fait notamment des comorbidités et du risque accru de complications [Réf : Cesari M, Colloca G, Cerullo F, et al. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2011 (niveau de preuve 4); Lin LL, Hahn SM..Curr. Treat.Options Oncol. 2009. (niveau de preuve 4); Syrigos KN, Karachalios D, Karapanagiotou EM et al.Cancer Treat. Rev. 2009 (niveau de preuve 4); Bernardi D, Barzan L, Franchin G et al.Crit.Rev.Oncol.Hematol. 2005](niveau de preuve 4).

6.8.1.3 Examens spécifiques en fonction de la chimiothérapie utilisée

Ces examens seront demandés en fonction des toxicités connues et attendues des différents produits :

- ✓ Cisplatine [monographie Cisplatine] (niveau de preuve 1): outre la toxicité hématologique, ce produit a une toxicité rénale ; le bilan pré-thérapeutique devra donc comprendre une étude de la fonction rénale avec mesure de la créatininémie et de la clairance rénale par la formule de Cockcroft ou préférentiellement celle du MDRD. Il faudra également rechercher une neuropathie périphérique pré existante (alcoolique, diabétique...) et effectuer une surveillance neurologique clinique tout au long du traitement. De même, au vu de la toxicité auditive attendue, un audiogramme de référence doit être demandé. Enfin, l'hyperhydratation nécessaire avec le cisplatine, peut poser problème en cas de fonction cardiaque dégradée ; en cas d'insuffisance cardiaque connue ou suspectée, il est recommandé de demander l'avis d'un spécialiste.
- ✓ Carboplatine [monographie Carboplatine] (niveau de preuve 1): mêmes toxicités que le cisplatine, mais moins importantes (excepté la toxicité hématologique qui peut être majorée, notamment sur les plaquettes) ; la mesure de la clairance de la créatinine est néanmoins nécessaire pour la prescription (dose prescrite en AUC la plupart du temps).
- ✓ Fluorouracile [monographie Fluorouracile] (niveau de preuve 1): ce médicament a une toxicité hématologique, muqueuse, cutanée (syndrome main-pied) et cardiaque. Concernant ce dernier point, les troubles les plus fréquemment observés sont : troubles du rythme (en général, supra-ventriculaires), syndrome angineux voire infarctus, toxicité vasculaire périphérique [Labianca R, Beretta G, Clerici M et al : Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. Tumori. 1982 (niveau de preuve 4); Keefe DL, Roistacher N, Pierri MK..J. Clin.Pharmacol. 1993 (niveau de preuve 4)]. Il faudra donc se méfier chez les patients ayant des antécédents cardiaques et / ou vasculaires (type artérite), et ne pas hésiter à prendre l'avis d'un cardiologue en cas de doute. Un E.C.G. de référence est utile avant traitement par 5FU (pour comparaison ultérieure en cas de symptômes possiblement d'origine cardiaque). Le 5-FU est dégradé au niveau du foie avec un rôle essentiel de la DPD (dihydropyrimidinedeshydrogénase). Il est possible de rechercher un déficit en cette enzyme (analyse génotypique et phénotypique) [Yang CG, Ciccolini J, Blesius A et al. Cancer Chemother.Pharmacol. (2011) (niveau de preuve 4)] ; il est aussi possible, pour diminuer la toxicité de ce produit, d'effectuer un suivi pharmacocinétique [Fety R, Rolland F, Barberi-Heyob. Clin. Cancer Res. 1998; (niveau de preuve 2)].

- ✓ Taxotère® [monographie Taxotère](niveau de preuve 1): les toxicités attendues sont : une leuco-neutropénie, des réactions d'hypersensibilité que l'on prévient par une prémédication corticoïde, une alopecie, une toxicité unguéale, des œdèmes périphériques. La toxicité est nettement majorée en cas de bilan hépatique perturbé ; il est donc nécessaire de contrôler ce dernier avant chaque traitement pour adapter les doses voire annuler la cure si besoin [Fumoleau P. Am. J. Health Syst. Pharm. 1997 (niveau de preuve 1)].
- ✓ Erbitux® [monographie Erbitux] (niveau de preuve 1): cet anticorps est susceptible d'entraîner des réactions allergiques plus ou moins sévères, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. Il faut donc prémédiquer le patient avec un anti-H2 et un corticoïde, effectuer une surveillance attentive et disposer d'un charriot d'urgence à proximité (injection d'adrénaline en cas de choc). Des publications récentes pointent le rôle d'IgE préexistantes qui auraient un rôle essentiel dans la survenue de ces phénomènes allergiques et pourraient, à l'avenir, permettre de les prédire [Chung CH, Mirakhur B, Chan E et al. N. Engl. J. Med. 2008 (niveau de preuve 4) ; Pointreau Y, Commins SP, Calais G et al. J. Clin. Oncol. 2011 (niveau de preuve 4)]. Par ailleurs, le cetuximab entraîne fréquemment des réactions cutanées à type de rash pseudo-acnéiforme, et parfois de la diarrhée. Utilisé en concomitance de l'irradiation, il favorise également la survenue d'une radio-épidermite, parfois sévère.

Recommandation 26 :

Il est recommandé que l'indication d'une chimiothérapie soit posée en RCP (Accord professionnel).

Il est recommandé d'apprécier l'état général du patient et ses comorbidités (cardiaques, rénales, hépatiques, neurologiques..) avant la mise en route d'une chimiothérapie (Accord professionnel).

Il est recommandé de faire pratiquer une consultation d'oncogériatrie avant la mise en route d'une chimiothérapie chez le sujet âgé (Accord professionnel).

Il est recommandé d'effectuer une NFS-plaquettes et un bilan hépatique avant toute chimiothérapie (Grade A).

Il est recommandé d'effectuer un bilan rénal avec calcul de la clairance de la créatinine pour les chimiothérapies contenant du cisplatine ou du carboplatine (Grade A).

Il est recommandé d'effectuer un ECG avant l'utilisation de 5FU (Grade A).

Annexe 12
Annexe 13

6.9 Examens nécessaires pour la chirurgie reconstructrice.

La prise en charge des cancers des VADS fait très souvent appel à une chirurgie d'exérèse. L'utilisation de lambeaux libres éventuellement osseux, imposent un bilan de faisabilité anatomique basé sur l'analyse des tissus donateurs ainsi que le statut vasculaire receveur.

Une concertation entre les différentes équipes intervenantes est nécessaire.

La première étape est de rechercher au préalable les antécédents d'intervention ayant déjà utilisé des lambeaux, les cicatrices ou traumatismes sur les régions intéressées pour le prélèvement. Egalement, en cas de déficit moteur unilatéral, le prélèvement de lambeaux musculaires est parfois rendu difficile en homolatéral ou très délétère en controlatéral.

Les interventions et les irradiations de la sphère cervico-faciale sont également recherchées en raison de l'évaluation des possibilités d'anastomose [Yazar S. Microsurgery 2007 (niveau de preuve 4)]. Les cicatrices de cervicotomie et la recherche de la perméabilité de la jugulaire externe sont déjà une approche.

La palpation des pouls périphériques au niveau des membres est incontournable avant d'effectuer un prélèvement sur ces membres. Le test d'Allen est spécifique au prélèvement du lambeau anté-brachial. Le prélèvement est en général préféré du côté de la main non dominante. Il n'y a en général pas d'autre test clinique, mais le test d'Allen peut être répété en peropératoire avant clampage [Bhatt V, Green J, Grew N. J Craniomaxillofac Surg 2009 (niveau de preuve 4)], au moindre doute clinique un échodoppler devra être utilisé du fait des trajets aberrants de l'artère radiale [Martin-Granizo R, Gomez F, Sanchez- J Craniomaxillofac Surg 2002 (Niveau de preuve 4)]

Les examens complémentaires au niveau cervico-facial ne sont pas systématiques et ne sont motivés que par les arguments cliniques.

Pour l'exploration des troncs cervico-faciaux receveurs, l'angio-scanner permet d'optimiser la stratégie de branchement microchirurgicale [Cusano A, Fernandes R. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2010(niveau de preuve 4)] et permet également de vérifier l'existence de sténoses des troncs supra-aortiques.

L'écho-doppler est parfois utilisé mais fournit moins de renseignements anatomiques. Il est surtout utile pour un renseignement ponctuel et parfois en peropératoire pour guider la dissection.

L'utilisation d'examens complémentaires sur le site de prélèvement avant le choix du lambeau libre est motivée par quatre raisons principales :

- La confirmation de l'absence de variation anatomique du réseau vasculaire alimentant le lambeau [Holzle F, Ristow O, Rau A Br J Oral Maxillofac Surg 2011 (niveau de preuve 3)]. Et [Cusano A, Fernandes R. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2010 (niveau de preuve 3)].
- La vérification de la bonne perméabilité du réseau alimentant le lambeau [Holzle F, Ristow O, Rau A, Br J Oral Maxillofac Surg 2011(niveau de preuve 3)].
- La vérification de la persistance d'un réseau de suppléance alimentant la région en aval du prélèvement, ceci est en particulier important pour les lambeaux d'extrémités comme l'ante-brachial et le lambeau libre de fibula [Wales C], Morrison J, Drummond R, Br J Oral Maxillofac Surg 2010 (niveau de preuve 4)], pour lequel les variations anatomiques sont renforcées par le développement possible d'athéromatose [Lorenz RR, Esclamado R. Head Neck 2001 (niveau de preuve 3)], ce qui peut avoir des influences directes sur le choix du côté ou du type de lambeau [Kelly AM, Cronin P, Hussain HK, Am J Roentgenol 2007 (niveau de preuve 3)].
- La localisation des réseaux de perforantes permettant un gain de temps opératoire ainsi qu'une sécurité dans le dessin du lambeau et le repérage des perforantes. [Fukaya E, Saloner D, Leon P. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2010 (niveau de preuve 3) et Clemenza JW, Rogers S, Magennis P Ann R Coll Surg Engl 2000 (niveau de preuve 3)].

Le choix du type d'examen dépend des renseignements recherchés par le clinicien mais également des appareils disponibles. Les habitudes des équipes évoluent également en fonction des raffinements des techniques d'imagerie et de traitement de l'image.

6.9.1 Lambeau de Fibula

Concernant le lambeau libre de fibula, une artériographie était parfois demandée. La qualité de l'image était assombrie par la morbidité de cet examen et son coût de réalisation. [Smit JM, Klein S, Werker PM. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2010 (niveau de preuve 4)]. Le seul recours à l'échodoppler demeure restrictif et surtout dépend de la certitude d'avoir un opérateur entraîné [Masia J, Kosutic D, Cervelli D. J Reconstr Microsurg 2010 (niveau de preuve 3)], et de la véracité des renseignements [Smith RB, Thomas RD, Funk GF. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003(niveau de preuve 3)]. Les techniques d'angio-scanner se sont développées conjointement à l'angio-IRM, permettant d'obtenir l'ensemble des renseignements motivant la demande de ces examens. En particulier, la visualisation et la localisation des perforantes est désormais possible, tout comme avec les artériographies. La littérature est très riche sur l'imagerie pré-opératoire pour le lambeau libre de fibula. Ainsi une IRM 1.5T permet effectivement de visualiser l'origine et le début du trajet des perforantes cutanées du lambeau de fibula], tout comme l'angio-scanner : en fonction des habitudes des équipes [Ribuffo D, Atzeni M, Saba L,. Surg Radiol Anat 2010 (niveau de preuve 3)].

Pour le lambeau libre de fibula, l'examen clinique n'est pas suffisant, l'imagerie est incontournable, par le biais de l'angio-IRM ou de l'angio-Scanner.

6.9.2 Lambeau antéro-latéral de cuisse

Le lambeau antéro-latéral de cuisse tend à se développer de plus en plus pour les reconstructions de la cavité buccale, en raison des possibilités pré-opératoires de vérifier la position des perforantes, pouvant dans certains cas faire penser aux auteurs qu'il pourrait supplanter le lambeau anté-brachial [Lyons AJ.Int J Oral Maxillofac Surg 2006 Mar;35[3]:199-207(niveau de preuve 3)]. Dans ce registre, l'angio-scanner apparaît très intéressant [arvey PB, Selber JC, Madewell JE, Plast Reconstr Surg 2011 (niveau de preuve 2)] et Chiu WK, Lin WC, Chen SY, ANZ J Surg (niveau de preuve 3)], y compris dans la localisation des perforantes [Chen SY, Lin WC, Deng SC,. Eur J Surg Oncol 2010(niveau de preuve 3)].

6.9.3 Les lambeaux perforants de la paroi abdominale : DIEP [DeepInferiorEpigastricarteryPerforatorflap]

Habituellement utilisé dans les reconstructions mammaires, le DIEP peut s'utiliser dans les reconstructions de l'extrémité céphalique [Zhang B, Li DZ, Xu ZG, Oral Oncol 2009 (niveau de preuve 3)], en particulier avec le repérage des perforantes. L'angioscanner permet de répondre aux exigences évoquées en début de paragraphe [Fukaya E, Kuwatsuru R, Iimura H. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2011 (niveau de preuve 3)], assurant une diminution des durées opératoires [Uppal RS, Casaer B, Van LK, J Plast Reconstr Aesthet Surg 2009 (niveau de preuve 3)]. Pour autant, l'angio-IRM semble apporter entière satisfaction[Neil-Dwyer JG, Ludman CN, Schaverien M, J Plast Reconstr Aesthet Surg 2009 (niveau de preuve 3) et Newman TM, Vasile J, Levine JL, J Magn Reson Imaging 2010 (niveau de preuve 3)]. L'angio-scanner semble néanmoins un peu moins précis et nécessite parfois l'emploi d'un échodoppler pour finaliser le repérage [Bosc R, Hivelin M, Benjoar MD, Ann Chir Plast Esthet 2010 (niveau de preuve 3)]. L'angio-

scanner a l'avantage d'une réalisation rendu aisée par le nombre d'appareils disponibles, mais pose parfois le problème de l'allergie à l'iode ainsi que la problématique de la radioprotection [Rozen WM, Anavekar NS, Ashton MW. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2010 (Niveau de preuve 3)]. Cette remarque est valable dans toutes les situations. Enfin, certaines équipes estiment même que l'IRM sans injection de produit de contraste peut permettre de localiser efficacement les branches perforantes dans les DIEP, dépendant de l'analyse et du traitement d'image sur les stations à 1.5T [Masia J, Kosutic D, Cervelli D, J Reconstr Microsurg 2010 (niveau de preuve 3)].

Enfin, concernant les coûts, ils dépendent bien entendu des structures locales et des pays, mais l'utilisation d'une angio-IRM ne semble pas plus couteuse qu'un angioscanner [Smit JM, Klein S, Werker PM. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2010 niveau de preuve 4].

Finalement, le recours à l'imagerie pré-opératoire, en particulier pour les des lambeaux avec perforantes, apparait comme optimal, mettant plus facilement en avant l'angio-IRM pour toutes les raisons développées ci-avant [anatomie des perforantes, optimisation du temps opératoire].

Recommandation 27 :

Il est recommandé de vérifier les sites de prélèvement éventuels des lambeaux avant toute chirurgie de reconstruction en concertation avec l'ensemble des intervenants (Accord professionnel).

Il est recommandé en cas de difficulté attendue de vérifier les vaisseaux cervicaux avant la réalisation de lambeaux libres par angioscanner (Accord professionnel).

Il est recommandé d'effectuer un test d'Allen avant le prélèvement d'un lambeau antébrachial et au moindre doute d'effectuer un échodoppler (Accord professionnel).

Il est recommandé d'effectuer un angioscanner ou une angio IRM des membres inférieurs avant la réalisation d'un lambeau de fibula (Grade C).

7 Conclusion

La réalisation du bilan des cancers des VADS doit aborder le patient dans sa globalité :

- les caractéristiques de la tumeur, ce qui permettra d'en établir la classification TNM (cf annexe 14)
- Le contexte médico-psycho-social du patient.

Cette recommandation a pour but de faire le point sur les différents examens disponibles actuellement ou en cours d'évaluation, permettant de mieux cerner les patients atteints de carcinomes épidermoïdes des VADS. Les praticiens devront cependant toujours faire preuve de pragmatisme dans le souci du meilleur service rendu à leurs patients : si certains examens sont incontournables comme l'endoscopie, la biopsie ou l'imagerie cervicale et thoracique, d'autres devront être modulés en fonction de la localisation tumorale et du contexte du patient. Le praticien devra en outre avoir comme objectif permanent de raccourcir le plus possible les délais de prise en charge et ainsi savoir s'abstenir d'examen aux bénéfices incertains s'ils entraînent un retard significatif de mise en œuvre du traitement. Dans ce but il est nécessaire parallèlement à la réalisation du bilan de

mettre en place l'organisation du traitement sans attendre les conclusions de la RCP lorsque cela paraît possible.

Cette recommandation a aussi pour but de favoriser la concertation entre les différents intervenants participants à la prise en charge des patients. Elle est également une aide pour la mise en place d'organisations performantes, dans les « parcours patients » des différentes institutions, les prenant en charge, en se basant sur des données scientifiques.

Les données recueillies lors du bilan permettent de présenter le dossier en RCP et de proposer un traitement selon les référentiels régionaux validés. Le principe de pluridisciplinarité de ces réunions a été défini dans l'annexe 2 de la CIRCULAIRE N° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie reproduite en annexe dans cette recommandation. Elle définit l'application de la mesure 31 du plan cancer 1 ¹(www.plancancer.fr et www.institutnationalducancer.fr)

Enfin les propositions de la RCP devront être présentées au patient avec les éventuelles alternatives au cours d'une consultation d'annonce. Un plan personnalisé de soins sera établi en concertation avec le patient. Nous rappelons en annexe 16 les conditions de l'annonce telles qu'elles ont été définies par le guide HAS INCA de novembre 2009, destiné aux professionnels pour la prise en charge des cancers des VADS.

Parallèlement à l'annonce du diagnostic et des propositions thérapeutiques, il conviendra de mettre en place les soins de support nécessaires à la prise en charge du patient en fonction des différents éléments recensés par le bilan.

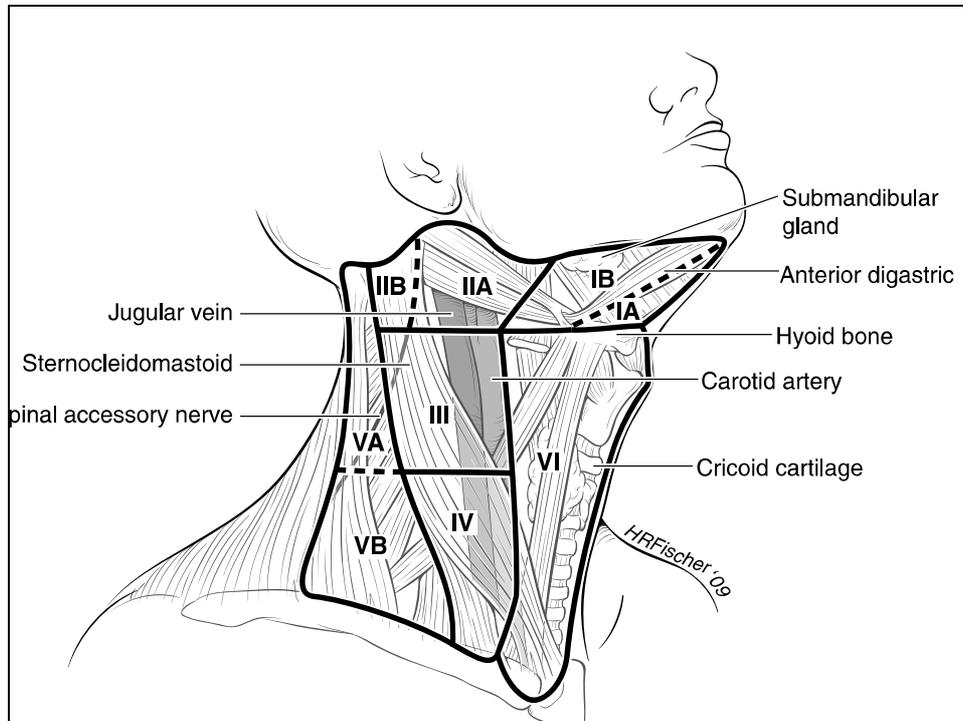
La mise en œuvre du traitement sera effectuée après consultation auprès des différents spécialistes concernés par la prise en charge proposée en RCP (oncologue médical, oncologue radiothérapeute, chirurgien...)

Annexe 14

Annexe 15

Annexe 16

Annexe 1



Niveaux ganglionnaires du cou selon la classification de Robbins *et coll.* (Robbins, Arch Otolaryngol Head Neck Surg-2008).

Annexe 2

Principales études ayant traité de l'autofluorescence en cancérologie ORL

Etude	Population étudiée	Déroulement de l'examen	Sensibilité, Spécificité AF / Lumière blanche
Malzahn (Malzahn et al, The Laryngoscope, 2002 niveau de preuve 2) Prospective	127 patients Avec 111 lésions précancéreuses ou cancéreuses laryngées suspectes	Microlaryngoscopie avec LB puis AF	Se. 97.3% / ? Sp. 83.8% / ?
Paczona (Paczona et al, Eur Arch Otolaryngol 2003, niveau de preuve 3) Prospective	48 patients avec signes ou symptômes suggérant un cancer des VADS. Dont 37 localisations laryngées	Endoscopie avec endoscopes rigides en LB puis AF	Se. 97.4% / ? Sp. 60% / ?
Zargi (Zargi et al, Eur Arch Otolaryngol 2000, niveau de preuve 2) Prospective	108 patients avec une pathologie laryngée dont 74 patients avaient des lésions suspectes après laryngoscopie indirecte	Microlaryngoscopie avec LB puis AF	Se. 86.9% / 71% Sp. 82.8% / 80.6%
Arens (Arens et al Eur Arch Otolaryngol 2004, niveau de preuve 2) Prospective	116 patients avec lésions précancéreuses ou cancéreuses laryngées suspectes	Laryngoscopie indirecte LB+AF (endoscope rigide à 70°) Puis microlaryngoscopie	Se. 90% / 84% Sp. 87% / 70%
Mostafa (Mostafa et al, Acta Otolaryngol 2007, niveau de preuve 3) Prospective	40 patients ayant des symptômes laryngés Dont 32 tumeurs malignes	Fibroscope flexible avec LB et AF Puis microlaryngoscopie	Se. 90.62% / 75%
Baletic (Baletic et al Eur Arch Otolaryngol 2004, niveau de preuve 3) Prospective	38 patients avec une symptomatologie laryngée Dont 8 tumeurs invasives	Bronchoscope LB et AF Puis microlaryngoscopie	Se. 92.1% / 73.68%

A – METHODOLOGIE d'Evaluation des techniques d'imagerie dans le bilan initial des carcinomes des VADS

A.1. Types d'étude

La méthode d'évaluation des techniques d'imagerie dans le bilan initial des carcinomes de VADS est fondée sur l'analyse critique des données identifiées dans la littérature scientifique et la consultation des recommandations et guides pratiques édités par les sociétés savantes et les organismes institutionnels français et étrangers.

A.2. Période de recherche

La recherche documentaire a porté sur la période du 01/01/2000 au 1/12/2011.

A.3. Bases de données consultées

Les sources suivantes ont été interrogées :

- Medline : Pub Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), of the Centre for Reviews and Dissemination (CRD). <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
- NIH: National Institutes of Health. <http://www.nih.gov/>
- Clearinghouse. <http://www.guideline.gov>
- NHS: National Health Service. <http://www.nhs.uk/>
- [American Head and Neck Society](http://www.headandneckcancer.org). <http://www.headandneckcancer.org>
- HAS : [Haute autorité de santé](http://www.has-sante.fr). <http://www.has-sante.fr>
- [NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology](http://www.nccn.org). <http://www.nccn.org>
- SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <http://www.sign.ac.uk>
- [Standards, Options : Recommandations en cancérologie](http://www.sor-cancer.fr). <http://www.sor-cancer.fr>

A.4. Equations de recherche (pub med):

A.4.1. Adénopathie cervicale sans porte d'entrée

- (((("Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh] AND Lymphatic Metastasis))) AND ("Tomography, Spiral Computed"[Mesh] OR ("Positron-Emission Tomography"[Mesh:noexp] OR ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh:noexp] OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging"[Mesh:noexp]) OR "Ultrasonography"[Mesh:noexp] OR ("Radiography"[Mesh:noexp] OR "Radiography, Panoramic"[Mesh:noexp]) OR ("Tomography, X-Ray Computed"[Mesh:noexp] OR "Spiral Cone-Beam Computed Tomography"[Mesh:noexp]) AND ("2001/12/07"[PDat] : "2011/12/04"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang])))
- (((("Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh] AND Lymphatic Metastasis))) AND ("Practice Guideline"[Publication Type] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[MeSH] OR "Consensus Development Conference, NIH"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Practice Guidelines as topic"[MeSH] OR "Guidelines as topic"[MeSH] OR "Consensus Development Conferences as topic"[MeSH] OR "Consensus Development Conferences, NIH as topic"[MeSH])
- (((("Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh] AND Lymphatic Metastasis))) AND ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta Analysis"[title] OR "Meta-Analysis

as topic"[MeSH] OR "Review Literature as topic"[MeSH]) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND "last 10 years"[PDat])

A.4.2. Carcinomes hypopharyngés et laryngés

- (("Pharyngeal Neoplasms"[Mesh])) AND (((("Tomography, Spiral Computed"[Mesh])) OR (("Positron-Emission Tomography"[Mesh:noexp]) OR ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh:noexp] OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging"[Mesh:noexp]) OR ("Ultrasonography"[Mesh:noexp]) OR ("Radiography"[Mesh:noexp] OR "Radiography, Panoramic"[Mesh:noexp]) OR ("Tomography, X-Ray Computed"[Mesh:noexp] OR "Spiral Cone-Beam Computed Tomography"[Mesh:noexp]) AND ("last 10 years"[PDat] AND (Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang]))) AND ("last 10 years"[PDat] AND (Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang])))
- (("Laryngeal Neoplasms"[Mesh])) AND (((("Tomography, Spiral Computed"[Mesh] OR ("Positron-Emission Tomography"[Mesh:noexp]) OR ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh:noexp] OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging"[Mesh:noexp]) OR ("Ultrasonography"[Mesh:noexp]) OR ("Radiography"[Mesh:noexp] OR "Radiography, Panoramic"[Mesh:noexp]) OR ("Tomography, X-Ray Computed"[Mesh:noexp] OR "Spiral Cone-Beam Computed Tomography"[Mesh:noexp]) AND ("last 10 years"[PDat] AND (Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang]))) AND ("last 10 years"[PDat] AND (Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang])))
- (("Pharyngeal Neoplasms"[Mesh])) AND ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta Analysis"[title] OR "Meta-Analysis as topic"[MeSH] OR "Review Literature as topic"[MeSH]) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND "last 10 years"[PDat])
- (("Pharyngeal Neoplasms"[Mesh])) AND ("Practice Guideline"[Publication Type] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[MeSH] OR "Consensus Development Conference, NIH"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Practice Guidelines as topic"[MeSH] OR "Guidelines as topic"[MeSH] OR "Consensus Development Conferences as topic"[MeSH] OR "Consensus Development Conferences, NIH as topic"[MeSH]) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang])) AND ("last 10 years"[PDat])
- (("Laryngeal Neoplasms"[Mesh])) AND ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta Analysis"[title] OR "Meta-Analysis as topic"[MeSH] OR "Review Literature as topic"[MeSH]) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND "last 10 years"[PDat])
- (("Laryngeal Neoplasms"[Mesh])) AND ("Practice Guideline"[Publication Type] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[MeSH] OR "Consensus Development Conference, NIH"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Practice Guidelines as topic"[MeSH] OR "Guidelines as topic"[MeSH] OR "Consensus Development Conferences as topic"[MeSH] OR "Consensus Development Conferences, NIH as topic"[MeSH]) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang])) AND "last 10 years"[PDat])

A.4.3. Carcinomes oropharyngés et de la cavité buccale

- (("Mouth Neoplasms"[Mesh])) AND ("Tomography, Spiral Computed"[Mesh] OR ("Positron-Emission Tomography"[Mesh:noexp] OR ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh:noexp] OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging"[Mesh:noexp]) OR "Ultrasonography"[Mesh:noexp] OR ("Radiography"[Mesh:noexp] OR "Radiography, Panoramic"[Mesh:noexp])) OR ("Tomography, X-Ray Computed"[Mesh:noexp] OR "Spiral Cone-Beam Computed Tomography"[Mesh:noexp]) AND ("2001/12/07"[PDat] : "2011/12/04"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang])))
- (("Mouth Neoplasms"[Mesh])) AND ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta Analysis"[title] OR "Meta-Analysis as topic"[MeSH] OR "Review Literature as topic"[MeSH])
- (("Mouth Neoplasms"[Mesh])) AND ("Practice Guideline"[Publication Type] OR "Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[MeSH] OR "Consensus Development Conference, NIH"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Practice Guidelines as topic"[MeSH] OR "Guidelines as topic"[MeSH] OR "Consensus Development Conferences as topic"[MeSH] OR "Consensus Development Conferences, NIH as topic"[MeSH]) Limits: Humans, English, French, German, published in the last 10 years
- (("Oropharyngeal Neoplasms"[Mesh])) AND ("Tomography, Spiral Computed"[Mesh] OR ("Positron-Emission Tomography"[Mesh:noexp] OR ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh:noexp] OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging"[Mesh:noexp]) OR "Ultrasonography"[Mesh:noexp] OR ("Radiography"[Mesh:noexp] OR "Radiography, Panoramic"[Mesh:noexp])) OR ("Tomography, X-Ray Computed"[Mesh:noexp] OR "Spiral Cone-Beam Computed Tomography"[Mesh:noexp]) AND ("2001/12/07"[PDat] : "2011/12/04"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang])))
- (("Oropharyngeal Neoplasms"[Mesh])) AND ("Practice Guideline"[Publication Type] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[MeSH] OR "Consensus Development Conference, NIH"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Practice Guidelines as topic"[MeSH] OR "Guidelines as topic"[MeSH] OR "Consensus Development Conferences as topic"[MeSH] OR "Consensus Development Conferences, NIH as topic"[MeSH]) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND "last 10 years"[PDat])
- (("Oropharyngeal Neoplasms"[Mesh])) AND ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta Analysis"[title] OR "Meta-Analysis as topic"[MeSH] OR "Review Literature as topic"[MeSH]) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]) AND "last 10 years"[PDat])

A.5. Critère de sélection des articles pour analyse

A.5.1. Carcinomes pharyngés et laryngés.

Les études présentées ont été retenues sur les critères suivants :

- Population adéquate étudiée (Cancers de la cavité buccale et/ou oropharyngés, Cancers laryngés et/ou hypopharyngés).
- Analyse de la valeur diagnostique d'une ou de plusieurs techniques d'imagerie dans le bilan initial (évaluation du volume ou de l'extension tumorale locale, recherche d'un envahissement mandibulaire, de l'atteinte ganglionnaire ou

recherche de métastase) ou le suivi post thérapeutique (recherche d'un reliquat ou d'une récurrence tumorale)

- Corrélation des données de l'imagerie à l'histologie ou à un suivi clinique suffisant.
- Existence de résultats statistiques (pourcentage de détection tumorale, sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative ou positive, pertinence diagnostique ou comparaison de courbes ROC).
- Les cas cliniques et les séries de faible effectif (< 10 patients) ont été exclus.

A.5.2. Adénopathies cervicale de primitif inconnu.

Les études ont été retenues sur les critères suivants :

- Seules les études concernant un mode de révélation cervicale des adénopathies ont été prises en compte.
- Pour être incluses dans l'étude, les publications devaient porter sur la valeur diagnostique d'une ou de plusieurs techniques d'imagerie dans la recherche d'une lésion tumorale primitive cliniquement inconnue et associée à une atteinte métastatique ganglionnaire cervicale.
- Cette valeur pouvait être appréciée sur des critères tels que le pourcentage de détection tumorale, la sensibilité, la spécificité, la précision, la valeur prédictive négative ou positive, la pertinence diagnostique ou la comparaison de courbe ROC.
- La nature histologique des métastases, la méthodologie du bilan clinique et para-clinique associée à l'imagerie devaient être précisées. Les études de cas et les séries de faibles effectifs ont été exclues.

Les revues de la littérature et les méta-analyses ont été retenues sur les critères suivants :

- Définition d'une thématique précise et expression des conclusions de la revue.
- Description de la méthodologie de recherche bibliographique, des critères de sélection des articles et des résultats de la recherche.
- Evaluation des biais et des limites de la recherche.

A.6 Méthode de tri des articles

- Une première sélection des articles s'est faite par lecture du titre et du résumé. Certains articles ont été écartés seulement à la lecture du titre, s'ils ne satisfaisaient pas les critères d'inclusion. Dans le doute, si le titre n'était pas suffisamment explicite, le résumé a été lu.
- Une deuxième sélection a été établie après lecture des résumés. Seuls les articles comportant des séries > à 10 patients ont été retenus en privilégiant les études prospectives et longitudinales et les cohortes les plus importantes.
- Les articles sélectionnés ont ensuite été lus en intégralité, et seuls ceux qui satisfaisaient les critères d'inclusion ont été gardés pour analyse et sont présentés ici.

B. SYNTHÈSE DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE dans l'évaluation des techniques d'imagerie dans le bilan initial des carcinomes des VADS

B.1. Oropharynx et cavité buccale (Bilan local)

(Se : sensibilité, Sp : spécificité, Ac accuracy VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative).

Auteurs Année Pays	Nature de l'étude	Technique Population Etude [Niveau de Preuves]	Conclusions
LAM P. et al. 2004 Hong Kong, Asie	Corrélation histologique et IRM dans le bilan local des carcinomes linguaux	IRM N=18 Prospective [NP3]	Il existait une corrélation significative entre les données histologiques et l'IRM (Pearson 0,9). Les performances globales étaient meilleures avec les séquences T1 Gadolinium (Ac 83%) et T2 (56%).
BOLZONI et al. 2004 Europe, Italie	Valeur diagnostique de l'IRM pour rechercher un envahissement mandibulaire dans le bilan des carcinomes oropharyngés.	IRM N=43 Prospective [NP3]	L'IRM présentait une haute valeur diagnostique dans la recherche d'un envahissement mandibulaire (Se 93%, Sp 93%, VPP 87,5% et VPN 96%)
DAMMANN et al. 2005 Europe,	Etude comparative de la TDM, de l'IRM et la TEP-FDG/TDM dans l'évaluation pré thérapeutique locale et ganglionnaire chez des patients présentant des carcinomes oraux et oropharyngés	TEP-FDG/TDM TDM, IRM N=79 Prospective [NP2]	Bilan d'extension local : TDM (Se 61% et Sp 100%), IRM (Se 92% et Sp 63%), PET (Se 87% et Sp 63%). Métastases ganglionnaires : TDM (Se 80% et Sp93%), IRM (Se 93% et Sp 95%), PET (Se 85% et Sp 98%). L'IRM était recommandée comme l'exploration de référence, elle était comme la TEP significativement plus sensible que la TDM et donnait des informations anatomiques optimales.
IMAZUMI et al. 2006 Asie, Japon	Etude comparative de l'apport de la TDM et de l'IRM dans la recherche d'un envahissement mandibulaire (n=51)	TDM, IRM N=51 Rétrospective [NP4]	Pas de différence significative de sensibilité (96 à 100%) mais la TDM présentait une spécificité significativement plus élevée que l'IRM pour détecter un envahissement cortical (88% versus 54%) ou une infiltration du canal mandibulaire (96% versus 70%).
VAN CANN et al. 2008 Europe, Pays Bas	Recherche par imagerie d'un envahissement osseux dans les carcinomes oro-pharyngés juxta mandibulaires : Détermination d'un algorithme diagnostique	TDM, IRM, RX panoramique SPECT N= 67 Prospective [NP3]	La recherche d'un envahissement mandibulaire se faisait en première intention par TDM (Se 58%, Sp 97%) ou IRM (Se 63%, Sp 100%) qui présentaient des performances supérieures à la Radio panoramique (Se 61.4% et Sp 60.9%). En cas de négativité, une imagerie SPECT pouvait être réalisée (Se 100%, Sp 57%)

<p>SEITZ el al. 2009 Europe, Allemagne</p>	<p>Apport de la TEP-TDM et de l'IRM dans la stadification tumorale (T et N) des carcinomes oraux et oropharyngés : comparaison aux résultats chirurgicaux.</p>	<p>TEP-TDM, IRM N= 66 Retrospective [NP4]</p>	<p>Pas de différence significative dans l'évaluation tumorale locale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TEP-TDM : Se 96.7%, Sp 60%, VPP 96.7%, VPN 60% - IRM : Se 100%, Sp 80%, VPP 98.3%, VPN 100% <p>Pas de différence significative pour détecter des métastases ganglionnaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TEP-TDM : Se 83.8%, Sp 73.9%, VPP 93.6%, VPN 50% - IRM : Se88.4%, Sp 75%, VPP 98.3%, VPN 60%
<p>GU H et al. 2010 Corée Asie</p>	<p>Valeur de la TDM, de l'IRM et de la TEP-TDM dans la recherche d'un envahissement mandibulaire</p>	<p>TDM, IRM, TEP-CT N=46 Rétrospectif [NP4]</p>	<p>Pas de différence significative entre les différentes modalités d'imagerie TDM (Se 41,7%, Sp 100%, Ac 84,8%)</p> <p>IRM (Se 58,3%, Sp 97,1%, Ac 87%)</p> <p>TEP-TDM (Se 58,3%, Sp 97,1%, Ac 87%)</p> <p>Performances améliorées par l'association des modalités : TDM+TEP+IRM (Se 83,3%, Sp 100%, Ac 95,7%)</p>
<p>Park JO et al. 2011 Corée, Asie</p>	<p>Valeur de l'IRM dans l'évaluation de l'extension tumorale profonde dans les carcinomes oropharyngés : corrélation histologique.</p>	<p>IRM N= 114 Rétrospective [NP4]</p>	<p>Il existait une forte corrélation (Pearson 0,94 p<0,001) entre les données histologiques et les séquences IRM T1 Gadolinium avec effacement du signal de la graisse pour les carcinomes linguaux.</p> <p>Pas de corrélation significative dans les localisations tonsillaires (Pearson 0,578)</p>

B.2. Hypopharynx et larynx (Bilan local)

(Se : sensibilité, Sp : spécificité, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative).

Auteurs Année Pays	Nature de l'étude	Technique Population Etude Niveau de preuves	Conclusions
DUFLO et al. 2002 Europe, France	Corrélation histologique entre Imagerie pré thérapeutique et pièce de laryngectomie.	IRM N= 19 Prospective [NP3]	13,7% de discordances étaient objectivées (FP 5.8% et FN 7.9%) : la majorité au niveau des muscles vocaux, de l'espace para glottique et du cartilage aryténoïde.
LELL et al. 2004 Europe, Allemagne	Valeur diagnostique de la TDM spiralée multi coupe dans le bilan local de tumeurs laryngées et hypo pharyngées	TDM N=40 Prospective [NP3]	La TDM spiralée multi-coupe permettait une analyse rapide et anatomiquement détaillée (reconstructions multi plan) des structures pharyngées et laryngées. La sensibilité de détection tumorale variait de 85 à 92% selon les régions anatomiques et l'emploi de manœuvres dynamiques (phonation, Valsalva).
DAISNE et al. 2004 Europe, Belgique	Détermination du volume tumoral : Comparaison de la TDM, l'IRM et la TEP-FDG/TDM	TDM, IRM FDG-PET N = 29 Prospective [NP3]	Les volumes tumoraux délimités par la TDM et l'IRM étaient significativement plus importants que ceux établis sur la TEP et la pièce opératoire. TDM, IRM et TEP surestimaient l'extension tumorale aux cartilages, à la thyroïde et à la sous glotte. L'extension superficielle latérale et à la sous glotte était sous estimée par l'imagerie.
ZBAREN et al. 2007 Europe Suisse	Corrélation imagerie et histologie dans le bilan local des récurrences tumorales laryngées	TDM n=42 Rétrospective [NP4]	Les extensions cranio caudales et chondrolatérales étaient sous estimées, correctement estimées par l'imagerie dans 24% et 52% des patients. Les performances de détection d'une atteinte cartilagineuse étaient: Thyroïde Se 48%, Sp 88% et Ac 64%.Cricoïde Se 47%, Sp 80%, Ac 67%.
BECKER et al. 2008 Europe, Suisse	Réévaluation des critères IRM d'extension tumorale aux cartilages laryngés	IRM n=121 Rétrospective [NP4]	Avec des critères sémiologiques précis, l'IRM permettait une évaluation de l'extension tumorale cartilagineuse avec une sensibilité globale de 92 % et une spécificité globale de 82%.
KIM et al 2008 Asie, Corée du sud	Corrélation histologique entre imagerie pré thérapeutique et pièce de laryngectomie.	TDM N=29 Prospective [NP3]	25% de discordances étaient objectivées (FP 21% et FN 4%) avec une surestimation de l'envahissement tumoral au niveau des muscles vocaux, de la région ary-épiglottique et du cartilage thyroïde.
CAGLI et al. 2009	Envahissement cartilagineux crico-aryténoïdien : corrélation clinique, TDM et histologique	TDM N=30	La condensation du cartilage crico-aryténoïdien était un signe peu sensible (65%) et peu

Asie, Turquie		Prospective [NP3]	spécifique (77,5%). La meilleure VPN (96,5%) était obtenue par l'association d'une TDM normale et d'une mobilité laryngée conservée.
GILBERT et al. Amérique 2010 USA	Apport des acquisitions TDM en respiration neutre, en apnée et en Valsalva dans l'analyse des carcinomes laryngés	TDM N=27 Rétrospective [NP4]	La pertinence diagnostique n'était pas significativement différente avec les manœuvres dynamiques. Elle était plus élevée dans les localisations glottiques mais abaissée dans les localisations sus glottiques.
BEITLER et al. 2010 Amérique, U.S.A.	Valeur diagnostique de la TDM : corrélation histologique chez des patients laryngectomisés	TDM N=107 Rétrospective [NP4]	Faible valeur diagnostique de la TDM pour prédire une diffusion tumorale extra laryngée ou cartilagineuse
LONNEUX et al. 2010 Europe, Belgique	Influence de la TEP-FDG/TDM dans le bilan et la prise en charge thérapeutique initiale : étude multicentrique	TEP-FDG/TDM TDM IRM N= 123 Prospective [NP2]	La réalisation d'une TEP-FDG/TDM en complément du bilan TDM ou IRM initial avait modifié de façon importante la prise en charge thérapeutique (indication et/ou choix thérapeutique) chez 20 patients (8,6%) en détectant des métastases et des lésions additionnelles (10 patients) ou en infirmant des métastases (10 patients).
LI B. et al. Amérique 2011 USA	Valeur de la TDM spiralée multi-détecteurs (MDCT) dans la recherche d'un envahissement cartilagineux	TDM N=61 Retrospective [NP4]	Les performance globale de la TDM dans la mise en évidence d'une atteinte du cartilage thyroïde étaient : Se 85%, Sp 75%, VPP63%, VPN 92%. La VPP chutait à 30% lorsque l'atteinte cartilagineuse n'était pas transfixiante. Pour 47% des patients le degré d'envahissement cartilagineux était surestimé par la TDM.

B.3. Extension ganglionnaire

(Se : sensibilité, Sp : spécificité, Ac accuracy VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative).

Auteurs Année Pays	Nature de l'étude	Technique Population Etude [Niveau de Preuves]	Conclusions
DAMMANN et al. 2005 Europe, Allemagne	Etude comparative de la TDM, de l'IRM et la TEP-FDG/TDM dans l'évaluation pré thérapeutique locale et ganglionnaire chez des patients présentant des carcinomes oraux et oropharyngés	TEP-FDG/TDM TDM, IRM N=79 Prospective [NP2]	Bilan d'extension local : TDM (Se 61% et Sp 100%), IRM (Se 92% et Sp 63%), PET (Se 87% et Sp 63%). Métastases ganglionnaires : TDM (Se 80% et Sp93%), IRM (Se 93% et Sp 95%), PET (Se 85% et Sp 98%). L'IRM était recommandée comme l'exploration de référence, elle était comme la TEP significativement plus sensible que la TDM et donnait des informations anatomiques optimales.
NG et al 2006 Asie, Chine	Valeur de la TEP-FDG/TDM, de la TDM et de l'IRM chez les patients présentant des carcinomes oraux et oropharyngés cliniquement NO.	TEP-FDG/TDM TDM, IRM N=134 Prospective [NP2]	La TEP-FDG/TDM était plus sensible que l'IRM et la TDM mais n'améliorait pas significativement la sensibilité (51% versus 31%) ni la spécificité (92%), même lorsque l'analyse des données était conjointe (Se 57% et Sp 96%). L'IRM et la TDM ne présentaient pas de différence significative de sensibilité (22% versus 20%) et de spécificité (97%).
SCHODER et al. 2006 Amérique, U.S.A	Valeur de la TEP-FDG/TDM chez des patients présentant des carcinomes oraux et classés N0 clinique et après TDM ou IRM.	TEP-TDM N= 31 Prospective [NP3]	La prévalence des métastases ganglionnaires était de 25% (8 patients). La TEP-TDM présentait une sensibilité de détection (67%) et une VPP (50%) trop faible pour se substituer à un curage ganglionnaire sélectif.
KIM et al. 2007 Asie, Corée du sud	Evaluer l'apport de la TEP-FDG/TDM dans le bilan pré thérapeutique des carcinomes oropharyngés	TEP-FDG/TDM N=32 Prospective [NP3]	Par rapport à la TDM ou à l'IRM, la TEP-FDG/TDM améliorait significativement la sensibilité de détection en particulier ganglionnaire (95% versus 78%) mais restait d'un apport limité en raison d'une spécificité non significativement différente (86% versus 87%).

DE BONDT et al. 2007 Europe, Belgique	Détection des métastases ganglionnaires dans les cancers ORL : Méta analyse comparant l'échographie, la ponction cytologique sous échographie, la TDM et l'IRM.	Méta Analyse 17 études N=1238 [NP2]	La valeur diagnostique de la ponction cytologique sous échographie (Se 80% et Sp 98%) est significativement supérieure à celle des autres modalités. Différence significative de la valeur diagnostique moyenne entre l'échographie (Se 87% et Sp 86%) et l'IRM (Se 81% et Sp 63%) mais pas de différence entre l'IRM et la TDM (Se 81% et Sp 76%).
KRABBE et al. 2008 Europe, Pays Bas	Valeur de la TEP-FDG/TDM chez les patients présentant des carcinomes oraux et oro pharyngés cliniquement N0 et M0.	TEP-FDG/TDM TDM et/ou IRM N=38 Rétrospective [NP4]	Malgré une meilleure spécificité (97% versus 70%) la TEP était d'un apport limité en complément de l'imagerie conventionnelle (TDM, IRM ou échographie) en raison d'une sensibilité similaire (50%).
KYZAS et al. 2008 Europe, Grèce	Place de la FDG TEP dans la détection des métastases ganglionnaires des carcinomes cervicaux faciaux	Méta Analyse 32 études N=1236 [NP2]	La FDG TEP présente une sensibilité (79%) et une spécificité (86%) supérieures à celle de la TDM et de l'IRM (Se75% et Sp79%) pour la détection des métastases ganglionnaires. Cette différence n'est pas significative et la sensibilité de la TEP chute chez les patients N0 clinique (50%).
NG et al. 2008 Chine, Asie	Recherche de lésions tumorales synchrones ou secondaires par TDM et TEP-FDG/TDM chez des patients porteurs de carcinomes oro ou hypopharyngés	TDM, TEP-FDG/TDM N= 160 Prospective [NP2]	27 patients (16,3%) avaient des lésions métastatiques (14 dont 8 pulmonaires et 3 ganglionnaires médiastinales) ou tumorales (13 dont 2 poumons et 8 œsophages. TEP : Se76,9%, Sp94%, VPP71,4% VPN 95,5% TDM : Se50%, Sp97,8% VPP81,3% VPN 91% TEP-TDM : Se80,8% Sp98,5% VPP91,3%, VPN 96,4%
SEITZ el al. 2009 Europe, Allemagne	Apport de la TEP-TDM et de l'IRM dans la stadification tumorale (T et N) des carcinomes oraux et oropharyngés : comparaison aux résultats chirurgicaux.	TEP-TDM, IRM N= 66 Retrospective [NP4]	Pas de différence significative dans l'évaluation tumorale locale : - TEP-TDM : Se 96.7%, Sp 60%, VPP 96.7%, VPN 60% - IRM : Se 100%, Sp 80%, VPP 98.3%, VPN 100% Pas de différence significative pour détecter des métastases ganglionnaires : - TEP-TDM : Se 83.8%, Sp 73.9%, VPP 93.6%, VPN 50% - IRM : Se88.4%, Sp 75%, VPP 98.3%, VPN 60%

<p>AL IBRAHEEM et al. 2009 Europe, Allemagne</p>	<p>Applications cliniques de la FDG TEP et de la TEP TDM en cancérologie cervico faciale</p>	<p>FDG TEP TEP TDM Revue de la littérature [NP4]</p>	<p>Malgré une bonne valeur diagnostique, parfois supérieure à la TDM et à l'IRM (cavité orale) la FDG TEP est peu utilisée pour le bilan local en raison de sa faible résolution anatomique.</p> <p>La TEP TDM a une meilleure sensibilité (87-90%) et spécificité (80-93%) que la TDM et l'IRM dans la détection des métastases ganglionnaires mais sa valeur diagnostique reste insuffisante dans les stades cliniques N0.</p> <p>La FDG TEP détecte des localisations secondaires ou primitives synchrones chez plus de 15% des patients.</p> <p>Sa valeur diagnostique de la FDG TEP augmente lorsqu'elle est couplée à la TDM.</p> <p>La FDG TEP est utile dans les stades locaux avancés (T3, T4, N2 et N3) car elle peut influencer la prise en charge thérapeutique.</p> <p>La sensibilité (83-100%) et la spécificité (78-95%) de la FDG TEP sont supérieures à celles de la TDM et de l'IRM pour rechercher un reliquat ou une récurrence tumorale après radio ou chimiothérapie. Les performances de la TEP sont optimales après un délai de 4 mois et lorsqu'elle est couplée à la TDM.</p>
<p>KIM SY et al. 2011</p>	<p>Valeur de la TEP-FDG/TDM dans la détection des métastases cervicales des carcinomes épidermoïdes ORL</p>	<p>PET-TDM, TDM, IRM N=114 Rétrospective [NP4]</p>	<p>La FDG TEP-TDM était significativement plus sensible et précise que la TDM ou l'IRM pour la détection des adénopathies homo latérales (Se 88% vs 70%, Ac 93% vs 89%) et chondro-latérale (Se 52% vs 36%, Ac 91% vs 90%).</p>

B.4. Recherche de primitif synchrone ou de localisations secondaires

(Se : sensibilité, Sp : spécificité, Ac accuracy VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative).

Auteurs Année Pays	Nature de l'étude	Technique Population Etude [Niveau de Preuves]	Conclusions
KRABBE et al. 2008 Europe, Pays Bas	Valeur de la TEP-FDG/TDM chez les patients présentant des carcinomes oraux et oro pharyngés cliniquement N0 et M0.	TEP-FDG/TDM TDM et/ou IRM N=38 Rétrospective [NP4]	Malgré une meilleure spécificité (97% versus 70%) la TEP était d'un apport limité en complément de l'imagerie conventionnelle (TDM, IRM ou échographie) en raison d'une sensibilité similaire (50%).
NG et al. 2008 Chine, Asie	Recherche de lésions tumorales synchrones ou secondaires par TDM et TEP-FDG/TDM chez des patients porteurs de carcinomes oro ou hypopharyngés	TDM, TEP-FDG/TDM N= 160 Prospective [NP2]	27 patients (16,3%) avaient des lésions métastatiques (14 dont 8 pulmonaires et 3 ganglionnaires médiastinales) ou tumorales (13 dont 2 poumons et 8 œsophages. TEP : Se76,9%, Sp94%, VPP71,4% VPN 95,5% TDM : Se50%, Sp97,8% VPP81,3% VPN 91% TEP-TDM : Se80,8% Sp98,5% VPP91,3%, VPN 96,4%
MCLEOD et al 2009 Europe, Angleterre	Place de la TDM thoracique dans le bilan des carcinomes oro-pharyngés	Etude rétrospective et Revue détaillée de la littérature 24 études N= 4257 [NP3]	La TDM présente de meilleures performances diagnostiques (Se 84% et Sp 93%) que la radiographie standard (Se 42% et Sp 98%) et la TEP (Se 96% et Sp77%) pour la détection des localisations secondaires ou d'une tumeur synchrone pulmonaire. La prévalence d'une TDM Thoracique positive est significativement plus élevée dans les stades III et IV, N2 ou N3 ganglionnaire et dans les situations de récurrence locale ou ganglionnaire.
AL IBRAHEEM et al. 2009 Europe, Allemagne	Applications cliniques de la FDG TEP et de la TEP TDM en oncologie cervico faciale	FDG TEP TEP TDM Revue de la littérature [NP4]	Malgré une bonne valeur diagnostique, parfois supérieure à la TDM et à l'IRM (cavité orale) la FDG TEP est peu utilisée pour le bilan local en raison de sa faible résolution anatomique. La TEP TDM a une meilleure sensibilité (87-90%) et spécificité (80-93%) que la TDM et l'IRM dans la détection des métastases ganglionnaires mais sa valeur diagnostique reste insuffisante dans les stades cliniques N0. La FDG TEP détecte des localisations secondaires ou primitives synchrones chez plus de 15% des patients.

			<p>La valeur diagnostique de la FDG TEP augmente lorsqu'elle est couplée à la TDM.</p> <p>La FDG TEP est utile dans les stades locaux avancés (T3, T4, N2 et N3) car elle peut influencer la prise en charge thérapeutique.</p> <p>La sensibilité (83-100%) et la spécificité (78-95%) de la FDG TEP sont supérieures à celles de la TDM et de l'IRM pour rechercher un reliquat ou une récurrence tumorale après radio ou radio chimiothérapie. Les performances de la TEP sont optimales après un délai de 4 mois et lorsqu'elle est couplée à la TDM.</p>
<p>LONNEUX et al. 2010 Europe, Belgique</p>	<p>Influence de la TEP-FDG/TDM dans le bilan et la prise en charge thérapeutique initiale : étude multicentrique</p>	<p>TEP-FDG/TDM TDM IRM N= 123 Prospective [NP2]</p>	<p>La réalisation d'une TEP-FDG/TDM en complément du bilan TDM ou IRM initial avait modifié de façon importante la prise en charge thérapeutique (indication et/ou choix thérapeutique) chez 20 patients (8,6%) en détectant des métastases et des lésions additionnelles (10 patients) ou en infirmant des métastases (10 patients).</p>
<p>HAERLE et al. 2011 Suisse, Europe</p>	<p>Valeur du TEP-TDM pour détecter des métastases chez les patients porteurs de carcinomes épidermoïdes ORL de stade élevé</p>	<p>TEP-TDM N=299 Rétrospective [NP4]</p>	<p>La TEP-TDM a mis en évidence des anomalies chez 43 patients, seuls 29 étaient porteurs de métastases (poumons 79%, os 12%, foie 4%).</p> <p>TEP-TDM : Se 96,7%, Sp 94,8%, VPP 67,4% et VPN 99,6%.</p>
<p>XU et al. 2011 Chine, Asie</p>	<p>Valeur de la TEP-FDG/TDM pour détecter des lésions tumorales secondaires ou primitives synchrones chez des patients porteurs de carcinome ORL.</p>	<p>Méta Analyse 12 articles N=1276 [NP2]</p>	<p>Les performances de la TEP-TDM pour les patients porteurs de localisations autres que nasopharyngées (54% de l'effectif) étaient bonnes :</p> <p>Se 88% et Sp 93,3%, DOR 91,05 et Q* index 0,926</p>

B.5. Adénopathie cervicale de primitif inconnu

Synthèse des études dans l'apport de la TEP
(NP : non précisé).

Références	Technique	Effectif	Primitif détecté	Faux positifs	Imagerie CT et/ou IRM	Nouvelles métastases	Modification thérapeutique
WONG (2003)	FDG-PET	17	5	3	0	1	9
RUSTHOVEN (2004) Méta analyse	FDG-PET	302	98	47	0	29	37
MILLER (2005)	FDG-PET	26	8	1	0	NP	NP
FREUDENBERG (2005)	FDG-PET/CT	21	12	0	5	NP	NP
GUTZEIT (2005)	FDG-PET/CT	18	11	6	4	NP	NP
PELOSI (2006)	FDG-PET/CT	18	8	1	0	NP	NP
FAKHRY (2006)	FDG-PET/CT	20	7	3	0	NP	3
NASSENSTEIN (2007)	FDG-PET/CT	39	11	NP	5	NP	NP
WARTSKI (2007)	FDG-PET/CT	38	13	4	0	3	23
SILVA (2007)	FDG-PET	25	3	6	0	10	NP
JOHANSEN (2008)	FDG-PET FDG-PET/CT	60	18	13	0	Oui	15
MILLER (2008)	FDG PET	31	9	NP	0	NP	NP
ROH (2009)	FDG-PET/CT	44	14	5	7	6	NP
PADOVANI (2009)	FDG-PET	13	7	2	3	NP	NP
VALTONEN (2009)	FDG-PET FDG-PET/CT	93	29	NP	14	NP	NP
SEVE (2007) Méta analyse	FDG-PET FDG-PET/CT	221	91	22	NP	37	42
AL IBRAHEEM Méta analyse (2009)	FDG-PET FDG-PET/CT	180	51	30	NP	NP	NP

Cumulative Illness Rating Scale

Cardiaque (cœur seulement)

Hypertension artérielle (la cotation est effectuée sur la sévérité, les organes touchés sont cotés séparément)

Vasculaire (sang, vaisseaux sanguins, moelle osseuse, rate, système lymphatique)

Respiratoire (poumons, bronches, trachée au-dessous du larynx)

ORL, Ophtalmologie

Tractus digestif supérieur (œsophage, estomac, duodénum, voies biliaires et pancréatiques, diabète exclu)

Tractus digestif inférieur (intestins)

Foie

Rein

Tractus urinaire et génital (uretères, vessie, urètre, prostate, gonades)

Téguments musculo-squelettiques (muscles, os, peau)

Neurologiques (cerveau, moelle épinière, sauf les démences)

Troubles psychiatriques et/ou du comportement (sont incluses les démences, la dépression, l'anxiété, l'agitation et les psychoses)

Chaque domaine est coté comme suit :

0 = Absent : pas de trouble

1 = Léger : n'affecte pas l'activité normale, le traitement peut ou peut ne pas être requis, excellent pronostic

2 = Modéré : trouble n'affectant pas l'activité normale, le traitement est requis, bon pronostic

3 = Sévère : trouble handicapant, le traitement est urgent, pronostic réservé

4 = Extrêmement sévère : menace la vie du patient, le traitement est urgent ou n'existe pas, pronostic grave

Annexe 6

Échelle de Kaplan-Feinstein

Comorbidités

Hypertension artérielle
Maladie cardiaque
Maladie cérébrale ou psychique
Maladie respiratoire
Maladie rénale
Maladie hépatique
Maladie gastro-intestinale
Cancer
Incapacité locomotrice (quelle que soit la cause)
Alcoolisme
Connectivite

Chaque item bénéficie d'un score de sévérité de 0 à 4

Annexe 7

Indice de Charlson

Comorbidités	Pondération
1^{er} groupe	
Infarctus du myocarde	
Insuffisance cardiaque congestive	
Maladie vasculaire périphérique	
Accident vasculaire cérébral (sauf hémiplégie)	1
Démence	
Maladie pulmonaire chronique	
Connectivite	
Ulcères oeso-gastro-duodénaux	
Diabète (sans complications)	
Maladie hépatique légère	
2^{ème} groupe	
Hémiplégie	
Maladie rénale modérée ou sévère	
Diabète avec atteinte d'organe cible	2
Tumeur	
Leucémie	
Lymphome, myélome multiple	
3^{ème} groupe	
Maladie hépatique modérée ou sévère	3
4^{ème} groupe	
Tumeur métastasée	4
SIDA	

Le score global est égal à la somme des pondérations

Une pondération en fonction de l'âge a secondairement été ajoutée à cet indice

Annexe 8

Index of Coexistent Diseases (ICED)

Diagnostics Maladie cardiaque organique Maladie cardiaque ischémique Trouble du rythme ou de la conduction Insuffisance cardiaque congestive Hypertension artérielle Accident vasculaire cérébral Maladie vasculaire périphérique Diabète Problèmes respiratoires Cancer Maladie hépato-biliaire Maladie rénale Arthrose Maladie gastro intestinale	Incapacités physiques Vasculaire périphérique Respiratoire Neurologique Statut mental Urinaire Fécal Alimentation Déplacements Transferts Vision Audition Langage
---	---

Score maximal des maladies coexistantes	Score maximal du statut physique	Score ICD
0	0	0
0	1	0
1	0	1
2	0	1
1	1	2
2	1	2
3ou+	0à2	3
0à4	2	3

Score des maladies :

0 :absence

1 : maladie asymptomatique ou légèrement symptomatique

2 : maladie légère à modérée symptomatique qui nécessite une intervention médicale

3 : maladie non contrôlée entraînant des manifestations modérées à sévère durant les soins

4 : maladie non contrôlée entraînant des manifestations sévères, nécessitant une intervention rapide avec un pronostic sévère

Incapacités physiques :

0 : pas d'incapacité

1 : incapacité légère a modérée (ex : utilisation d'une canne)

2 : incapacité sévère (ex : grabataire, aphasie)

Annexe 9

Adult Comorbidity Evaluation -27 (ACE27)

Comorbidités	pathologie
Système cardiovasculaire	Angine de poitrine Insuffisance cardiaque Arythmie Hypertension Maladie veineuse Artérite
Système respiratoire	BPCO
Système gastro intestinal	Hypertension portale Ulcère Pancréatite
Système rénal	Insuffisance rénale
Système endocrine	Diabète
Système nerveux	Démence Paralysie Affection neuro- musculaire
Psychiatrie	Dépression Affection psychotique
Rhumatologie	Connectivite
Système immunologique	Sida
Autres cancers	Tumeur solide et mélanome Leucémie et myélome lymphome
Dépendance	Alcool Drogues
Poids	Obésité

Chaque item est coté de la façon suivante

- 0 : pas de décompensation
- 1 : décompensation légère
- 2 : décompensation modérée
- 3 : décompensation sévère
- 9 : données inconnues

Annexe 10

Le Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA-SF®) d'après Nestlé Nutrition Services, ©Société des Produits Nestlé S.A., Vevey, Suisse, Trademark Owners, 1998.

Nom : _____ Prénom : _____ Sexe : _____ Date : _____
Âge : /_/_/ Poids : /_/_/ kg Taille : /_/_/_/ cm Hauteur du genou : /_/_/_/ cm

Dépistage (MNA- SF®)

- A. Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?
0 : anorexie sévère ;
1 : anorexie modérée ;
2 : pas d'anorexie
- B. Perte récente de poids (< 3 mois)
0 : perte > 3 kg ;
1 : ne sait pas ;
2 : perte de poids entre 1 et 3 kg ;
3 : pas de perte de poids
- C. Motricité
0 : du lit au fauteuil ;
1 : autonome à l'intérieur ;
2 : sort du domicile
- D. Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois ?
0 : oui ; 2 : non
- E. Problèmes neuropsychologiques
0 : démence ou dépression sévère ;
1 : démence ou dépression modérée ;
2 : pas de problème psychologique
- F. Index de masse corporelle (IMC) = poids/(taille)² en kg/m²
0 : IMC < 19 ;
1 : 19 ≤ IMC < 21 ;
2 : 21 ≤ IMC < 23 ;
3 : IMC ≥ 23
- Score de dépistage (sous-total maximum = 14 points)**
12 points ou plus : normal
11 points ou moins : possibilité de malnutrition
-

Annexe 11

Echelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale)

(Auteurs : A.S. Zigmond et R.P. Snaith. Traduction française : J.-P. Lépine)

Entourer votre réponse

A. Je me sens tendu ou énervé :

3. La plupart du temps
2. Souvent
1. De temps en temps
0. Jamais

D. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :

0. Oui, tout autant
1. Pas autant
2. Un peu seulement
3. Presque pas

A. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :

3. Oui, très nettement
2. Oui, mais ce n'est pas trop grave
1. Un peu, mais cela ne m'inquiète pas
0. Pas du tout

D. Je ris facilement et vois le bon côté des choses :

0. Autant que par le passé
1. Plus autant qu'avant
2. Vraiment moins qu'avant
3. Plus du tout

A. Je me fais du souci :

3. Très souvent
2. Assez souvent
1. Occasionnellement
0. Très occasionnellement

D. Je suis de bonne humeur :

3. Jamais
2. Rarement
1. Assez souvent
0. La plupart du temps

A. Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté :

0. Oui, quoi qu'il arrive
1. Oui, en général
2. Rarement
3. Jamais

D. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :

3. Presque toujours
2. Très souvent

1. Parfois
0. Jamais

A. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :

0. Jamais
1. Parfois
2. Assez souvent
3. Très souvent

D. Je ne m'intéresse plus à mon apparence :

3. Plus du tout
2. Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais
1. Il se peut que je n'y passe plus autant attention
0. J'y prête autant attention que par le passé

A. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :

3. Oui, c'est tout à fait le cas
2. Un peu
1. Pas tellement
0. Pas du tout

D. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses :

0. Autant qu'avant
1. un peu moins qu'avant
2. Bien moins qu'avant
3. Presque jamais

A. J'éprouve des sensations soudaines de panique :

3. Vraiment très souvent
2. Assez souvent
1. Pas très souvent
0. Jamais

D. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision :

0. Souvent
1. Parfois
2. Rarement
3. Très rarement

Total général :

Total anxiété :

Total dépression : ...

Sont considérées comme valeurs seuils pour chaque sous-échelle :

- 10 dans un objectif de spécificité
- 8 dans un objectif de sensibilité

Un score global de 19 ou plus traduit un épisode dépressif majeur.

Un score global de 13 correspond à des troubles de l'adaptation et aux dépressions mineures.

ECOG performance status :

0 : activité normale ; capable de travailler sans restriction

1 : activités physiques limitées mais capable d'assurer un travail léger ou sédentaire

2 : ambulatoire et autonome mais incapable de travailler ; debout plus de 50% des heures d'éveil

3 : partiellement autonome ; confiné au lit ou au fauteuil plus de 50% des heures d'éveil

4 : très altéré, non autonome ; en permanence au lit ou au fauteuil

5 : décédé

Annexe 13

Karnofsky performance status :

100% : aucun symptôme ; aucune limitation d'activité

90% : symptômes mineurs ; activité normale

80% : activité normale avec efforts ; symptômes modérés

70% : incapable d'une activité normale ; autonome

60% : assistance occasionnelle requise

50% : requière une assistance régulière

40% : altéré ; nécessite une assistante importante

30% : très altéré ; hospitalisation indiquée

20% : hospitalisation nécessaire ; nécessite des soins importants

10% : moribond

0% : décédé

Classification TNM des carcinomes des VADS

TNM (2009, 7^{ème} édition)

Classification appliquée aux carcinomes, y compris ceux des glandes salivaires accessoires

- **Lèvres et cavité buccale**

Tis Carcinome in situ

T1 $T \leq 2$ cm

T2 $2 \text{ cm} < T \leq 4$ cm

T3 $T > 4$ cm

T4a **Lèvres** : T franchissant l'os cortical, envahissant le nerf alvéolaire inférieur, le plancher buccal ou le revêtement cutané (nez ou menton).

Cavité buccale : T franchissant l'os cortical, envahissant les muscles profonds/extrinsèques de la langue, le sinus maxillaire, ou le revêtement cutané de la face.

T4b **Lèvres et cavité buccale** : T envahissant l'espace masticateur, les lames ptérygoïdes, ou la base du crâne, ou l'artère carotide interne.

- **Oropharynx**

T1 $T \leq 2$ cm dans sa plus grande dimension.

T2 $2\text{cm} < T \leq 4\text{cm}$ dans sa plus grande dimension.

T3 $T > 4\text{cm}$ dans sa plus grande dimension ou extension à la face linguale de l'épiglotte.

T4a T envahissant une ou plusieurs des structures suivantes : le larynx, les muscles profonds/extrinsèques de la langue, le ptérygoïde médian, le voile dur ou la mandibule.

T4b T envahissant une ou plusieurs des structures suivantes : le muscle ptérygoïde latéral, les lames ptérygoïdes, le nasopharynx latéral, la base du crâne, ou l'artère carotide interne.

Hypopharynx

T1 T limitée à un des sites de l'hypopharynx et/ou ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.

T2 T envahissant plus d'un site de l'hypopharynx, ou un site adjacent, ou mesurant $2\text{cm} < T \leq 4\text{cm}$ dans sa plus grande dimension, sans fixation de l'hémilarynx.

T3 $T > 4\text{cm}$ dans sa plus grande dimension ou avec fixation de l'hémilarynx ou extension à l'œsophage.

T4a T envahissant une ou plusieurs des structures suivantes : cartilage thyroïde ou cricoïde, os hyoïde, thyroïde, œsophage ou parties molles (graisse sous-cutanée, muscles pré-laryngés).

T4b T envahissant les fascias prévertébraux, l'artère carotide interne ou les structures médiastinales.

- **Larynx, région sus glottique**

T1 T limitée à un site anatomique avec mobilité normale des cordes vocales.

T2 T envahissant la muqueuse de plus d'un site anatomique, ou la glotte ou une région en dehors de la région sus glottique (par exemple, muqueuse de la base de langue, vallécule, paroi médiane du sinus piriforme) sans fixation du larynx.

T3 T limitée au larynx avec fixation d'une ou des cordes vocales, et/ou envahissant une ou plusieurs des structures suivantes : région rétro-cricoïdienne, espace pré-épiglottique, espace para-glottique, et/ou face interne du cartilage thyroïde.

T4a T franchissant le cartilage thyroïde et/ou envahissant les tissus au-delà du larynx (par exemple, trachée, tissus mous du cou incluant les muscles profonds/extrinsèques de la langue, muscles sous-hyoïdiens, thyroïde, œsophage).

T4b T envahissant l'espace prévertébral, l'artère carotide interne ou les structures médiastinales.

- **Larynx, région glottique**

T1 T limitée à une ou aux deux cordes vocales (pouvant intéresser la commissure antérieure ou postérieure) avec mobilité normale.

T1a : T limitée à une corde vocale.

T1b : T intéressant les deux cordes vocales.

T2 T étendue à la région sus-glottique ou sous-glottique, et/ou avec diminution de mobilité des cordes vocales.

T3 T limitée au larynx avec fixation des cordes vocales et/ou envahissant l'espace paraglottique et/ou la face interne du cartilage thyroïde.

T4a T franchissant la face externe du cartilage thyroïde et/ou étendue au delà du larynx (trachée, tissus mous du cou incluant les muscles profonds/extrinsèques de la langue, muscles sous-hyoïdiens, thyroïde, oesophage).

T4b T envahissant l'espace prévertébral, l'artère carotide interne ou les structures médiastinales.

- **Larynx, région sous-glottique**

T1 T limitée à la sous-glotte.

T2 T étendue à une ou aux deux cordes vocales avec mobilité normale ou diminuée.

T3 T limitée au larynx avec fixation d'une corde vocale.

T4a T envahissant le cartilage thyroïde ou cricoïde et/ou étendue au delà du larynx (trachée, tissus mous du cou incluant les muscles profonds/extrinsèques de la langue, muscles sous-hyoïdiens, thyroïde, oesophage).

T4b T envahissant l'espace prévertébral, l'artère carotide interne ou les structures médiastinales.

- **Ganglions lymphatiques régionaux**

Classification valable pour toutes les localisations :

NX pas d'évaluation

N0 pas de métastase

N1 1 seul ganglion homolatéral ≤ 3 cm

N2 N2a : 1 seul ganglion homolatéral > 3 et ≤ 6 cm

N2b : multiples ganglions homolatéraux ≤ 6 cm

N2c : ganglions bilatéraux et/ou controlatéraux ≤ 6 cm

N3 > 6 cm

Métastase à distance

MX pas d'évaluation

M0 pas de métastase à distance

M1 métastase à distance

Annexe 2 de la **CIRCULAIRE N° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005** relative à l'organisation des soins en cancérologie.

Principes généraux et modalités de fonctionnement des réunions de concertation pluridisciplinaire (mesure 31 du plan cancer)

Les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) sont aujourd'hui considérées non seulement comme le lieu de la discussion diagnostique et thérapeutique mais aussi comme un vecteur d'échanges de grande valeur pédagogique entre les professionnels, permettant également d'effectuer une analyse du bénéfice risque et de la qualité de vie pour le patient, dont il sera informé lors de la remise de son programme personnalisé de soins (PPS).

Plusieurs termes différents sont actuellement utilisés pour désigner les modalités de cette concertation. Ils recouvrent des réalités différentes : UCP, UCPS, RCP. **Le terme de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) doit désormais être retenu pour faire référence à ce concept de pluridisciplinarité lié à la décision thérapeutique.**

Principes de fonctionnement des RCP

- tous les dossiers des patients atteints de cancer doivent être enregistrés par le secrétariat de la RCP ;
- quelque soit le traitement initial envisagé, chirurgie, radiothérapie, ou chimiothérapie, les dossiers qui doivent être obligatoirement **discutés en RCP avant mise en route du traitement** sont ceux qui ne relèvent pas de référentiels validés et actualisés (standards) ou dont le réexamen s'impose chaque fois qu'il y a changement significatif d'orientation thérapeutique.

Les dossiers qui répondent à une procédure standard de prise en charge, ayant fait l'objet d'un accord pluridisciplinaire, traduite par un référentiel de pratique clinique validé et actualisé, peuvent, pour ne pas retarder l'acte thérapeutique, ne pas faire l'objet d'une discussion initiale en RCP; ces dossiers sont enregistrés ; les situations qui répondent à ce standard sont définies par le réseau régional de cancérologie.

En cas d'acte de radiologie interventionnelle à visée diagnostique ou de chirurgie réalisée en urgence, la discussion du dossier du patient en RCP pourra avoir lieu après l'intervention ; le dossier ne sera pas seulement enregistré après l'acte : il devra donner lieu à une réelle discussion en RCP.

- les soins de support sont intégrés dans l'organisation des RCP

Des procédures de contrôle, interne et externe, sont obligatoirement mises en place dans le cadre du 3C pour vérifier le respect de ce processus pour chaque patient ainsi que l'adéquation des dossiers discutés en RCP. Ce taux d'adéquation, et son évolution, constitueront un des indicateurs qualité du rapport d'activité demandé aux centres de coordination en cancérologie.

L'organisation des RCP doit prévoir :

1. des fiches pré-remplies pour gagner du temps (*cf. fiche expérimentée sur le dossier communiquant en cancérologie*)
2. une fréquence de réunions préétablie
3. un quorum de base pour chaque type d'organe, prévoyant au minimum 3 spécialités différentes dont un oncologue, un chirurgien et un radiologue.

Cancer des voies aérodigestives supérieures guide HAS INCA novembre 2009

L'annonce d'un cancer doit s'inscrire dans le cadre du dispositif d'annonce défini dans la circulaire n° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie et explicité dans les recommandations nationales pour la mise en oeuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé (INCa et Ligue nationale contre le cancer). Ce dispositif vise à offrir au patient dans cette situation difficile les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien.

Ce dispositif s'articule autour de quatre temps :

- un temps médical, sous forme d'une ou plusieurs consultations, comprenant l'annonce du diagnostic et de la proposition de stratégie thérapeutique définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cette proposition de traitement sera expliquée et proposée au patient, puis lui sera remise sous forme d'un programme personnalisé de soins (PPS) ;
- un temps d'accompagnement soignant qui vise, entre autres, à soutenir le patient, l'informer, repérer ses besoins, l'orienter vers des associations de patients ;
- l'accès à une équipe impliquée dans les soins de support ;
- Un temps d'articulation entre les équipes de soins impliquées (hospitalières et libérales).

L'enjeu, à travers la mise en place de ce dispositif, est de réussir un accompagnement approprié du patient et de ses proches afin de leur permettre d'assumer l'entrée dans la maladie.

L'enjeu pour les professionnels est de parvenir à un travail de liaison et de coordination entre les différents professionnels concernés. La mise en place de cette coordination doit être très précoce, en particulier pour l'annonce du diagnostic et lors de la demande d'exonération du ticket modérateur faite par le médecin traitant. En cas d'urgence, une procédure dérogatoire peut être mise en place. Le patient, qui est au centre du dispositif, doit pouvoir comprendre les articulations entre les professionnels et identifier son interlocuteur principal.

BIBLIOGRAPHIE

- AFSSAPS. 2003. Recommandations de bonnes pratiques. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives.
- Albaladejo P, Marret E, Piriou V, et al. 2006. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents, recommandations of a French Task Force. *Br J Anaesth* 97:580-2.
- Alho O, Hannula K, Luukkala A, et al. Differential prognostic impact of comorbidity in head and neck cancer *Head and neck* ; 2007, vol 29 n°10 p913,918.
- Al-Ibraheem A, Buck A, Krause BJ, et al. Clinical Applications of FDG PET and PET/CT in Head and Neck Cancer. *J Oncol.* 2009;2009:208725.
- Allison P, Franco E, Freine J. Predictors of professional diagnostic delays for upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral oncology*, vol 34, issue 2, march1998, 127-132.
- Almadori G, Paludetti G, Cerullo M, Ottaviani F, d'Alatri L. Marijuana smoking as a possible cause of tongue carcinoma in young patients. *J Laryngol Otolaryngol* 1990;104:896-9.
- American Head and Neck Society guidelines. <http://www.headandneckcancer.org>
- André K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. *Oral Oncol* 1995;31:301-9.
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24-35.
- Arens C, Dreyer T, Glanz H, Malzahn K. Indirect autofluorescence laryngoscopy in the diagnosis of laryngeal cancer and its precursor lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004;261(2):71-76.
- Arens C, Reussner D, Woenkhaus J, Leunig A, Betz CS, Glanz H. Indirect fluorescence laryngoscopy in the diagnosis of precancerous and cancerous laryngeal lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264(6):621-626.
- Arne J, Descoins P, Fusciardi J, et al. 1998. Preoperative assessment for difficult intubation in general and ENT surgery: predictive value of a clinical multivariate risk index. *Br J Anaesth* 80:140-6.
- Ash L, Teknos TN, Gandhi D, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: CT perfusion can help noninvasively predict intratumoral microvessel density. *Radiology* 2009;251:422-28.
- Azria D, Zouhair A, Serre A, et al. 2005. [Anemia in head and neck cancers]. *Bull Cancer* 92:445-51.
- Baatenburg de Jong RJ, Hermans JO, Molenaar J, Briaire JJ, le Cessie S. Prediction of survival in patients with head and neck cancer. *Head & Neck* 2001;23:718-24.
- Babin E, Sigston E, Hitier M, Dehesdin D, Marie JP, Choussy O. Quality of life in head and neck cancer patients: *Eur Archives Otolaryngol* 2008;265:265-70.
- Baletic N, Malicevic H, Petrovic Z, Marinkovic-Eric J, Peric A. Advantages and limitations of the autofluorescent diagnostics of the laryngeal cancer and precancerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267(6):925-931.
- Baletic N, Petrovic Z, Pendjer I, Malicevic H. Autofluorescent diagnostics in laryngeal pathology. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004;261(5):233-237.
- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. World Health Organization Classification of Tumours. IARC, Lyon 2005. 430 pages
- Becker M, Burkhardt K, Dulguerov P, et al. Imaging of the larynx and hypopharynx. *Eur J Radiol.* 2008 Jun;66(3):460-79.
- Becker M, Zbären P, Casselman JW, et al. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at MR imaging. *Radiology.* 2008 Nov;249(2):551-9.
- Beitler JJ, Muller S, Grist WJ, et al. Prognostic accuracy of computed tomography findings for patients with laryngeal cancer undergoing laryngectomy. *J Clin Oncol.* 2010 May 10;28(14):2318-22.

- Belot A, Grosclaude P, Bossard D, et al. Incidence et mortalité des cancers en France durant la période 1980-2005. *Rev Epidem Sante Publique*. 2008;56:159-75.
- Benninger MS, Enrique RR, et al. 1993. "Symptom-directed selective endoscopy and cost containment for evaluation of head and neck cancer." *Head Neck* 15(6):532-536.
- Bernardi D, Barzan L, Franchin G, Cinelli R, Balestreri L, Tirelli U, Vaccher E. Treatment of head and neck cancer in elderly patients: state of the art and guidelines. *Crit Rev OncolHematol*. 2005 Jan;53(1):71-80.Review.
- Berrak S, Chawla S, Kim S, et al. *Acad Radiol*. 2011 Oct;18(10):1225-32. Diffusion weighted imaging in predicting progression free survival in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck treated with induction chemotherapy.
- Bhatt V, Green J, Grew N. Dealing with aberrant vessels in radial forearm flaps - report of a case and review of literature. *J Craniomaxillofac Surg* 2009 Mar;37[2]:87-90.
- Biasevic MG, Antunes JL, Togni J, et al. Immediate impact of primary surgery on Health-Related quality of life of hospitalized Patients with oral and oropharyngeal Cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1343-1350.
- Birchall MA, Stafford ND, Walsh-Waring GP. Malignant neck lumps: a measured approach. *Ann R Coll Surg Engl*. 1991 Mar;73(2):91-5.
- Bisdas S, Rumboldt Z, Surlan-Popovic K, et al. Perfusion CT in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: long-term predictive value of baseline perfusion CT measurements. *AJNR. Am J Neuroradiol* 2010;31:576-81.
- Blons H, Laccourreye O, Laurent-Puig P. Altérations cellulaires et cancérogenèse ORL, marqueurs moléculaires et cibles thérapeutiques potentielles. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2003;120:152-60.
- Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:149-56.
- Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. 2009. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 373:1532-42.
- Boller D, Spieler P, Schoenegg R, Neuweiler J, Kradolfer D, Studer R, Grossenbacher R, Zuercher U, Meyenberger C, Borovicka J. 2009. Lugol chromoendoscopy combined with brush cytology in patients at risk for esophageal squamous cell carcinoma. *Surg. Endosc*.
- Bolzoni A, Cappiello J, Piazza C, et al. P.Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jul;130(7):837-43.
- Bonnes pratiques pour la prise en charge diététique des patients atteints de cancer des voies aerodigestives supérieures. Actualisation des sor de la fnclcc de mars 1999.
- Boruk M, Chernobilsky B, Rosenfeld RM, Har-El G. Age as a prognostic factor for complications of major head and neck surgery *Arch otolaryngol Head Neck Surg* 2005 Jul;131(7):605-9.
- Bosc R, Hivelin M, Benjoar MD, Pigneur F, Lantieri L. [Preoperative angiographic CT-scan for perforator flap transfer. Clinical applications in an emergency unit of reconstructive surgery: four clinical cases]. *Ann Chir Plast Esthet* 2010 Aug;55[4]:307-12.
- Bourgain JL, Billard V, Cros AM. 2007. Pressure support ventilation during fiberoptic intubation under propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 98:136-40.
- Bourgain JL, Desruennes E, Fischler M, et al. 2001. Transtracheal high frequency jet ventilation for endoscopic airway surgery: a multicentre study. *Br J Anaesth* 87:870-5.
- Bourgain JL, Desruennes E, Fischler M, Ravussin P. Transtracheal high frequency jet ventilation for endoscopic airway surgery: a multicentre study. *Br J Anaesth*. 2001 Dec;87 (6):870-5.
- Bourgain JL, Desruennes E, Julieron M. 1996. Ventilation transtrachéale dans les dyspnées laryngées d'origine néoplasique. *Ann Fr Anesth Reanim* 15:266-70.
- Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C, et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the use of positron emission tomography with 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDP-PET scanning) in oncology 2002. *Br J Cancer*. 2003;89S:84-91.

- Brennan MT, Woo SB, Lockhart PB. Dental treatment planning and management in the patient who has cancer. *Dent Clin North Am* 2008; 52: 19-37, vii.
- Brintzenhofe-Szoc KM, Levin TT, Li Y, Kissane DW, Zabora JR. Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. *Psychosomatics* 2009;50(4):383-91.
- British Association of otolaryngologists –head and neck surgeons. Effective Head and Neck Cancer Management. Third Consensus Document London BAO-NHS, 2002.
- Brocklehurst P, Kujan O, Glenny AM, Oliver R, Sloan P, Ogden G, Shepherd S. 2010. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD004150.
- Brouha X, Op de Coul B, Terhaard C, Hordijk G. Does waiting time for radiotherapy effect local control of T1N0M0 glottic laryngeal carcinoma? *Clin. Otolaryngol.* 2000;25,215-218.
- Brouha X, Tromp D, Koole R, Hordijk G, Winnubst J, de Leeuw J. Professional delay in head and neck cancer patients : analysis of the diagnostic pathway *Oral Oncology* 2007;43,551-556.
- BuSaba NY, Schaumberg DA. 2007. Predictors of prolonged length of stay after major elective head and neck surgery. *Laryngoscope* 117:1756-63.
- Buzby GP, Knox LS, Crosby LO, et al. Study protocol: a randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients. *Am J Clin Nutr* 1988;47:366-81.
- Canarelli T, Cadet-Tairou A, Palle C. Indicateurs de la morbidité et de la mortalité liées à l'alcool en France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2006 ; N° 34-35, pp 252-5.
- Cancela-Rodriguez P, Cerero-Lapiedra R, Esparza-Gomez G, Llamas-Martinez S, and Warnakulasuriya S. 2011. The use of toluidine blue in the detection of pre-malignant and malignant oral lesions. *J. Oral Pathol. Med.* 40,300-304.
- Cancer des voies aérodigestives supérieures. Guide HAS INCA novembre 2009.
- Cao Y, Popovtzer A, Li D, et al. Early prediction of outcome in advanced head and-neck cancer based on tumor blood volume alterations during therapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1287-90.
- Carriot F, Sasco AJ. Cannabis and cancer. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000;48:473-83.
- Caudell J, Locher J, Bonner J. Diagnosis to treatment interval and control of locoregionally advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol head neck surg* 2011 137/:282-285.
- Cavalot AL, Gervasio CF, Nazionale G, et al. 2000. Pharyngocutaneous fistula as a complication of total laryngectomy: review of the literature and analysis of case records. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123:587-92.
- Cesari M, Colloca G, Cerullo F, Ferrini A, Testa AC, Foti E, Ciaburri M, Scambia G, Bernabei R, Gambassi G. Onco-geriatric approach for the management of older patients with cancer. *J Am Med Dir Assoc.* 2011 Feb;12(2):153-9. Epub 2010 Oct 8.
- Chambrier C, Sztark F. 2011. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte. *Ann Fr Anesth Reanim* 30:381-9.
- Chang DT, Sandow PR, Morris CG, Hollander R, Scarborough L, Amdur RJ, Mendenhall WM. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head Neck.* 2007 Jun;29(6):528-36.
- Chao KS, Bosch WR, Mutic S, et al. A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001.15;49:1171-1182.
- Chau JK, Harris JR, Seikaly HR. 2010. Transfusion as a predictor of recurrence and survival in head and neck cancer surgery patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 39:516-22.
- Chaux-Bodard AG, Gourmet R, Montbarbon X, Bodard S, Breton P. [Postradiation dental extractions]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2004 Nov;105(5):269-73.

- Chen AM, Jennelle RL, Grady V, et al. Prospective study of psychosocial distress among patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jan 1; 73(1):187-93.
- Chen SY, Lin WC, Deng SC, Chang SC, Fu JP, Dai NT, et al. Assessment of the perforators of anterolateral thigh flaps using 64-section multidetector computed tomographic angiography in head and neck cancer reconstruction. *Eur J Surg Oncol* 2010 Oct;36[10]:1004-11.
- Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop W. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature *Radiotherapy and Oncology* 87;2008;3-16.
- Cheng L, Sturgis EM, Eicher SA, Char D, Spitz MR, Wei Q. Glutathione-S-transferase polymorphisms and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Cancer* 1999;84:220-4.
- Chevalier D, Fayoux P, Piquet JJ. Le bilan endoscopique des cancers glottiques. *Ann. Otolaryngol. ChirCervicofac (Paris)* 1997:197-8.
- Chiu WK, Lin WC, Chen SY, Tzeng WD, Liu SC, Lee TP, et al. Computed tomography angiography imaging for the chimeric anterolateral thigh flap in reconstruction of full thickness buccal defect. *ANZ J Surg* 2011 Mar;81[3]:142-7.
- Chow TL, Lee DTY, Choi CY, Chan TT, Lam SH. Prediction of simultaneous esophageal lesions in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Surg* 2009;135:882-5.
- Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, Murphy BA, Satinover SM, Hosen J, Mauro D, Slebos RJ, Zhou Q, Gold D, Hatley T, Hicklin DJ, Platts-Mills TA. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1, 3-galactose. *N Engl J Med*. 2008 Mar 13;358(11):1109-17.
- CIRCULAIRE N° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie.
- Clemenza JW, Rogers S, Magennis P. Pre-operative evaluation of the lower extremity prior to microvascular free fibula flap harvest. *Ann R Coll Surg Engl* 2000 Mar;82[2]:122-7.
- Cobben DC, van der Laan BF, Maas B, et al. 18F-FLT PET for visualization of laryngeal cancer: comparison with 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2004;45:226-231.
- Coindre JM, Sigaux F, Delsol G. Tumorothèques à visée sanitaire : définition, intérêts et recommandations. *Bull Cancer* 2006;93:S213-20.
- Comité des référentiels de la SFAR. 2009. Recommandations formalisées d'experts : gestion périopératoire des traitements chroniques et dispositifs médicaux.
- Comité des référentiels de la SFAR. 2011. Prise en charge du coronarien opéré en chirurgie non cardiaque. *Ann Fr Anesth Reanim* 30:e5-29.
- Comité des référentiels de la SFAR. 2012. Recommandations formalisées d'experts : examens complémentaires pré-interventionnels.
- Cook TM, Alexander R. 2008. Major complications during anaesthesia for elective laryngeal surgery in the UK: a national survey of the use of high-pressure source ventilation. *Br J Anaesth* 101:266-72.
- Cusano A, Fernandes R. Technology in microvascular surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2010 Feb;22[1]:73-90.
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, and al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-1956.
- DAHANCA.dk [Internet]. Aarhus C: Danish Head and Neck Cancer Group [updated 2010 Dec 29]. Available from:http://www.dahanca.dk/get_media_file.php?mediaid=245 .
- Daisne JF, Duprez T, Weynand B, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology*. 2004 Oct;233(11):93-100.

- Dammann F, Horger M, Mueller-Berg M, et al. Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET. *AJR Am JRoentgenol.* 2005 Apr;184(4):1326-31.
- Dangsuan P, Manchana T. 2010. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol* 116:522-5.
- Datema FR, Ferrier MB, Van der Schroeff MP, et al. Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients *Head neck* 2010;32(6):728-36.
- Davidson J, Gilbert R, et al. 2000. "The role of panendoscopy in the management of mucosal head and neck malignancy-a prospective evaluation." *Head Neck* 22(5):449-454;discussion 454-445.
- Dawsey SM, Fleischer DE, Wang GQ, Zhou B, Kidwell JA, Lu N, Lewin KJ, Roth MJ, TioTL, Taylor PR. 1998. Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization of squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus in Linxian, China. *Cancer* 83,220-231.
- De Boer MF, McKormick LK, Pryun JFA, et al. Physical and psychosocial correlates of head and neck cancer: a review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:427-36.
- De Boer MF, Pruyn JF, Van den Borne B, et al. Rehabilitation outcomes of long term survivors treated for head and neck cancer. *Head Neck* 1995;17:503-15.
- De Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol.* 2007 Nov;64(2):266-72.
- Delank W, Khanavkar B, Nakhosteen JA, Stoll W. A pilot study of autofluorescent endoscopy for the in vivo detection of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2000;110(3 Pt 1):368-373.
- Deneuve S, Tan HK, Eghiaian A, Temam S. Management and outcome of head and neck squamous cell carcinoma in obese Oral *Oncol*,2011 Jul;47(7):631-5.
- Department of Health, The NHS cancer plan : a plan for investment, a plan for reform; London/ DH September 2000.
- Dequanter D, Shala M, Paulus P, et al Should older head and neck patients be treated differently ? *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* vol 128, issue4 , September 2011, Pages 165-168.
- Dhooge I, de Vos M, Van Cauwenberge P. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer :results of a prospective study and future perspectives *Laryngoscope* 1998;108:250-255.
- Diagnosis and management of head and neck cancer. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006. <http://www.sign.ac.uk>
- Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male. British doctors. *Br Med J* 1976;152:1525-36.
- Dubrulle F, Souillard R, Chevalier D, et al. Imaging of tumors of the larynx and hypopharynx. *J Radiol.* 2008 Jul-Aug;89:998-1012.
- Dubuc J, Legoux JL, Winnock M, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 french endoscopy centers. *Endoscopy* 2006;38:690-5.
- Dubuc J, Legoux JL, Winnock M, Seyrig JA, Barbier JP, Barrioz T, Laugier R, Boulay G, Grasset D, Sautereau D, Grigoresco D, Butel J, Scoazec JY, and Ponchon T. 2006. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 French endoscopy centers. *Endoscopy* 38,690-695.
- Duflo S, Chrestian M, Guelfucci B, et al. Comparison of magnetic resonance imaging with histopathological correlation in laryngeal carcinomas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2002;119(3):131-7.
- Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. Hypopharyngeal cancer. Amsterdam, The Netherlands: Association of comprehensive cancer centres; 2007 Janv 9. 209p. <http://www.guidelines.gov>
- Dylewski C, Prchal J. Oral "hairy"leukoplakia; a due to HIV-I exposure. *CMAJ* 1987;136:729-30.
- Eadie TL, Doyle PC. 2005. Quality of life in male tracheoesophageal (TE) speakers. *J Rehabil Res Dev* 42:115-24.

- Ebrahimi A, et al. Lymph node ratio as an independent prognostic factor in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2011 Sep;33(9):1245-51.
- El Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, Sonnenberg A. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2013-8.
- Epstein JB, Gorsky M, Lonky S, Silverman S Jr, Epstein JD, and Bride M. 2006. The efficacy of oral lumenoscopy (ViziLite) in visualizing oral mucosal lesions. *Spec. Care Dentist*. 26,171-174.
- Epstein JB, Scully C, and Spinelli J. 1992. Toluidine blue and Lugol's iodine application in the assessment of oral malignant disease and lesions at risk of malignancy. *J. Oral Pathol. Med*. 21,160-163.
- Ernoux NeufCoeur P, Arafa M, Delvenne P, Saussez S. Implication des papilloma virus humains dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures. *Bull Cancer* 2009;9:1-10.
- Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M et al. Prognostic impact of hypoxia imaging with 18F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. *J Nucl Med*. 2005;46:253-260.
- Evaluatie knelpunten in de zorg voor de hoofd hals oncologische patient. NWHHT. Utrecht: Secretariaat NWHHT, postbus 1374, 3430 BJ Nieuwegein, 2004.
- Evaluation de la dénutrition protéino-énergétique des patients hospitalisés : ANES 2003.
- Faberow NL, Ganzler S, Cutter N, et al. An eight-year survey of hospital suicides. *Life-Threatening Behavior* 1971;1:184-201.
- Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2006;24:2606-11.
- Fakhry C, Westra WH, Li S, and al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(4):261-9.
- Fakhry N, Jacob T, Paris J, et al. Contribution of 18-F-FDG PET for detection of head and neck carcinomas with an unknown primary tumor. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 2006 Feb; 123(1):17-25.
- Felekis D, Eleftheriadou A, Papadakos G, Bosinakou I. et al. Effect of Perioperative Immuno-Enhanced Enteral Nutrition on Inflammatory Response, Nutritional Status, and Outcomes in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Major Surgery. *Nutrition and Cancer* 2010.
- Ferrier MO, Spuessen EB, Le Cessie S, et al. Comorbidity as a major risk factor for mortality and complications in head and neck surgery *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:27-32.
- Ferry M, Alix E, Brocker P, Constans T, Lesourd B, Mischlich D, et al. *Nutrition de la personne âgée*. Paris: Masson;2002.
- Fety R, Rolland F, Barberi-Heyob M, et al. Clinical impact of pharmacokinetically-guided dose adaptation of 5-fluorouracil: results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas. *Clin Cancer Res* 1998; 4:2039-2045.
- Fortin A, Bairati I, Albert M, Moore L, Allard J, Couture C. Effect of treatment delay on outcome of patients with early-stage head and neck carcinoma receiving radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:929-36.
- Franco EL, Kowalski LP, Oliviera BV, et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1989;43:992-1000.
- Freudenberg LS, Fischer M, Antoch G, et al. Dual modality of 18F-fluorodeoxyglucose - positron emission tomography / computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary. *Med Princ Prat*. 2005;14:155-60.
- Fukaya E, Kuwatsuru R, Iimura H, Ihara K, Sakurai H. Imaging of the superficial inferior epigastric vascular anatomy and preoperative planning for the SIEA flap using MDCTA. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011 Jan;64[1]:63-8.
- Fukaya E, Saloner D, Leon P, Wintermark M, Grossman RF, Nozaki M. Magnetic resonance angiography to evaluate septocutaneous perforators in free fibula flap transfer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010 Jul;63[7]:1099-104.
- Fukuhara T, Hiyama T, Tanaka S, et al. Characteristics of esophageal squamous cell carcinomas and lugol-voiding lesions in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:27-33.

- Fumoleau P. Efficacy and safety of docetaxel in clinical trials. *Am J Health Syst Pharm.* 1997 Dec 15;54(24 Suppl 2):S19-24. Review.
- Galban CJ, Mukherji SK, Chenevert TL, et al. A feasibility study of parametric response map analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging scans of head and neck cancer patients for providing early detection of therapeutic efficacy. *Transl Oncol* 2009;2:184-90.
- Garvey PB, Selber JC, Madewell JE, Bidaut L, Feng L, Yu P. A prospective study of preoperative computed tomographic angiography for head and neck reconstruction with anterolateral thigh flaps. *Plast Reconstr Surg* 2011 Apr;127[4]:1505-14.
- Gattas GJ, de Carvalho MB, Siraque MS, et al. Genetic polymorphisms of CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, and GSTT1 associated with head and neck cancer. *Head Neck* 2006;28:819-26.
- Ghosh SK., Roland NJ, et al. 2009. "Detection of synchronous lung tumors in patients presenting with squamous cell carcinoma of the head and neck." *Head Neck* 31(12):1563-1570.
- Gilbert K, Dalley RW, Maronian N, et al. Staging of laryngeal cancer using 64-channel multidetector row CT: comparison of standard neck CT with dedicated breath-maneuver laryngeal CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 Feb;31(2):251-6.
- Giméno-Hernandez J, Iglésis-Moréno M, Gomez-Szrrano M, et al. The impact of comorbidity on the survival of patients with laryngeal squamous cell carcinoma *Acta Oto laryngologica* , 2011;131;840-846.
- Giraud O, Bourgain JL, Marandas P, et al. 1997. Limits of laryngeal mask airway in patients after cervical or oral radiotherapy. *Can J Anaesth* 44:1237-41.
- Glaws WR, Etkorn KP, Wenig BL, Zulfiqar H, Wiley TE, Watkins JL. Comparison of rigid and flexible esophagoscopy in the diagnosis of esophageal disease: diagnostic accuracy, complications, and cost. *Ann Oto Rhino Laryngol* 1996;105:262-6
- Gourin CG, Boyce BJ, Vaught CC, et al. Effect of comorbidity on post-treatment quality of life scores in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *The laryngoscope* 2009 may 119(5)907-14.
- Gu DH, Yoon DY, Park CH, et al. CT, MR, (18) F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Acta Radiol.* 2010 Dec;51(10):1111-9.
- Guardiola E, Pivot X, Dassonville O, et al. Is routine triple endoscopy for head and neck carcinoma patients necessary in light of a negative chest computed tomography scan. *Cancer* 2004;101:2028-33
- Guardiola E, Pivot X, et al. 2004. "Is routine triple endoscopy for head and neck carcinoma patients necessary in light of a negative chest computed tomography scan?" *Cancer* 101(9):2028-2033.
- Guenel P, Brugère J, Leclerc A, Luce D, Rodriguez J. Etude des risques liés à la consommation d'alcool, sur une série de cas français de cancer des voies aérodigestives supérieures. *Haut comité d'étude et d'information sur l'alcoolisme* 1986;4: 253-64.
- Gueret G, Cosset MF, McGee K, et al. 2002. Sudden death after neck dissection for cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111:115-9.
- Guide ALD 30 « Cancer des voies aérodigestives supérieures » ; HAS 2009
- Guide Médecin - Affection de longue durée ALD30: Cancer des voies aéro-digestives supérieures. HAS 2009. <http://www.has-sante.fr>
- Guide pour le bon usage des examens d'imagerie médicale. Cancer des voies aéro-digestives supérieures. Société Française de Radiologie. SFR 2012.
- Guneri P, Epstein JB, Ergun S, Boyacioglu H. 2011a. Toluidine blue color perception in identification of oral mucosal lesions. *Clin. Oral Investig.* 15,337-345.
- Guneri P, Epstein JB, Kaya A, Veral A, Kazandi A, Boyacioglu H. 2011b. The utility of toluidine blue staining and brush cytology as adjuncts in clinical examination of suspicious oral mucosal lesions. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 40,155-161.
- Gustavsson P, Jakobsson R, Juhansson H, Lewin F, Norell S, Rutkuist LE. Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx and esophagus : a case control study in Sweden. *Occ Environ Med* 1998;55:393-400.

- Gutzeit A, Antoch G, Kühl H, et al. Unknown primary tumors: detection with dual modality PET/CT. initial experience. *Radiology*. 2005 Jan;234:227-34.
- H.A.S. - I.N.C.A. GUIDE - AFFECTION LONGUE DURÉE : Cancer des voies aérodigestives supérieures - Novembre 2009.
- Haerle SK, Schmid DT, Ahmad N, et al. The value of (18) F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2011 Jul;47(7):653-9.
- Hall SF, Rochon PA, Steiner DL, et al. Measuring comorbidity in patients with head and neck cancer *The laryngoscope* 112 (11),1988-1996.
- Harboun M, Ankri J. Indices de comorbidité : revue de la littérature et application aux études des populations « âgées » *Rev epidemiol Sante Publique* 2001;49:287-298.
- HAS.http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_687295.
- Haxel BR, Goetz M, Kiesslich R, Gosepath J. 2010. Confocal endomicroscopy: a novel application for imaging of oral and oropharyngeal mucosa in human. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 267,443-448.
- Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, et al. Prévalence de la dénutrition au cours du cancer : une enquête nationale un jour donné. *Nutr Clin Metab* 2006;20:S86.
- Hellquist H, Cardesa A, Gale N, Kambic V, Michaels L. Criteria for grading in the Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. A study by members of the Working Group on Epithelial Hyperplastic Laryngeal Lesions of the European Society of Pathology. *Histopathology* 1999;34:226-33.
- Hemmincki K, Dong C, Frisch M. Tonsillar and other upper aerodigestive tract cancer among cervical patient and their husbands. *Eur J Cancer Prev* 2000;9:433-7.
- Henrot P, Blum A, Toussaint B, et al. Dynamic maneuvers in local staging of head and neck malignancies with current imaging techniques: principles and clinical applications. *Radiographics*. 2003 Sep-Oct;23(5):1201-13.
- Hermans R, Lambin P, Van den Bogaert W, et al. Non-invasive tumour perfusion measurement by dynamic CT: preliminary results. *Radiother Oncol* 1997;44:159-62.
- Hermans R. Imaging techniques. In Hermans R. *Head and Neck imaging*. Springer. 2006.
- Heuveling DA, de Bree R, van Dongen GA. The potential role of non-FDG-PET in the management of head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2011;47:2-7.
- Hhollenbeack CS, Stack CS, Daley SM, Piccirillo JF. Using comorbidity indexes to predict costs for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 24-27.
- Hirsch FR, Prindiville SA, Miller YE, Franklin WA, Dempsey EC, Murphy JR, Bunn PA Jr, Kennedy TC. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study. *Journal of the National Cancer Institute* 2001;93(18):1385-1391.
- Ho T, Wei Q, Sturgis EM. Epidemiology of carcinogen metabolism genes and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2007;29:682-99.
- Holzle F, Ristow O, Rau A, Mucke T, Loeffelbein DJ, Mitchell DA, et al. Evaluation of the vessels of the lower leg before microsurgical fibular transfer. Part I: anatomical variations in the arteries of the lower leg. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011 Jun;49[4]:270-4.
- Holzle F, Ristow O, Rau A, Mucke T, Loeffelbein DJ, Mitchell DA, et al. Evaluation of the vessels of the lower leg before microsurgical fibular transfer. Part II: magnetic resonance angiography for standard preoperative assessment. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011 Jun;49[4]:275-80.
- Homma A, Sakashita T, Oridate N, et al. Importance of comorbidity in hypopharyngeal cancer *Head neck* 2010 Feb;32(2)148-153.
- Hori K, Okada H, Takenaka R, et al. Lugol-voiding lesions are an important risk factor for a second primary squamous cell carcinoma in patients with esophageal cancer or head and neck cancer. *Am J Gastroenterol* 2011;106:858-66
- Horiot JC, Schraub S, Bone MC, Bain Y, Ramadier J, Chaplain G, Nabid N, Thevenot B, Bransfield D. Dental preservation in patients irradiated for head and neck tumours: A 10-year experience

- with topical fluoride and a randomized trial between two fluoridation methods. *Radiother Oncol.* 1983 Aug;1(1):77-82.
- Hoshikawa H, Nishiyama Y, Kishino T et al. Comparison of FLT-PET and FDG-PET for visualization of head and neck squamous cell cancers. *Mol Imaging Biol.* 2011;13:172-177.
 - Hoskin PJ, Saunders MI, Goodchild K, et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance scanning as a predictor of response to accelerated radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Br J Radiol* 1999;72:1093-98.
 - Howren MB, Christensen AJ, Karnell LH, Funk GF. Health-related quality of life in head and neck cancer survivors: impact of pretreatment depressive symptoms. *Health Psychol.* 2010;29:65-71.
 - Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop W. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review *Journal of clinical oncology* 21 (2003) 555-563.
 - Huber MA, Bsoul SA, and Terezhalmay GT. 2004. Acetic acid wash and chemiluminescent illumination as an adjunct to conventional oral soft tissue examination for the detection of dysplasia: a pilot study. *Quintessence. Int.* 35,378-384.
 - Hujala K, Sipilä J, Grenman. Panendoscopy and synchronous second primary tumors in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:17-20.
 - Imaizumi A, Yoshino N, Yamada I, et al. A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Jan; 27(1):114-22.
 - International Agency for Research on Cancer. Alcohol drinking. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Volume 44. IARC. Lyon, 1988;pp 1-416.
 - International Agency for Research on cancer. Mechanistic consideration in the molecular epidemiology of head and neck cancer. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Volume 40. IARC. Lyon, 2004;pp 393-414.
 - International Agency for Research on Cancer. Tobacco habits other than smoking. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans, Volume 37. IARC. Lyon, 1985;pp 37-140.
 - Ishihara R, Inoue T, Hanaoka N, Takeuchi Y, Tsujii Y, Kanzaki H, Oota T, Hanafusa M, Yamamoto S, Nagai K, Matsui F, Kawada N, Higashino K, Uedo N, Iishi H. Autofluorescence imaging endoscopy for screening of esophageal squamous mucosal high-grade neoplasia: a phase II study. *J Gastroenterol Hepatol* 2011.
 - Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer Statistics 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
 - Johansen J, Buus S, Loft A, Keiding S. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head Neck.* 2008 Apr;30(4):471-8.
 - Jones T, Hargrove O, Lancaster J, Fenton J, Shenoy A, Roland N. 2000 Waiting times during the management of head and neck Tumours *The Journal of Laryngology & Otology* 2002;116,pp. 275-279
 - Kaida H, Ishibashi M, Kurata S, et al. The utility of FDG-PET for detecting multiple primary cancers in hypopharyngeal cancer patients. *Nuklearmedizin* 2009;48:179-84.
 - Katada C, Nakayama M, Tanabe S, Koizumi W, Masaki T, Takeda M, Okamoto M, Saigenji K. Narrow band imaging for detecting metachronous superficial oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas after chemoradiotherapy for head and neck cancers. *The Laryngoscope* 2008;118(10):1787-1790.
 - Katada C, Nakayama M, Tanabe S, Naruke A, Koizumi W, Masaki T, Okamoto M, Saigenji K. Narrow band imaging for detecting superficial oral squamous cell carcinoma: a report of two cases. *The Laryngoscope* 2007;117(9):1596-1599.
 - Kawahara Y, Takenaka R, Okada H, Kawano S, Inoue M, Tsuzuki T, Tanioka D, Hori K, and Yamamoto K. 2009. Novel chromoendoscopic method using an acetic acid-indigocarmine mixture for diagnostic accuracy in delineating the margin of early gastric cancers. *Dig. Endosc.* 21,14-19.

- Kazi R, Nutting CM, Rhys-Evans P, and al. Significance and prognostic impact of comorbidity in head and neck cancer J can res ther 2009;5:145-147.
- Keefe DL, Roistacher N, Pierri MK. Clinical cardiotoxicity of 5-fluorouracil. J Clin Pharmacol. 1993 Nov;33(11):1060-70.
- Kelly AM, Cronin P, Hussain HK, Londy FJ, Chepeha DB, Carlos RC. Preoperative MR angiography in free fibula flap transfer for head and neck cancer: clinical application and influence on surgical decision making. AJR Am J Roentgenol 2007 Jan;188[1]:268-74.
- Kheterpal S, Martin L, Shanks AM, et al. 2009. Prediction and outcomes of impossible mask ventilation: a review of 50,000 anesthetics. Anesthesiology 110:891-7.
- Kim JW, Yoon SY, Park IS et al. Correlation between radiological images and pathological results in supraglottic cancer. J Laryngol Otol. 2008 Nov;122 (11):1224-9.
- Kim MK, Deschler DG, Hayden RE. Flexible esophagoscopy as part of routine panendoscopy in ENT resident and fellowship training. Ear Nose Throat J 2001;80:49-50.
- Kim S, Loevner L, Quon H et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting early response to chemoradiation therapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. Clin Cancer Res. 2009;15:986-994.
- Kim SY, Kim JS, Doo H, et al. Combined [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for detecting contralateral neck metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2011 May;47(5):376-80.
- Kiss NK, Krishnasamy M, Loeliger J, Granados A, Dutu G, Corry J. A dietitian-led clinic for patients receiving (chemo) radiotherapy for head and neck cancer. Support Care Cancer. 2011 Nov 16.
- Klingenberg B, Hafkamp H, Haesevoets A, and al. p16INK4A overexpression is frequently detected in tumour-free tonsil tissue without association with HPV. Histopathology 2010;56:957-967.
- Koscielny S, Dahse R, Ernst G, von Eggeling F. The prognostic relevance of p16 inactivation in head and neck cancer. ORL 2007;69:30-36.
- Krabbe CA, Dijkstra PU, Pruijm J, et al. JL. FDG PET in oral and oropharyngeal cancer. Value for confirmation of N0 neck and detection of occult metastases. Oral Oncol. 2008 Jan;44(1):31-6.
- Kraft M, Betz CS, Leunig A, Arens C. Value of fluorescence endoscopy for the early diagnosis of laryngeal cancer and its precursor lesions. Head Neck 2011;33(7):941-948.
- Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(2):467-75.
- Krupp NL, Weinstein G, Chalian A, et al. 2003. Validation of a transfusion prediction model in head and neck cancer surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 129:1297-302.
- Kruse AL, Bredell M, Luebbbers HT, Gratz KW. Head and neck cancer in the elderly: a retrospective study over 10 years (1999-2008) Head neck Oncol. 2010 Oct 5 ;2:25.
- Kubrak C, Olson K, Jha N, Jensen L, McCargar L, Seikaly H, Harris J, Scrimger R, Parliament M, Baracos VE. Nutrition impact symptoms: key determinants of reduced dietary intake, weight loss, and reduced functional capacity of patients with head and neck cancer before treatment. Head Neck. 2010 Mar;32(3):290-300.
- Kuraoka K, Hoshino E, Tsuchida T, Fujisaki J, Takahashi H, Fujita R. Early esophageal cancer can be detected by screening endoscopy assisted with narrow-band imaging (NBI). Hepatogastroenterology 2009;56:63-6.
- Kuri M, Nakagawa M, Tanaka H, et al. 2005. Determination of the duration of preoperative smoking cessation to improve wound healing after head and neck surgery. Anesthesiology 102:892-6.
- Kurita H, Kurashina K. (1996). Vital staining with iodine solution in delineating the border of oral dysplastic lesions. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 81,275-280.
- Kurita H, Sakai H, Kamata T, Koike T, Kobayashi H, Kurashina K. 2008. Accuracy of intraoperative tissue staining in delineating deep surgical margins in oral carcinoma surgery. Oral Oncol. 44,935-940.

- Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2008 May 21;100(10):712-20.
- Labianca R, Beretta G, Clerici M, Frascini P, Luporini G. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori.* 1982 Dec 31;68(6):505-10.
- Lacy PD, Piccirillo JF, Merritt MG. Head and neck squamous cell carcinoma: better to be young *Otolaryngol head neck surg* 2000 Feb;122(2):253-8.
- Lallemand B, Mallet Y, Ala-Eddine C, Lartigau E, Lefebvre JL. Radiological and surgical classification of head and neck lymph node anatomy. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2003 Sep;120(4):216-24.
- Lallo A, Billard V, Bourgain JL. 2009. A comparison of propofol and remifentanyl target-controlled infusions to facilitate fiberoptic nasotracheal intubation. *Anesth Analg* 108:852-7.
- Lam P, Au-Yeung KM, Cheng PW, et al. Correlating MRI and histologic tumor thickness in the assessment of oral tongue cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Mar;182(3):803-8.
- Lam S, Kennedy T, Unger M, Miller YE, Gelmont D, Rusch V, Gipe B, Howard D, LeRiche JC, Coldman A, Gazdar AF. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998;113(3):696-702.
- Landis SH, El-Hariry IA, Van Herk-Sukel MP, et al. Prevalence and incidence of acute and chronic comorbidity in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head neck* 2012 Feb;34(2):238-44
- Langeron O, Bourgain JL, Laccoureye O, et al. 2008. Stratégies et algorithmes de prise en charge d'une difficulté de contrôle des voies aériennes : Question 5. *Ann Fr Anesth Reanim* 27:41-5.
- Langeron O, Semjen F, Bourgain JL, et al. 2001. Comparison of the intubating laryngeal mask airway with the fiberoptic intubation in anticipated difficult airway management. *Anesthesiology* 94:968-72.
- Langmore S, Krisciunas GP, Miloro KV, Evans SR, Cheng DM. Does PEG Use Cause Dysphagia in Head and Neck Cancer Patients? *Dysphagia.* 2011 Aug 18.
- Lee BE, Kim GH, Park DY, Kim DH, Jeon TY, Park SB, You HS, Ryu DY, Kim DU, Song GA. 2010. Acetic acid-indigo carmine chromoendoscopy for delineating early gastric cancers: its usefulness according to histological type. *BMC. Gastroenterol.* 10,97.
- Lee CT, Chang CY, Lee YC, et al. Narrow-band Imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. *Endoscopy* 2010;42:613-9.
- Lee DH, Kim SY, Nam SY, et al. 2011. Risk factors of surgical site infection in patients undergoing major oncological surgery for head and neck cancer. *Oral Oncol* 47:528-31.
- Lee NY, Mechalakos J, Nehmeh S, et al. Fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission and computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer : a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:2-13.
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. 1999. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 100:1043-9.
- Lell MM, Gmelin C, Panknin C, et al. Thin-slice MDCT of the neck: impact on cancer staging. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Mar;190(3):785-9.
- Lell MM, Greess H, Hothorn T, et al. Multiplanar functional imaging of the larynx and hypopharynx with multislice spiral CT. *Eur Radiol.* 2004 Dec;14(12):2198-205.
- Leon X. de Vega M, Orus C, Moran J, Vergés J, Quer M. The effect of waiting time on local control and survival in head and neck carcinoma patients treated with radiotherapy radiotherapy and Oncology 2003;66:277-281.
- Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. Cause de décès en France en 2005 des adultes infectés par le VIH et évolution par rapport à 2000. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2006; 48:379-82.
- Lewis JS Jr, Thorstad WL, Chernock RD, Haughey BH, Yip JH, Zhang Q, El-Mofty SK. p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(8):1088-96.

- Li B, Bobinski M, Gandour-Edwards R, et al. Overstaging of cartilage invasion by multidetector CT scan for laryngeal cancer and its potential effect on the use of organ preservation with chemoradiation. *Br J Radiol.* 2011 Jan;84(997):64-9.
- Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F, et al. 2004. Premiers résultats de l'enquête SFAR-INSERM sur la mortalité imputable à l'anesthésie en France. *Bull Acad Natl Med* 188:1429-37.
- Lin K, et al. Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patient treated for cancer of the oral cavity and larynx. *Head Neck* 2005;27:1042-1048.
- Lin LL, Hahn SM. Combined modality therapy in the elderly population. *Curr Treat Options Oncol.* 2009 Aug;10(3-4):195-204. Epub 2009 Jun 9. Review.
- Linecker A, Kermer C, Sulzbacher I, et al. Uptake of (18) F-FLT and (18)F-FDG in primary head and neck cancer correlates with survival. *Nuklearmedizin.* 2008;47:80-85.
- Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. 2008. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol.* 44,10-22.
- Llewellyn CD, McGurk M, Weinman J. How satisfied are head and neck cancer (HNC) patients with the information they receive pre-treatment? Results from the satisfaction with cancer information profile (SCIP). *Oral Oncol.* 2006;42(7):726-34.
- Lo OS, Law S, Wei WI, et al. Esophageal cancers with synchronous or antecedent head and neck cancers: a more formidable challenge? *Ann Surg Oncol* 2008;15:1750-6.
- Loeffelbein DJ, Souvatzoglou M, Wanklerl V, et al. PET-MRI Fusion in Head-and-Neck Oncology: current status and implications for hybrid PET/MRI. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 May 20. [Epub ahead of print].
- Loh KS, Brown DH, et al. 2005. "A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer." *Head Neck* 27(11):990-994.
- Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H, et al. Positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 1;28(7):1190-5.
- Lonroth C, Svensson M, Wang W, et al. 2008. Survival and erythropoietin receptor protein in tumours from patients randomly treated with rhEPO for palliative care. *Med Oncol* 25:22-9.
- Lorenz RR, Esclamado R. Preoperative magnetic resonance angiography in fibular-free flap reconstruction of head and neck defects. *Head Neck* 2001 Oct;23[10]:844-50.
- Lyons AJ. Perforator flaps in head and neck surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006 Mar;35[3]:199-207.
- Mackillop W, Fu H, Quirt C, et al. Waiting for radiotherapy in Ontario *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:221-228
- Madhoun MF, Blankenship MM, Blankenship DM, Krempf GA, Tierney WM. Prophylactic PEG placement in head and neck cancer: how many feeding tubes are unused (and unnecessary)? *World J Gastroenterol.* 2011 Feb 28;17(8):1004-8.
- Maier H, Sennewald E, Heller GF, Weidner H. Chronic alcohol consumption; the key risk factor for pharyngeal cancer. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1994;110:168-73.
- Makuuchi H, Machimura T, Shimada H, et al. Endoscopic screening for esophageal cancer in 788 patients with head and neck cancers. *Tokai J Exp Clin Med.* 1996;2:139-45.
- Malzahn K, Dreyer T, Glanz H, Arens C. Autofluorescence endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursor lesions. *Laryngoscope* 2002;112(3):488-493.
- Marandas P, Marandas N. Situation actuelle des cancers des voies aéro-digestives supérieures en France et données épidémiologiques. Dans : Masson, ed. *Cancers des voies aréo-digestives supérieures. Données actuelles.* Marandas P. Paris;2004, pp.3-20.
- Martinez V, Attal N, Bouhassira D et al. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. *RPC de la Société Française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs ;* 2010 ; 11, 3-11.

- Martin-Granizo R, Gomez F, Sanchez-Cuellar A. An unusual anomaly of the radial artery with potential significance to the forearm free flap. Case report. *J Craniomaxillofac Surg* 2002 Jun;30[3]:189-91.
- Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987 Oct;64(4):379-90.
- Masaki T, Katada C, Nakayama M, Takeda M, Miyamoto S, Seino Y, Koizumi W, Tanabe S, Horiguchi S, Okamoto M. Narrow band imaging in the diagnosis of intra-epithelial and invasive laryngeal squamous cell carcinoma: a preliminary report of two cases. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36(6):712-716.
- Mashberg A. 1983. Final evaluation of telenium chloride rinse for screening of high-risk patients with asymptomatic squamous carcinoma. *J. Am. Dent. Assoc.* 106,319-323.
- Masia J, Kosutic D, Cervelli D, Clavero JA, Monill JM, Pons G. In search of the ideal method in perforator mapping: noncontrast magnetic resonance imaging. *J Reconstr Microsurg* 2010 Jan; 26[1]:29-35.
- McGuirt WF, McCabe. Significance of node biopsy before definitive treatment of cervical secondary cancer. *Laryngoscope* 1978;88:594-7.
- McLeod NM, Jess A, Anand R, et al. Role of chest CT in staging of oropharyngeal cancer: a systematic review. *Head Neck.* 2009 Apr;31(4):548-55.
- McMahan J, Devine JC, McCaul JA, McLellan DR, Farrow A. 2010. Use of Lugol's iodine in the resection of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 48,84-87.
- Melis M, McLoughlin JM, Dean EM, et al. 2009. Correlations between neoadjuvant treatment, anemia, and perioperative complications in patients undergoing esophagectomy for cancer. *J Surg Res* 153:114-20.
- Memon AA, Jakobsen S, Dagnaes-Hansen F, Sorensen BS, Keiding S, Nexø E. Positron emission tomography (PET) imaging with [11C]-labeled erlotinib: a micro-PET study on mice with lung tumor xenografts. *Cancer Res* 2009;69:873-8.
- Meyer V, Burtin P, Bour B, et al. Endoscopic detection of early esophageal cancer in a high-risk population: does Lugol staining improve videoendoscopy? *Gastrointest Endosc* 1997;45:480-4.
- Miller FR, Hussey D, Beeram M, et al. Positron emission tomography in the management of unknown primary head and neck carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Jul;131(7):626-9.
- Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HF. Tumors of the upper aerodigestive tract and ear. Atlas of Tumor Pathology, third series. Washington, Dc: Armed Forces Institute of Pathology, 1997.455 pages.
- Minagawa Y, Shizukuishi K, Koike I, et al. Assessment of tumor hypoxia by 62Cu-ATSM PET/CT as a predictor of response in head and neck cancer: a pilot study. *Ann Nucl Med.* 2011;25:339-345.
- Miyakubo M, Oriuchi N, Tsushima Y, et al. Diagnosis of maxillofacial tumor with L-3-[18F]-fluoro-alpha-methyltyrosine (FMT) PET: a comparative study with FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2007; 21:129-35.
- Monographie Carboplatine
- Monographie Cisplatine
- Monographie Erbitux®
- Monographie Fluorouracile
- Monographie Taxotère®
- Mork J, Lie AK, Glattre E, and 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.
- Morris LG, Sikora AG, Hayes RB, Patel SG, Ganly I. Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. *Cancer Causes Control.* 2011 May;22(5):671-9.
- Mostafa BE, Shafik AG, Fawaz S. The role of flexible autofluorescence laryngoscopy in the diagnosis of malignant lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol* 2007;127(2):175-179.

- Moussavi MR, Damghani MA, Haghdoust AA, Khamesipour A. Opium and risk of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2003;113:1939-43.
- Mukerji S, Duffy S, Fowler K, Khan M, Ronis D, Terrell J. Comorbidities in head and neck cancer: agreement between self-report and chart review otolaryngology-head and neck surgery 2007;136:536-542.
- Mukherji and Castelijns. CT Perfusion of Head and Neck Cancer: Why We Should Care versus Why Should We Care. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:391.
- Muldoon TJ, Roblyer D, Williams MD, Stepanek VM, Richards-Kortum R, and Gillenwater AM. 2011. Noninvasive imaging of oral neoplasia with a high-resolution fiber-optic microendoscope. *Head Neck.*
- Muscat JE, Wynder EL. Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. *Cancer* 1992;69:2244-51.
- Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, Omori T, Sugiura H, Goda K, Kaise M, Inoue H, Ishikawa H, Ochiai A, Shimoda T, Watanabe H, Tajiri H, Saito D. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1566-1572.
- Muto M, Nakane M, Katada C, Sano Y, Ohtsu A, Esumi H, Ebihara S, Yoshida S. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 2004;101(6):1375-1381.
- Nagaraju K, Prasad S, and Ashok L. 2010. Diagnostic efficiency of toluidine blue with Lugol's iodine in oral premalignant and malignant lesions. *Indian J. Dent. Res.* 21,218-223.
- Nair U, Bartsch H, Nair J. Alert for an epidemic of oral cancer due to use of the betel quid substitutes gutkha and pan masala: a review of agents and causative mechanisms. *Mutagenesis* 2004;19:251-62.
- Nanni C, Rubello D, Castelluci P, et al. Role of the 18 FDG PET-CT for the detection of an unknown primary tumour: preliminary results in 21 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 May;32(5):589-92.
- Nassenstein K, Veit-Haibach P, Stergar H, et al. Cervical lymph node metastases of unknown origin: Primary tumor detection with whole-body positron emission tomography/ Computed Tomography. *Acta Radio.* 2007 Oct;23:1-8.
- National Comprehensive Cancer Network 2011. Head and Neck Cancers: Cancer of the oral cavity and of the larynx. <http://www.nccn.org>
- Neil-Dwyer JG, Ludman CN, Schaverien M, McCulley SJ, Perks AG. Magnetic resonance angiography in preoperative planning of deep inferior epigastric artery perforator flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009 Dec;62[12]:1661-5.
- Neilson KA, Pollard AC, Boonzaier AM, et al. Psychological distress (depression and anxiety) in people with head and neck cancers. *Med J Aust.* 2010;193(5 Suppl):S48-51.
- Newman TM, Vasile J, Levine JL, Greenspun DT, Allen RJ, Chao MT, et al. Perforator flap magnetic resonance angiography for reconstructive breast surgery: a review of 25 deep inferior epigastric and gluteal perforator artery flap patients. *J Magn Reson Imaging* 2010 May;31[5]:1176-84.
- Newton JT. Reactions to cancer: Communicating with patients, family and carers *Oral Oncology* 2010; 46:442-444.
- Neyman KM, Gourin CG, Terris DJ. 2005. Alcohol withdrawal prophylaxis in patients undergoing surgical treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 115:786-90.
- Ng SH, Chan SC, Liao CT, et al. Distant metastases and synchronous second primary tumors in patients with newly diagnosed oropharyngeal and hypopharyngeal carcinomas: evaluation of (18 F)F-FDG PET and extended-field multi-detector row CT. *Neuroradiology.* 2008 Nov; 50(11):969-79.
- Ng SH, Yen TC, Chang JT, et al. CT. Prospective study of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol.* 2006 Sep20; 24(27):4371-6.

- Nonaka S, Saito Y, Oda I, Koza T, Saito D. Narrow-band imaging endoscopy with magnification is useful for detecting metachronous superficial pharyngeal cancer in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(2):264-269.
- Nuutinen J, Jyrkkio S, Lehikoinen P, et al. Evaluation of early response to radiotherapy in head and neck cancer measured with [11C] methionine-positron emission tomography. *Radiother Oncol* 1999;52:225-32.
- Ogden GR. Alcohol and oral cancer. *Alcohol* 2005;35:169-73.
- Olliver JR, Wild CP, Sahay P, Dexter S, and Hardie LJ. 2003. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. *Lancet* 362,373-374.
- Orita Y, Kawabata K, Mitani H, Fukushima H, Tanaka S, Yoshimoto S, Yamamoto N. Can narrow-band imaging be used to determine the surgical margin of superficial hypopharyngeal cancer? *Acta Med Okayama* 2008;62(3):205-208.
- Paczona R, Temam S, Janot F, Marandas P, Luboinski B. Autofluorescence videoendoscopy for photodiagnosis of head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260(10):544-548.
- Padovani D, Aimoni C, Zucchetta P, et al. 18-FDG PET in the diagnosis of latero cervical metastases from occult carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009 Feb;266(2):267-71.
- Paleri V, Narayan R, Wright RG. Descriptive study of the type and severity of decompensation caused by comorbidity in a population with laryngeal squamous cancer *The journal of laryngology et otology*, july2004, vol118, pp 517.521.
- Paleri V, Wright RG, Carl E Silver, et al Comorbidity in head and neck cancer: A critical appraisal and recommendations for practice *Oral Oncology* 46. 2010;712-719.
- Paleri V, Wright RG, Davies GR. Impact of comorbidity on the outcome of laryngeal squamous cancer *Head neck* 2003 Dec; 25(12):1019-26.
- Park JO, Jung SL, Joo YH, Jung CK, Cho KJ, Kim MS. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in the assessment of tumor invasion depth in oral/oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2011 May; 47(5): 381-6.
- Pauleit D, Zimmermann A, Stoffels G, et al. 18F-FET PET compared with 18F-FDG PET and CT in patients with head and neck cancer. *J Nucl Med*. 2006;47:256-261.
- Pelosi E, Pennone M, Deandreis D, et al. Role of whole body positron emission tomography/computed tomography scan with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Mar;50(1):15-22.
- Petrucci M, Lucchese A, Baldoni E, Grassi FR, and Serpico R. 2010. Use of Lugol's iodine in oral cancer diagnosis: an overview. *Oral Oncol*. 46,811-813.
- Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Bon FD, Nicolai P, Peretti G. Role of narrow-band imaging and high-definition television in the surveillance of head and neck squamous cell cancer after chemo- and/or radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010a;267(9):1423-1428.
- Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Del Bon F, Nicolai P, Peretti G. Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010b;267(3):409-414.
- Piccirillo J, Spitznagel E., Vermani N., Costa I. Schnitzler comparison of comorbidity indices for patients with head and neck cancer *medical care* 2004;42:482-6.
- Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, et al. Development of a new head and neck cancer –specific comorbidity index *Arch otolaryngol head and neck surgery*, vol 128,2002,1172-1179.
- Piccirillo JF, Vlahiotis A. Comorbidity in patients with cancer of the head and neck: prevalence and impact on treatment and prognosis *Current Oncology report* Vol 13/2011.
- Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer *laryngoscope* 2000;110(4):593-602.
- Piekarski JD. Imagerie TDM et IRM. In Marandas P. *Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Données actuelles*. Masson. 2004. p.29-43.
- Pierlich M, Shutz T, Kempes M, Luhman N, Minko N, Lubke HJ, et al. Social risk factors for hospital malnutrition. *Nutrition* 2005;21,(3):617-26.

- Pohl J, Schneider A, Vogell H, Mayer G, Kaiser G, Ell C. 2011. Pancolonic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a randomised two-centre trial. *Gut* 60,485-490.
- Pointreau Y, Commins SP, Calais G, Watier H, Platts-Mills TA. Fatal Infusion Reactions to Cetuximab: Role of Immunoglobulin E-Mediated Anaphylaxis. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 12.
- Ponchon T. Endoscopie diagnostique des lésions néoplasiques superficielles digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:B109-22.
- Qadeer M, Colabianchi H, Vaezi M. Is GERD a risk factor for laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2005;115:486-91.
- Rades D, Golke H, Schild SE, et al. 2008. The impact of tumor expression of erythropoietin receptors and erythropoietin on clinical outcome of esophageal cancer patients treated with chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:152-9.
- Rajendran JG, Schwartz DL, O'Sullivan J, et al. Tumor hypoxia imaging with [F-18] fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* 2006. 15;12:5435-5441.
- Ram S, and Siar CH. 2005. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 34,521-527.
- Ramirez MJ, Ferriol EE, Domenech FG, et al. 2003. Psychosocial adjustment in patients surgically treated for laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 129:92-7.
- Raoul G, Ruhin B, Briki S, Lauwers L, Haurou PG, Capet JP, et al. Microsurgical reconstruction of the jaw with fibular grafts and implants. *J Craniofac Surg* 2009 Nov;20(6):2105-17. Wahl MJ. Osteoradionecrosis prevention myths. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Mar 1;64(3):661-9.
- RBPACP v2 AFAQAP 2009. http://www.smpf.info/telecharge/upload/RBPACP_v2.pdf
- Recommandations de la Société Française d'Endoscopie Digestive SFED (accord professionnel) www.sfed.org
- Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2003 pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG (TEP-FDG/TDM) en cancérologie (rapport intégral). 2003 Nov.
- Redaelli de Zinis LO, Ferrari L, Tomenzoli D, et al. 1999. Postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula: incidence, predisposing factors, and therapy. *Head Neck* 21:131-8.
- Référentiel de pratiques professionnelles – VADS 2009. Réseau de cancérologie de l'Arc Alpin. Bilan dentaire lors de la prise en charge d'un cancer des VADS.
- Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, et al. Comorbidity and survival of elderly head and neck carcinoma patients *Cancer* 2001 oct 15;92(8):2019-2016.
- Rennemo E, Zätterström U, Boysen M. Synchronous primary tumors in 2016 head and neck cancer patients: role of symptom-directed panendoscopy *Laryngoscope.* 2011;121:304-9.
- Rennemo E, Zätterström U, Boysen M. Synchronous second primary tumors in 2016 head and neck cancer patients: role of symptom-directed panendoscopy. *Laryngoscope.* 2011 Feb;121(2):304-9.
- Reyt E, Mouret P, Bolla M, Rhighini C, Bosson JL, Junien-Lavillauroy C. Malignant cervical epithelial adenopathy from unknown primary source. Apropos of a series of 54 cases. *Rev Laryngol Otol Rhinol.* 1992;113(2):95-8.
- Ribuffo D, Atzeni M, Saba L, Guerra M, Mallarini G, Proto EB, et al. Clinical study of peroneal artery perforators with computed tomographic angiography: implications for fibular flap harvest. *Surg Radiol Anat* 2010 Apr;32[4]:329-34.
- Richards D. 2010. Oral cancer screening programmes. *Evid. Based. Dent.* 11,103.
- Riedel F, Goessler U, Hormann K. Alcohol-related diseases of the mouth and throat. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:543-55.
- Rischin D, Hicks RJ, Fischer R, et al. Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *J Clin Oncol.* 2006;24:2098-2104.

- Rodriguez-Bruno K, Ali MJ, Wang SJ. Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2011 Jul;33(7):949-53.
- Rogers SN, Pabla R, McSorley A, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. An assessment of deprivation as a factor in the delays in presentation, diagnosis and treatment in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 2007;43:648-655.
- Roh JL, Kim JS, Lee J, 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 Mar; 45(3):218-24. Epub 2008 Sep 18.
- Rosson GD, Singh NK. Devascularizing complications of free fibula harvest: peronea arteria magna. *J Reconstr Microsurg* 2005 Nov;21[8]:533-8.
- Rothman KJ, Keller AZ. Effect of the joint exposure to alcohol and tobacco on the risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chron Dis* 1973;25:711-6.
- Roussel H, Rodriguez C, Thariat J, Badoual C. *Ann Pathol*. 2010 Nov;30:109-11.
- Rozen WM, Anavekar NS, Ashton MW. Magnetic resonance angiography in preoperative planning of deep inferior epigastric artery perforator flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010 Jan;63[1]:e120-e121.
- Rubenstein LZ, Hacker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice : developing the short-form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Gerontol* 2001;56 A:M366-72.
- Rumboldt Z, Al-Okaili R, Deveikis JP. Perfusion CT for head and neck tumors: a pilot study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1178-85.
- 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 Dec 1;101(11):2641-9.
- Saha S, Woodhouse NR, Gok G, Ramesar K, Moody A, Howlett DC. Ultrasound guided Core Biopsy, Fine Needle Aspiration Cytology and Surgical Excision Biopsy in the diagnosis of metastatic squamous cell carcinoma in the head and neck: an eleven year experience. *Eur J Radiol*. 2011 Dec;80(3):792-5.
- Samama M, SFAR. 2001. Agents anti-plaquettaires et période périopératoire.http://www.sfar.org/_docs/articles/38-art38_aapconfexp.pdf.
- Sandhu GS, Rezaee RP, Wright K, Jesberger JA, Griswold MA, Gulani V. Time-resolved and bolus-chase MR angiography of the leg: branching pattern analysis and identification of septocutaneous perforators. *AJR Am J Roentgenol* 2010 Oct;195[4]:858-64.
- Sasaki Y, Kjellen E, Mineta H, et al. 2009. No direct effects of erythropoietin beta on a head and neck squamous cell carcinoma cell line which is growth stimulated in vivo. *Acta Oncol* 48:1062-9.
- Schantz SP, Guo-Pei Y. Head and Neck Cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2002;128:268-74.
- Schipper J, Henke M. 2004. [Erythropoietin in patients with head and neck carcinomas?]. *Laryngorhinootologie* 83:292-7.
- Schlienger M. Délais et retards à la radiothérapie : réflexion à propos de 3 types de tumeurs cancer *Radiothérapie* 9 ;2005;590-601
- Schöder H, Carlson DL, Kraus DH, et al. 18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *J NuclMed*. 2006 May;47(5):755-62.
- Schuss U, Runck M. 2010. [Temporary cricothyrotomy in airway management]. *HNO* 58:1112-5.
- Schwartz L, Ozsahin M, Zhang G, Touboul E, de Vataire F, Andolenko P, Lacau Saint-Guily J, Laugier A, Schlienger M. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas *Cancer* 1994;74:1933-8.
- Schwarz R, Chan NH, MacFarlane JK. Fine needle aspiration cytology in the evaluation of head and neck masses. *Am J Surg*. 1990 May; 159(5):482-5.

- Scully C, Field JK, Tanzawa H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN): Carcinogen metabolism, DNA repair and cell cycle control. *Oral Oncol* 2000;36:256-63.
- Seidman MD, Quirk WS, Shirwany NA. Reactive oxygen metabolites, antioxidants and head and neck cancer. *Head Neck* 1999;21:467-79.
- Seitz O, Chambron-Pinho N, Middendorp M, et al. S.18F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT to evaluate tumor, nodal disease, and gross tumor volume of oropharyngeal and oral cavity cancer: comparison with MR imaging and validation with surgical specimen. *Neuroradiology*. 2009 Oct;51(10):677-86.
- Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery. *Arch Surg* 134,1309–1316,1999.
- Sève P, Billotey C, Broussolle C, et al. The role of 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer*. 2007;109:292-9.
- SFAR, SFP. 2006. Tabagisme péri-opératoire: conclusion des experts. *Rev Pneumol Clin* 62:19-26.
- SFR (Société Française de Radiologie): Guide pratique à l'usage des médecins radiologues pour l'évaluation de leurs pratiques professionnelles. ORL, fiche 25 (Tumeurs de l'Oropharynx et de la cavité orale. Bilan d'extension : scanner et IRM), fiche 26 (Tumeur du larynx. Bilan d'extension: scanner), fiche 27 (Tumeur de l'hypopharynx. Bilan d'extension : scanner) et fiche 29 (Adénopathie cervicale avec examen clinique et endoscopique négatifs : scanner et IRM). Société Française de Radiologie. Ed Biales sas, 2009.
- Shanmugaratnam K. Histological typing of tumors of the upper respiratory tract and ear. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2005.
- Shi W, Kato H, Perez-Ordóñez B, and al. Comparative prognostic value of HPV16 E6 mRNA compared with in situ hybridization for human oropharyngeal squamous carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:6213-21.
- Shima K, Kobayashi I, Saito I, et al. Incidence of human papillomavirus 16 and 18 infection and P53 mutation in patients with oral squamous cell carcinoma in Japan. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38:445-50.
- Shinozaki T, Hayashi R, Ebihara M, Miyazaki M, Daiko H, Saikawa M, Ebihara S. Narrow band imaging endoscopy for unknown primary tumor sites of the neck. *Head Neck* 2011.
- Shiozaki H, Tahara H, Kobayashi K, et al. Endoscopic screening of early esophageal cancer with the Lugol dye method in patients with head and neck cancers. *Cancer* 1990;66:2068-71.
- Shoushtari A, Meenaghan M, Sheng Ke, and al. Intensity-modulated radiotherapy outcomes for oropharyngeal squamous cell carcinoma patients stratified by p16 status. *Cancer* 2010;116:2645-2654.
- Shu-Ching Chen, Chun-Ta Liao, Joseph Tung-Chien Chang. Orofacial pain and predictors in oral squamous cell carcinoma patients receiving treatment. *Oral Oncology* 2011;47:131-135.
- Silander E, Nyman J, Bove M, Johansson L, Larsson S, Hammerlid E. Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer - a randomized study. *Head Neck*. 2012 Jan;34(1):1-9.
- Silva P, Hulse P, Sykes AJ, et al. Should FDG-PET scanning be routinely used for patients with an unknown head and neck squamous primary? *J Laryngol Otol*. 2007 Feb;121(2):149-53. Epub 2006 Oct 24.
- Silvermann S Jr, Gorsby M, Greenspan JR. Tobacco usage in patients with head and neck cancer. A follow-up study in habit changes and second primary oral oropharyngeal cancers. *J Amer Dent Assoc* 1983;103:33-5.
- Singh B, Bhaya M, Stern J, et al. Validation of the charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer : a multi institutional study.*The laryngoscope* 1997 Nov;107(11):1469-75.
- Singh B, Zimble M, J Stern Impact of comorbidity on outcome of young patients with head and neck squamous cell carcinoma *Head and neck surgery*, 1998 janv ;20(1):1-7.

- Singhi AD, Westra WH. Comparison of Human Papilloma In Situ Hybridization and p16 immunochemistry in the detection of Human Papillomavirus-associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience. *Cancer* 2010;116:2166-73.
- Sitges-Serra A. Perioperative artificial nutrition in elective adult surgery. *Clin Nutr.* 1996 Oct;15(5):254-7.
- Smit JM, Klein S, Werker PM. An overview of methods for vascular mapping in the planning of free flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010 Sep; 63[9]:e674-e682.
- Smith RB, Thomas RD, Funk GF. Fibula free flaps: the role of angiography in patients with abnormal results on preoperative color flow Doppler studies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003 Jul; 129[7]:712-5.
- Soares m, Salluh J, Toscano L, et al Outcomes and prognostic factors in patients with head and neck cancer and severe acute illness *Intensive Care Med* (2007)33:2009-2013.
- Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire. Guide for the writing of protocols for fluorodeoxyglucose-(18F) (FDG-(18F)) positon emission tomography (PET) in oncology. *Médecine Nucléaire.* 2005; 26:315-323.
- Sommer L, Sommer DD, Goldstein DP, Irish JC. Patient perception of risk factors in head and neck cancer. *Head Neck.* 2009 Mar;31(3):355-60.
- Souvatzoglu M, Grosu AL, Roper B, et al. Tumour hypoxia imaging with [18F] FAZA PET in head and neck cancer patients: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:1566-1575.
- St Guily JL, Jacquard AC, Prétet JL. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France--The EDITH VI study. *J Clin Virol.* 2011 Jun;51(2):100-4.
- Standards, options recommandation : Les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. 2002 ; Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer.
- Stevens MH, Gardner JW, Parkin JL, Johnson LP. Head and neck cancer survival and life style change. *Arch Otolaryngol* 1983;109:746-9.
- Stratégie de prise en charge de la dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée : HAS 2007.
- Strobel K, Haerle K, Stoeckli SJ, et al. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) – detection of synchronous primaries with 18F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;39:919-27.
- Strojjan P, Ferlito A, Langendijk JA, Corry J, Woolgar JA, Rinaldo A, Silver CE, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. A review of therapeutic options. *Head Neck.* 2011 Oct 27.
- Strojjan P, Ferlito A, Medina JE, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck.* 2011 Oct 27.
- Sturgis EM, Castillo EJ, Li L, et al. Polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis* 1999;20:2125-29.
- Sturgis EM, Wei Q, Spitz MR. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 2004;31:726-33.
- Su WW, Yen AM, Chiu SY, Chen TH. 2010. A community-based RCT for oral cancer screening with toluidine blue. *J. Dent. Res.* 89,933-937.
- Suh YJ, Kim MJ, Kim J, Yoon JH, Moon HJ, Kim EK. Tumor markers in fine-needle aspiration washout for cervical lymphadenopathy in patients with known malignancy: preliminary study. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Oct;197(4):W730-6.
- Surlan Popovic K, Rumboldt Z, Koh TS, et al. Changes in perfusion CT of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated during the course of concomitant chemoradiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:570-75.
- Syrigos KN, Karachalios D, Karapanagiotou EM, Nutting CM, Manolopoulos L, Harrington KJ. Head and neck cancer in the elderly: an overview on the treatment modalities. *Cancer Treat Rev.* 2009 May;35(3):237-45. Epub 2008 Dec 18. Review.

- Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg.* 1983;12(6):418-24.
- Syrjänen S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7:vii243-vii245.
- Szakmany T, Dodd M, Dempsey GA, et al. 2006. The influence of allogenic blood transfusion in patients having free-flap primary surgery for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 94:647-53.
- Szekeley G, Remenar E, Kasler M, Gundy S. Mutagen sensitivity of patients with cancer at different sites of the head and neck. *Mutagenesis* 2005; 20: 381-5.
- Tan J, Quinn MA, Pyman JM, Delaney PM, McLaren WJ. 2009. Detection of cervical intraepithelial neoplasia in vivo using confocal endomicroscopy. *BJOG.* 116,1663-1670.
- Teppo H, Pekka Alho O. Comorbidity and diagnostic delay in the cancer of larynx, tongue and pharynx. *Oral Oncology* 45. 2009;692-695.
- Thekkek N, and Richards-Kortum R. 2008. Optical imaging for cervical cancer detection: solutions for a continuing global problem. *Nat. Rev. Cancer* 8,725-731.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:205-216.
- Thiberville L, Salaun M, Lachkar S, Dominique S, Moreno-Swirc S, Vever-Bizet C, and Bourg-Heckly G. 2009. Confocal fluorescence endomicroscopy of the human airways. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 6, 444-449.
- Thomas M, George NA, Gowri BP et al Comparative evaluation of ASA classification et ACE 27 index as morbidity scoring systems in oncosurgeries *Indian J Anaesth*; may;54(3)219-25.
- Toner J, O' Regan E.M. Head and neck squamous cell carcinoma in the young: a spectrum or a distinct group *Head and neck pathology* :2009 september vol3; number 3;249-251.
- Tsao GJ, Damrose EJ. Complications of esophagoscopy in an academic training program. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142:500-4.
- Ugumori T, Muto M, Hayashi R, Hayashi T, Kishimoto S. Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope. *Head Neck* 2009;31(2):189-194.
- Umeda M, Shigeta T, Takahashi H, Minamikawa T, Komatsubara H, Oguni A, Shibuya Y, Komori T. 2011. Clinical evaluation of Lugol's iodine staining in the treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 40,593-596.
- Uppal RS, Casaer B, Van LK, Blondeel P. The efficacy of preoperative mapping of perforators in reducing operative times and complications in perforator flap breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009 Jul;62[7]:859-64.
- Uzcudun AE, Retolaza IR, Fernandez PB, et al. Nutrition and pharyngeal cancer: results from a case-control study in Spain. *Head & Neck* 2002;831-40.
- Van Cann EM, Koole R, Oyen WJ, et al. PJ. Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Jun; 37(6):535-41.
- van de Pol SM, Doornaert PA, de Bree R, et al. 2006. The significance of anemia in squamous cell head and neck cancer treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Oral Oncol* 42:131-8.
- Vandecaveye V, Dirix P, De Keyzer F, de Beeck K, Poorten V, Roebben I, Nuyts S, Hermans R Predictive value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma *Eur Radiol.* 2010;20:1703-1714.
- Vartanian JG, Carvalho AL, Toyota J, Kowalski IS, Kowalski LP. Socioeconomic effects of and risk factors for disability in long-term survivors of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(1):32-5.

- Venkatesh K, Cohen M, Evans C, Delaney P, Thomas S, Taylor C, Abou-Taleb A, Kiesslich R, Thomson M. 2009. Feasibility of confocal endomicroscopy in the diagnosis of pediatric gastrointestinal disorders. *World J. Gastroenterol.* 15,2214-2219.
- Vera P, Thureau S, Bohn P. Positrons emission tomography tracers for hypoxia imaging. *Médecine Nucléaire.* 2011;35:433-444.
- Waaijer A, Terhaard CH, Dehnad H, Hordijk GJ, van Leeuwen MS, Raaymakers CP. Waiting times for radiotherapy: consequences of volume increase for TCP in oropharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2003;66:271-6.
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009;50:122S-150S.
- Wales CJ, Morrison J, Drummond R, Devine JC, McMahon J. Pre-operative evaluation of vascularised fibula donor sites: a UK maxillofacial e-survey. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010 Apr;48[3]:192-4.
- Wang WL, Lee CT, Lee YC, et al. Risk factors for developing synchronous esophageal neoplasia in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2011;33:77-81.
- Wartski M, Le Stanc E, Gontier E, et al. In search of an unknown primary tumour presenting with cervical metastases: performance of hybrid FDG-PET-CT. *Nucl Med Commun.* 2007 May;28(5):365-71.
- Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138(4):446-451.
- Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;000266(7):1017-1023.
- Watanabe A, Tsujie H, Taniguchi M, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. Laryngoscopic detection of pharyngeal carcinoma in situ with narrowband imaging. *The Laryngoscope* 2006;116(4):650-654.
- Wax MK, Myers LL, et al. 2002. "Positron emission tomography in the evaluation of synchronous lung lesions in patients with untreated head and neck cancer." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128(6):703-707.
- Weber RS. 1995. A model for predicting transfusion requirements in head and neck surgery. *Laryngoscope* 105:1-17.
- Wei Q, Eicher SA, Guan Y, et al. Reduced expression of hMLH1 and hGTBP /hMSH6 : a risk factor for head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:309-14.
- Westra WH, Hruban RH, Phelps TH, Isacson C. *Surgical pathology dissection.* 2nd edition. Springer, New York 2003. 258 pages
- White JG, Amos WB, Fordham M. 1987. An evaluation of confocal versus conventional imaging of biological structures by fluorescence light microscopy. *J. Cell Biol.*105,41-48.
- Wiel E, Davette M, Carpentier L, Fayoux P, Erb C, Chevalier D, Vallet B. Comparison of remifentanyl and alfentanil during anaesthesia for patients undergoing direct laryngoscopy without intubation. *Br J Anaesth.* 2003 Sep;91(3):421-3.
- Wong WL, Saunders M. The impact of FDG PET on the management of occult primary head and neck tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2003 Dec;15(8):461-6.
- Worden FP, Kumar B, Lee JS, and al. Chemoselection as a strategy for organ preservation in advanced oropharynx cancer: response and survival positively associated with HPV16 copy number. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3138-4.
- Wu HB, Wang QS, Wang MF, Zhen X, Zhou WL, Li HS. Preliminary study of 11C-choline PET/CT for T staging of locally advanced nasopharyngeal carcinoma: comparison with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2011 Mar;52(3):341-6.
- Wu K, Liu JJ, Adams W, Sonn GA, Mach KE, Pan Y, Beck AH, Jensen KC, Liao JC. 2011. Dynamic real-time microscopy of the urinary tract using confocal laser endomicroscopy. *Urology* 78,225-231.
- www.plancancer.fr et www.institutnationalducancer.fr

- Wyatt R, Beddoe A, Dale R. The effects of delay in radiotherapy treatment on tumour control Phys; Med.Biol. 2003 (48) 139-155
- Xu GZ, Guan DJ, He ZY. (18)FDG-PET/CT for detecting distant metastases and second primary cancers in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. Oral Oncol. 2011 Jul;47(7):560-5.
- Yamashita H, Kitayama J, Nagawa H. 2009. Chromoendoscopy with indigo carmine dye added to acetic acid in the diagnosis of gastric neoplasia. Gastrointest. Endosc. 69,1407-1408.
- Yang CG, Ciccolini J, Blesius A, et al. DPD-based adaptive dosing of 5-FU in patients with head and neck cancer: impact on treatment efficacy and toxicity. Cancer ChemotherPharmacol 2011;67:49-56.
- Yazar S. Selection of recipient vessels in microsurgical free tissue reconstruction of head and neck defects. Microsurgery 2007;27[7]:588-94.
- Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H, et al. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. Cancer. 1995;76:928-34.
- Yung KC, Piccirillo JF. The incidence and impact of comorbidity diagnosed after the onset of head and neck cancer Archives of otolaryngology head and neck surgery 2008;134(10):1045-1049.
- Zarbo RJ, Barnes I, Crissman JD, Gnepp DR, Mills SE. Recommendations for the reporting of specimen containing oral cavity and oropharynx neoplasms. Association of directors of anatomic and surgical pathology. Human Pathology 2000;31:1191-3.
- Zargi M, Fajdiga I, Smid L. Autofluorescence imaging in the diagnosis of laryngeal cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000;257(1):17-23.
- Zbären P, Christe A, Caversaccio MD, et al. Pretherapeutic staging of recurrent laryngeal carcinoma: clinical findings and imaging studies compared with histopathology. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Sep;137(3):487-91.
- Zhang B, Li DZ, Xu ZG, Tang PZ. Deep inferior epigastric artery perforator free flaps in head and neck reconstruction. Oral Oncol 2009 Feb;45[2]:116-20.
- Zhang L, Williams M, Poh CF, Laronde D, Epstein JB, Durham S, Nakamura H, Berean K, Hovan A, Le ND, Hislop G, Priddy R, Hay J, Lam WL, Rosin MP. 2005. Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome. Cancer Res. 65,8017-8021.
- Zima A, Carlos R, Gandhi D, et al. Can pretreatment CT perfusion predict response of advanced squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract treated with induction chemotherapy? AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28:328-34.