

Recommandation pour la Pratique Clinique

G4 – Tumeurs malignes primitives des glandes salivaires

La présente Recommandation pour la Pratique Clinique a été élaborée sur la base des SOR publiés en 2003 et 2008, complétée par une actualisation des données de la littérature et par les avis des experts du Groupe de Travail du REFCOR. Elle utilise les classifications internationales de l'OMS, UICC et AJCC (références complètes en fin de document).

Ces recommandations pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique ainsi que la surveillance concernent **les tumeurs malignes primitives des glandes salivaires** de l'adulte (lymphomes, sarcomes et mélanomes exclus).

La RPC est constituée :

d'un texte d'Argumentaire adapté des SOR 2003 et 2008 : 51 pages (accessible sur demande auprès du secrétariat de la SFORL)

d'un texte de Recommandation : 15 pages

d'une Fiche de synthèse (4 pages ; aide mémoire accessible sur demande auprès du secrétariat de la SFORL).

Document finalisé en juillet 2009 par le Groupe de Travail,
sous réserve de l'avis du comité de validation des recommandations HAS/INCa.

Participants

Bureau REFCOR

Dr Philippe AEGERTER (Méthodologiste
Tumoro-thèque)
Dr Bertrand BAUJAT (Coordinateur REFCOR)
Pr René-Jean BENSADOUN
(**Pilote G4 Glandes salivaires**)
Pr Frédéric CHABOLLE (Secrétaire général
SFORL)
Pr Dominique CHEVALLIER (Pilote G3 VADS)

Dr Alain COSMIDIS (Pilote G3 VADS)
Pr Jean LACAU SAINT GUILY
(**Pilote G4 Glandes salivaires**)
Pr François JANOT (Pilote G1 Sinus)
Pr Émile REYT (Pilote G2 Oreille)
Pr Olivier STERKERS (Pilote G2 Oreille)
Pr Michel ZANARET (Pilote G1 Sinus)

Groupe de Travail « Glandes salivaires »

Dr Sébastien ALBERT (Paris, ORL ET CCF)
Dr Guy ANDRY (Bruxelles, ORL et CCF)
Dr Cécile BADOUAL (Paris, Anatomopathologie)
Pr René-Jean BENSADOUN (Poitiers,
Radiothérapie)
Pr Valérie COSTES (Montpellier, Anatomopathologie)
Pr Bernard DEVAUCHELLE (Amiens, Chirurgie
Maxillofaciale)
Pr Xavier DUFOUR (Poitiers, ORL et CCF)
Pr Bernard GUERRIER (Montpellier, ORL et CCF)
Pr Jean LACAU SAINT GUILY (Paris,
ORL et CCF)
Pr Georges LAMAS (Paris, ORL et CCF)
Dr Marine LEFÈVRE (Paris, Anatomopathologie)
Dr Sylvain MORINIÈRE (Tours, ORL et CCF)
Dr Anne SUDAKA (Nice, Anatomopathologie)
Dr Marc TASSART (Paris, Imagerie médicale)
Pr Michel ZANARET (Marseille, ORL et CCF)

Groupe de Lecture « Glandes salivaires »

Dr Christophe ALLAVENA (Nantes,
Radiothérapie)
Dr Laurent ARNOULD (Dijon,
Anatomopathologie)
Dr Emmanuel BABIN (Caen, ORL et CCF)
Pr Pierre BALDET (Montpellier, Anatomopathologie)
Dr Marc BETHOUART (Roubaix,
Anatomopathologie)
Dr Renaud BEURTON (Metz, ORL et CCF)
Pr Pierre BRETON (Pierre-Bénite, Chirurgie
Maxillofaciale)
Dr Françoise COLLIN (Dijon,
Anatomopathologie)
Dr Alain COSMIDIS (Pierre-Bénite, ORL et CCF)
Pr Danièle DEHESDIN (Rouen, ORL et CCF)
Dr François DEMARD (Nice, Cancérologie)
Dr Yves DENOUX (Caen, Anatomopathologie)
Dr Patrick DESPREZ (Vannes, Radiothérapie)
Dr Gilles DOLIVET (Vandœuvre les Nancy,
ORL et CCF)
Pr François ESCHWEGE (Villejuif,
Radiothérapie)
Pr François JANOT (Villejuif, ORL et CCF)
Dr Guy-Michel JUNG (Strasbourg,
Radiothérapie)
Dr Laurent LACCOURREYE (Angers, ORL et CCF)
Dr Xavier LACHIVER (Saint-Cloud, ORL et CCF)
Dr Hervé LACOMBE (Saint-Denis, ORL et CCF)
Dr Pierre LINDAS (Metz, ORL et CCF)
Pr Jacques MAGNAN (Marseille, ORL et CCF)
Dr Philippe MAINGON (Dijon, Oncologie)
Pr Patrick MARANDAS (Villejuif, ORL et CCF)
Dr Pierre-Yves MARCY (Nice, Radiologie)
Dr Talal NASSER (Reims, ORL et CCF)
Dr Ky-Tran NGUYEN (Roubaix, ORL et CCF)
Dr Stéphane ORSEL (Limoges, ORL et CCF)
Pr Sophie PÉRIÉ (Paris, ORL et CCF)
Pr Jean-Jacques PESSEY (Toulouse, ORL et CCF)
Dr Jean-Michel POLONOVSKI (Le Chesnay, ORL
et CCF)
Pr Émile REYT (Grenoble, ORL et CCF)
Dr Christophe RUAUX (Rennes, ORL et CCF)
Pr François SIBERCHICOT (Bordeaux, ORL et CCF)
Pr Olivier STERKERS (Clichy, ORL et CCF)
Dr Marouane TALBI (Metz, Chirurgie
Maxillofaciale)
Dr Michel VIALE (Le Mans, ORL et CCF)

Organisation : LOB Conseils

Méthode

Définitions des Standards, Options et Recommandations et des Niveaux de Preuve

Une Recommandation est une proposition d'une ou de plusieurs attitudes cliniques pour l'aide à la décision du professionnel de santé, destinée à améliorer la prise en charge du patient atteint de cancer. Les Recommandations sont établies à partir de l'analyse critique des données actuelles de la science (cf. niveaux de preuve ci-dessous), et du jugement argumenté des experts en cancérologie.

Il existe deux niveaux de gradation pour les recommandations : les Standards et les Options.

La mise en œuvre des Standards et des Options doit tenir compte du contexte organisationnel de soin, de la situation particulière du patient et de l'expression de ses préférences.

Les Standards et Options

Standard	Un Standard correspond à une attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts.
Options	Des Options correspondent à plusieurs attitudes cliniques reconnues comme appropriées par les experts. Une Option peut avoir la préférence des experts. Lorsque cela est justifié, une des attitudes cliniques proposées peut être d'inclure le patient dans un essai thérapeutique en cours.

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les recommandations formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est explicitement spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérée selon la classification suivante

Les niveaux de preuve

Niveau A	Il existe une (des) méta-analyse(s) « de bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » dont les résultats sont cohérents.
Niveau B	Il existe des preuves « de qualité correcte » : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.
Niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.
Niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.

Pour plus de détails, cf. Méthodologie de développement des SOR :

Fervers B, Bonichon F, Demard F, Heron JF, Mathoulin S, Philip T et al. Methodologie de developpement des standards, options et recommandations diagnostiques et therapeutiques en cancerologie. Bull Cancer 1995;82(10):761-7.

Fervers B, Hardy J, Philip T, eds. "Standards, Options and Recommendations". Clinical Practice Guidelines for cancer care from the French National Federation of Cancer Centres (FNCLCC). Br J Cancer 2001;84(Suppl 2):1-92.

Introduction

L'incidence des tumeurs malignes des glandes salivaires est faible, inférieure à 1/100 000, sans disparité géographique notable. Ces tumeurs représentent un peu moins de 5 % des tumeurs malignes de la tête et du cou.

On distingue glandes salivaires principales (parotide, sub-mandibulaire [classiques sous-maxillaires] et sublinguale) et glandes salivaires accessoires (au niveau notamment du palais, du plancher buccal, de la base de la langue, des trigones rétromolaires, des régions périamygdaliennes, des parois pharyngées, du larynx et des sinus de la face).

La glande parotide est le site le plus fréquent des tumeurs des glandes salivaires principales (GSP), le palais le site le plus fréquent des tumeurs des glandes salivaires accessoires (GSA). Approximativement, 20 % des tumeurs parotidiennes, 50 % des tumeurs des glandes sub-mandibulaires, 80 % des tumeurs des glandes salivaires accessoires (50 % des tumeurs salivaires du palais), 95-100 % des tumeurs des glandes sublinguales sont malignes. Les cancers des canaux salivaires (localisation surtout parotidienne) sont d'individualisation plus récente et de haute malignité.

L'évolution métastatique à distance des cancers des glandes salivaires est observée dans environ 20 % des cas.

Certains facteurs de risque ont été évoqués : antécédent d'irradiation de la région cervico-faciale, tabac pour les carcinomes épidermoïdes (notamment des GSA).

Objectifs

L'objectif de ces Recommandations pour la Pratique Clinique élaborées par un Groupe national en prenant comme base les Standards, Options et Recommandations 2003 et 2008 est de définir, sur la base d'une revue des données scientifiques de la littérature, des recommandations pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique et la surveillance après traitement des patients adultes atteints de tumeurs malignes des glandes salivaires. Ces recommandations ne concernent ni les lymphomes, ni les sarcomes, ni les mélanomes des glandes salivaires.

Les « Standards, Options et Recommandations » ont été actualisés en 2003 [Bensadoun 2003] et pour le traitement en 2008 [Bensadoun 2008]. Le rapport original avait été validé et publié en 1997.

Le thème de la prise en charge des patients atteints d'une tumeur maligne des glandes salivaires n'a pas fait l'objet de conférences de consensus, ni de méta-analyses spécifiques. Peu de données à haut niveau de preuve existent dans la littérature scientifique du fait de la faible fréquence de ces tumeurs.

Des recommandations internationales ont aussi été établies sur l'avis d'experts par le *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* et la *BCCA (BC Cancer Agency)*.

1. Bilan diagnostique locorégional

L'examen clinique standard doit évaluer les mensurations de la lésion, l'extension locale, régionale (adénopathies cervicales) et les manifestations évoquant la malignité (paralysie faciale, trismus, perméation cutanée) (standard). En cas de tumeurs malignes des glandes salivaires accessoires (pharynx et larynx notamment), l'examen clinique sera complété par un examen endocavitaire, éventuellement sous anesthésie générale, pour permettre une exérèse ou une biopsie exérèse (standard).

Imagerie pré-opératoire

- Une imagerie pré-opératoire est le standard.
- L'IRM est l'examen d'imagerie de référence ; la valeur diagnostique et la place des nouvelles séquences (perfusion, diffusion) devra être évaluée. L'échographie et la TDM sont des alternatives acceptables notamment en cas de contre-indications ou de difficultés d'accès à l'IRM.

- Il n'y a pas d'indication actuelle de la TEP-FDG dans le bilan diagnostique des patients atteints d'une tumeur des glandes salivaires en dehors d'essais cliniques (standard).
- La TDM du cou et du thorax prend tout son intérêt quand le diagnostic de cancer est établi pour le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique thoracique.

Commentaires

a. Devant un nodule (parotidien ou sub-mandibulaire) d'aspect initial bénin

Devant un nodule simple, isolé, des glandes salivaires (parotide ou glande sub-mandibulaire) l'échographie présente l'avantage de confirmer qu'il s'agit bien d'une lésion à point de départ salivaire ; elle est souvent la première technique d'imagerie envisagée par sa facilité d'accès et les renseignements qu'elle apporte. Associée à la cytoponction sous contrôle échographique, elle représente pour certains la seule imagerie utile en termes économiques. Les éléments pouvant faire craindre le caractère malin sont une lésion à contours mal limités ou irréguliers ou une hypervascularisation en Doppler.

L'étude des chaînes ganglionnaires cervicales est systématique : il s'agit de l'examen avec la valeur prédictive positive de malignité la plus élevée.

Même si certains réfutent l'intérêt d'imageries complémentaires, la réalisation d'imageries en coupe est conseillée, essentiellement l'IRM par sa meilleure résolution en contraste tissulaire en recherchant des signes de malignité (irrégularités des contours et extension aux parties molles). Associées aux séquences classiques pondérées en T2 et T1 (sans et après injection de Gadolinium), les séquences récentes (diffusion) donneraient également des éléments pouvant orienter vers une lésion maligne en montrant une diminution du coefficient apparent de diffusion liée à la cellularité plus importante des lésions malignes comparativement aux lésions bénignes. De même, les séquences dynamiques de perfusion pourraient aider à une meilleure caractérisation des masses salivaires : ces 2 nouvelles séquences en cours d'évaluation sont actuellement une option.

b. Devant une lésion à priori maligne

Par contre devant une masse à l'évidence maligne (clinique ou cytologie), un bilan IRM donne des indications supplémentaires dans l'extension aux tissus mous, en particulier pour les tumeurs du lobe profond de la parotide ou suspecte d'extension aux structures nerveuses. L'extension osseuse corticale sera mieux appréciée en TDM alors que l'importance de l'extension médullaire sera mieux évaluée en IRM (disparition de l'hypersignal T1 spontané de la graisse du tissu osseux spongieux notamment au niveau mandibulaire).

Le bilan ganglionnaire nécessite la réalisation d'acquisitions supplémentaires cervicales lors d'une IRM des glandes salivaires avec une antenne tête-cou.

Ce bilan ganglionnaire peut être réalisé lors de l'échographie avec comme limites, outre le fait de ne pas pouvoir avoir de relecture, l'absence de visualisation des ganglions rétropharyngés analysables seulement en TDM ou IRM. L'avantage est de permettre l'étude de l'architecture ganglionnaire la plus fine devant des structures ganglionnaires de taille limite.

L'exploration des chaînes ganglionnaires est systématiquement incluse dans le volume d'exploration lors de tout bilan tomodensitométrique ORL (grâce aux scanners multibarrettes permettant une exploration complète de la base du crâne à l'orifice cervical en moins de 15 secondes).

La radiographie standard et la sialographie n'ont pas de justification ; de même la sialo-IRM, qui permet une exploration canalaire, ne présente pas d'intérêt dans ce contexte.

Le panoramique dentaire dans le bilan préthérapeutique des tumeurs des glandes sub-mandibulaires est de plus en plus remplacé par l'exploration tomodensitométrique dès lors qu'il existe un doute clinique. En revanche, il garde sa place dans le bilan initial préthérapeutique avant radiothérapie accompagné d'un bilan dentaire clinique.

2. Diagnostic anatomocytopathologique

a. Ponction cytologique

La ponction cytologique à l'aiguille fine (*Fine Needle Aspiration* ou FNA) est une option pour l'établissement du diagnostic pré-opératoire et de la stratégie thérapeutique. Elle permet souvent d'apporter un diagnostic rapide et fiable pour un cytopathologiste entraîné. La sensibilité varie de 73 % à 93 % et la spécificité de 85 % à 98 % pour le diagnostic de malignité des masses parotidiennes selon les séries. Certains auteurs avancent un intérêt économique, avec un coût faible, et une réduction possible du nombre d'interventions chirurgicales, en évitant une intervention inutile en cas de bénignité sur certains terrains fragiles. En cas de diagnostic de malignité, elle permet de prévenir le patient d'une possible nécessité de sacrifier le nerf facial et/ou de réaliser un curage ganglionnaire dans le même temps opératoire. Les limites diagnostiques de cet examen sont liées à l'expérience des cytopathologistes, au nombre restreint de cytopathologistes spécialisés et à la possibilité de porter un faux diagnostic de bénignité ou de malignité, à la nature hétérogène des carcinomes des glandes salivaires et aux difficultés pour porter un diagnostic pathologique précis. Les faux négatifs de la cytoponction à l'aiguille fine peuvent provenir d'un matériel insuffisant, pauci cellulaire, d'un site de ponction inadéquat surtout dans une tumeur kystique ce qui constitue un argument en faveur de sa réalisation sous contrôle échographique (recommandation des experts). Des faux positifs ont été rapportés en cytologie entre le diagnostic de cystadénolymphome (tumeur de Warthin) et celui de métastase ganglionnaire intraparotidienne d'un carcinome épidermoïde.

En cas de chirurgie d'exérèse, elle ne dispense pas de l'examen extemporané. L'hypothèse a été avancée que cet examen pourrait favoriser un ensemencement tumoral et augmenter le risque de récurrence ; s'il existe, ce risque est très faible.

La valeur diagnostique ajoutée et la place de la ponction cytologique à l'aiguille fine effectuée conjointement avec l'imagerie par IRM doivent être prospectivement évaluées.

b. Biopsie chirurgicale

Une biopsie chirurgicale parotidienne sans exérèse de la tumeur est un geste exceptionnel, acceptable uniquement dans le cas de tumeurs volumineuses et inextirpables. Mais une biopsie-exérèse à visée diagnostique est envisageable dans les tumeurs développées dans les glandes salivaires accessoires.

c. Examen extemporané

Bien qu'il soit controversé dans les pays anglo-saxons, l'examen histopathologique extemporané peropératoire reste un standard pour préciser le diagnostic de malignité ou de bénignité et pour adopter le geste opératoire thérapeutique (chirurgie élargie ou non). En effet, l'examen extemporané est une aide technique fiable pour différencier les tumeurs malignes des tumeurs bénignes quand un diagnostic pré-opératoire n'a pas pu être posé. Il comporte des limites : le diagnostic de malignité peut être difficile voire impossible en extemporané ; en cas de diagnostic de malignité, il est difficile d'établir les notions de haut grade ou bas grade, et le diagnostic de sous-type histologique est plus difficile, compte-tenu du grand polymorphisme architectural des tumeurs des glandes salivaires.

Objectifs de l'examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique du prélèvement a pour objectif d'affirmer le diagnostic de néoplasie maligne, de préciser son type histologique et si possible son grade. Il est recommandé d'inclure les pièces opératoires en totalité. Le pathologiste déterminera aussi l'éventuelle présence de marges de résection envahies, d'invasion tumorale périneurale, vasculaire, ou d'un envahissement de la capsule ou des tissus mous.

L'analyse de la pièce à l'état frais permettra de réaliser un prélèvement pour congélation en tumorothèque lorsque la taille de la lésion et les possibilités locales le permettent.

En cas de curage ganglionnaire, il convient de préciser le nombre total de ganglions, la taille et le site exact des ganglions métastatiques (curage orienté selon la classification en zones topographique de Robbins—recommandation) et la présence ou non de rupture capsulaire et d'embols lymphatiques.

La pathologie tumorale des glandes salivaires se caractérise par sa très grande richesse morphologique. En effet, la dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), établie en 2005, reconnaît 24 types différents de tumeurs épithéliales malignes et 12 types de tumeurs épithéliales bénignes [Barnes 2005].

3. Bilan d'extension à distance

Le bilan clinique d'extension à distance doit rechercher des adénopathies secondaires cervicales et des métastases systémiques. L'atteinte métastatique, de loin la plus fréquente, est l'atteinte parenchymateuse pulmonaire. Elle doit être recherchée systématiquement quel que soit le grade de malignité : Un scanner du cou et du thorax est désormais le standard dans le bilan d'extension (standard, accord d'experts). Il doit être réalisé après l'intervention si c'est celle-ci qui permet d'établir le diagnostic de malignité.

4. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques à considérer pour définir les situations cliniques et les stratégies thérapeutiques sont le stade TNM et la taille tumorale (standard, niveau de preuve B2), les grades histologiques (cf chapitre 5 classification), l'envahissement périnerveux, la qualité de l'exérèse chirurgicale (standard, niveau de preuve C). Les facteurs associés à un mauvais pronostic sont la taille élevée, la résection incomplète et certaines localisations (glande sub-mandibulaire, lobe profond de la parotide). Plusieurs études ont porté sur la recherche de marqueurs phénotypiques pronostiques. Aucun de ces marqueurs n'est actuellement reconnu comme consensuels (c-erb2, MUC, c-kit...) sauf KI67 qui permet d'évaluer l'index de prolifération.

Il n'y a pas de marqueurs biologiques et génétiques à rechercher actuellement en routine en dehors d'une évaluation prospective.

5. Classifications clinique et histopathologique

Le staging clinique TNM AJCC/UICC reste le plus pratique et le plus adapté à la décision du protocole thérapeutique (standard, accord d'experts) (cf. Tableaux 1 et 2). La classification histopathologique OMS 2005 doit être utilisée ; elle est subdivisée en néoplasies de bas grade, de grade intermédiaire et de haut grade et en néoplasies de pronostic incertain (standard, accord d'experts) (cf. Tableau 3). Ces grades sont corrélés, indépendamment du stade clinique, au potentiel métastasiant régional et à distance. La mortalité varie en conséquence de 6 à 97 % à plus ou moins long terme, avec des évolutions fatales parfois à plus de 15 ans (notamment pour le carcinome adénoïde kystique).

La classification OMS 2005 introduit la notion de grade intermédiaire avec une tendance à la récurrence plus fréquente et /ou aux métastases ganglionnaires dans plus de 10 % des cas. De nouvelles entités très rares sont décrites dont le pronostic reste actuellement incertain. Ces cas doivent être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Pour le carcinome mucoépidermoïde, et le carcinome adénoïde kystique, il existe un grading relativement consensuel.

Le grading histopronostique des autres types histologiques peut être modifié en fonction du site primitif de la tumeur (les localisations à la glande sous mandibulaire étant, par exemple, plus péjoratives), et de critère classique architecturaux et cytologiques reconnus comme associés à un moins bon pronostic : mauvaise différenciation architecturale, caractères d'agressivité locale (dépassement capsulaire, engainements tumoraux périnerveux, embolies vasculaires). Les caractères cytologiques péjoratifs sont une anisocaryose importante, un index mitotique élevé, et de la nécrose cellulaire.

Tableau 1 : Classification TNM

Description (constatations opératoires et anatomopathologiques) [Wittekind 2005]

TX	la tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	la tumeur primitive n'est pas décelable
T1	tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension sans extension extraglandulaire
T2	$2 \text{ cm} < T \leq 4 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension sans extension extraglandulaire
T3	$4 \text{ cm} < T \leq 6 \text{ cm}$ dans ses plus grandes dimensions (T3a) ou avec envahissement extraglandulaire sans atteinte du nerf facial (T3b)
T4	$T > 6 \text{ cm}$ dans ses plus grandes dimensions (T4a) et/ou envahissant la base du crâne, le nerf facial (T4b)
N0	pas de métastase ganglionnaire
N1	un seul ganglion métastatique homolatéral de diamètre $< 3 \text{ cm}$
N2	un seul ganglion métastatique homolatéral de diamètre est compris entre 3 et 6 cm, ou plusieurs ganglions métastatiques homolatéraux dont aucun n'a un diamètre $\geq 6 \text{ cm}$, ou métastases ganglionnaires bilatérales ou controlatérales dont aucune n'a un diamètre $\geq 6 \text{ cm}$
N2a	une métastase ganglionnaire unique homolatérale dont le diamètre est compris entre 3 et 6 cm
N2b	plusieurs métastases ganglionnaires homolatérales dont le diamètre est $< 6 \text{ cm}$
N2c	métastases ganglionnaires bilatérales ou controlatérales dont le diamètre est $< 6 \text{ cm}$
N3	métastase ganglionnaire dont le diamètre est $\geq 6 \text{ cm}$
M0	pas de métastase connue
M1	existence de métastase viscérale à distance

Tableau 2 : Classification par stade*

Stade	Équivalence TNM	Taux de survie à 5 ans
Stade I	T1a, N0, M0 T2a, N0, M0	90 %
Stade II	T1b, N0, M0 T2b, N0, M0 T3a, N0, M0	55 %
Stade III	T3b, N0, M0 T4a, N0, M0 quel que soit T (sauf T4b), N1, M0	45 %
Stade IV	T4b, quel que soit N, M0 quel que soit T, N2 ou N3, M0 quel que soit T, quel que soit N, M1	10 %

*classification américaine [AJCC1993] [AJCC1997] à laquelle a été ajoutée la notion d'envahissement extraglandulaire selon l'UICC pour la classification T [Wittekind 2005] ;

a : pas d'envahissement extraglandulaire ;

b : existence d'un envahissement extraglandulaire (ou extension locale peau, tissus mous, os, nerfs).

Tableau 3 : Classification histologique des tumeurs malignes des glandes salivaires par grade histopathologique (établie par le groupe national d'experts anatomopathologistes d'après la classification OMS 2005 [Barnes 2005] et d'une revue de la littérature)

Grade	Catégorie/description
<u>BAS GRADE</u> Risque de récurrence Métastases <10-15 % Décès < 1 %	Carcinome muco-épidermoïde de faible grade
	Carcinome à cellules acineuses sans contingent dédifférencié
	Adénocarcinome polymorphe de bas grade
	Cystadénocarcinome / Cystadénocarcinome cribriforme de bas grade
	Adénocarcinome à cellules basales
	Adénocarcinome sans autre indication (SAI) de bas grade
	Adénocarcinome à cellules claires
	Carcinome épithelial-myoépithelial
Carcinome sur adénome pléomorphe non invasif (capsule respectée) ou avec invasion minimale (<1,5 mm)	
<u>GRADE INTERMEDIAIRE</u> Récurrence fréquentes Métastases >10-15 %	Carcinome muco-épidermoïde de grade intermédiaire
	Carcinome à cellules acineuses sans contingent dédifférencié avec Ki67>10 %
	Carcinome adénoïde kystique cribriforme et/ou trabéculaire
	Carcinome sébacé avec atypies discrètes à modérées
<u>HAUT GRADE</u> Métastases fréquentes	Carcinome muco-épidermoïde de haut grade
	Carcinome adénoïde kystique avec contingent massif > 30 %
	Adénocarcinome SAI de haut grade
	Carcinome canalaire salivaire
	Carcinome dédifférencié
	Carcinome sur adénome pléomorphe massivement invasif
	Carcinome à grandes cellules
	Carcinome à petites cellules
	Carcinome épidermoïde
	Carcinome sébacé avec atypies marquées
	Adénocarcinome mucineux

Il existe des **lésions de pronostic incertain** pour lesquelles les données de la littérature sont trop peu nombreuses et/ ou contradictoires pour pouvoir les classer formellement dans une des 3 catégories précédentes.

Ces diagnostics doivent impérativement faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire.

- adénocarcinome cribriforme de la langue
- carcinome myoépithelial
- carcinome oncocytaire
- carcinome lympho-épithelial.

Tableau 4 : classification de l'ensemble des tumeurs des glandes salivaires selon l'Organisation Mondiale de la Santé [Barnes 2005]

Tumeurs épithéliales malignes

Carcinome à cellules acineuses
Carcinome mucoépidermoïde
Carcinome adénoïde kystique
Adénocarcinome polymorphe de bas grade
Carcinome épithélial myoépithélial
Carcinome à cellules claires SAI
Adénocarcinome à cellules basales
Carcinome sébacé
Lymphadénocarcinome sébacé
Cystadénocarcinome
Cystadénocarcinome cribriforme de bas grade
Adénocarcinome mucineux
Carcinome oncocytaire
Carcinome canalaire salivaire
Adénocarcinome SAI
Carcinome myoépithélial
Carcinome ex-adénome pléomorphe
Carcinosarcome
Adénome pléomorphe métastasiant
Carcinome épidermoïde
Carcinome à petites cellules
Carcinome à grandes cellules
Carcinome lymphoépithélial
Sialoblastome

Tumeurs épithéliales bénignes

Adénome pléomorphe
Myoépithéliome
Adénome à cellules basales
Tumeur de Warthin
Oncocytome
Adénome canaliculaire
Adénome sébacé
Lymphadénome sébacé ou non
Papillome canalaire
 Papillome canalaire inversé
 Papillome intracanaire
 Sialadénome papillifère
Cystadénome

Tumeurs des tissus mous

Hémangiome

Tumeurs hématologiques

Lymphome de Hodgkin
Lymphome B diffus à grandes cellules
Lymphome B extraganglionnaire de la zone marginale

Tumeurs secondaires

6. Traitement

Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive.

6.1. Place de la chirurgie

Il est indiqué de pratiquer une exérèse chirurgicale complète qui devra être élargie dans le cas d'une tumeur des glandes salivaires accessoires (standard).

En cas d'extension aux éléments nobles, une chirurgie élargie mutilante peut être envisagée (nerf VII, V ou XII, fosse infratemporale, mandibule, bas du crâne) (option).

En l'absence de paralysie préopératoire et en cas d'envahissement macroscopique du VII, la préservation du nerf facial suivie d'une radiothérapie postopératoire ou l'exérèse du nerf facial sont deux options.

En présence d'un déficit facial préopératoire, un envahissement du nerf facial est à craindre ; dans ce cas, la résection-greffe, si elle est possible, est l'attitude thérapeutique de référence. La réparation par greffe ou par transposition nerveuse sera associée autant que possible à la chirurgie d'exérèse.

En présence d'un envahissement capsulaire macroscopique, une exérèse extracapsulaire élargie doit être réalisée.

Le curage ganglionnaire homolatéral est un standard en présence d'adénopathies détectables cliniquement ou sur le TDM. En l'absence d'adénopathies clinique ou TDM, le curage est le standard pour les tumeurs T2-T4 de haut grade et T4b ; il est optionnel sur les tumeurs de bas grade et les tumeurs T1 de haut grade. En cas de lésion tumorale médiane, il est recommandé de réaliser un curage bilatéral. Ce curage peut être fait dans un deuxième temps, en fonction du bilan d'extension en imagerie ou de l'analyse histopathologique.

La chirurgie des métastases peut être envisagée en cas d'un nombre restreint de métastases pulmonaires.

Critères d'opérabilité et de résécabilité

Il n'existe pas à ce jour de définition unanimement acceptée du concept de résécabilité.

L'évaluation de la résécabilité doit se faire dans le cadre d'une concertation chirurgicale et pluridisciplinaire (standard), en sachant que la chirurgie, si elle est possible, reste le temps essentiel du traitement de ces tumeurs.

Il est recommandé de considérer un cancer comme non carcinologiquement résécable :

- s'il existe un doute sur la possibilité d'une exérèse anatomiquement et macroscopiquement satisfaisante ;
- si l'intervention même associée à une radiothérapie complémentaire, ne peut a priori assurer le contrôle local ou régional.

Pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs des glandes salivaires, la stratégie à adopter est identique en cas de non résécabilité ou de non opérabilité (accord d'experts).

6.2. Radiothérapie

Il n'y a pas de technique d'irradiation standard. La technique d'irradiation de ces tumeurs doit être une irradiation conformationnelle avec dosimétrie prévisionnelle 3D (avec ou non modulation d'intensité). L'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est recommandée pour les équipes bénéficiant de l'ensemble des techniques requises, dans toutes les indications de la radiothérapie aux photons.

L'irradiation postopératoire des aires ganglionnaires cervicales peut être indiquée en fonction des données de l'examen anatomopathologique du curage cervical (rupture capsulaire par exemple). Cette irradiation ganglionnaire cervicale est systématique pour les tumeurs de haut grade lorsque le curage est contre-indiqué.

Place de la radiothérapie pour les patients ayant eu une chirurgie complète

La radiothérapie postopératoire aux photons est indiquée dans les tumeurs de haut grade de stades II, III et IV et dans les tumeurs de bas grade de stades III et IV (standard, niveau de preuve B2). Dans les tumeurs de grade intermédiaire, la nécessité d'une radiothérapie devra être discutée au cas par cas en RCP en fonction des arguments cliniques, chirurgicaux et anatomopathologiques.

La radiothérapie postopératoire aux photons n'est pas indiquée pour les tumeurs de bas grade de stades I et II complètement réséquées, ni systématiquement dans les tumeurs de haut grade de stade I (résection macroscopiquement et microscopiquement complète et absence de ganglions envahis) (standard, niveau de preuve B2).

Cette irradiation post-opératoire des tumeurs de haut grade de stade I est proposée lorsqu'existent des critères d'agressivité de la tumeur, ou des éléments d'incertitude sur la radicalité de l'exérèse chirurgicale. Par exemple, les tumeurs de haut grade du lobe profond de la parotide bénéficieront en règle générale d'une radiothérapie post-opératoire, du fait de l'étroitesse des marges d'exérèse, et des limites de l'examen histopathologique.

Place de la radiothérapie pour les patients opérés - chirurgie macroscopiquement ou microscopiquement incomplète

La radiothérapie postopératoire est indiquée dans tous les cas où la chirurgie est macroscopiquement ou microscopiquement incomplète (standard). Il n'y a pas de type de radiothérapie standard.

Place de la radiothérapie pour les patients non opérables et/ou non résécables et/ou récidivants

L'hadronthérapie exclusive, quand elle est réalisable, doit être préférée dans les formes non opérables/récidivantes car elle permet une amélioration du contrôle local (niveau de preuve B1) à la radiothérapie exclusive aux photons et à la chirurgie de réduction tumorale suivie d'une radiothérapie aux photons (recommandation, accord d'experts). Les traitements mixtes (photonthérapie - hadronthérapie) ne sont pas recommandés.

6.3. Place de la chimiothérapie

La chimiothérapie n'a pas fait la preuve de son efficacité chez les patients porteurs d'un cancer des glandes salivaires quel que soit son stade (y compris métastatique) ; son utilisation devrait faire l'objet d'études cliniques notamment avec les nouveaux cytostatiques.

Dans le cas du carcinome épidermoïde de glande salivaire, la radiothérapie peut être une radiochimiothérapie.

6.4. Surveillance des patients traités

Il n'existe pas à l'heure actuelle de données de la littérature permettant de définir le rythme et le contenu des bilans pour la surveillance des patients atteints de cancers des glandes salivaires. On recommande une surveillance trimestrielle la première année (pendant 2 ans pour les formes de haut grade) puis semestrielle pendant 3 ans (5 ans pour les formes de haut grade).

La réalisation d'une imagerie post-thérapeutique puis de surveillance annuelle est une option : IRM ou échographie à haute définition.

Une surveillance annuelle très prolongée reste préconisée par la suite pour les lésions de haut grade (dépistage des métastases pulmonaires uniques opérables).

La survie à cinq ans varie très largement en fonction des différents facteurs pronostiques, supérieure à 95 % pour les tumeurs de bas grade de stade I, inférieure à 10 % pour les tumeurs de haut grade de stade IV.

6.5. Traitement d'un patient en récurrence locorégionale

Standard

Il n'y a pas d'attitude standard.

Options

- reprise chirurgicale si possible suivie d'une radiothérapie postopératoire
- radiothérapie exclusive si la chirurgie est récusée ou refusée
- curage uni ou bilatéral si récurrence ganglionnaire
- chimiothérapie si tumeur de haut grade (pas de standard).

7. Perspectives de recherche clinique

Parmi les thèmes abordés dans ce document, plusieurs thèmes continuent en 2009 de faire l'objet de controverses sur l'interprétation des données, ou présentent des incertitudes et constitueront naturellement les thèmes de recherche prospective nationale générée par le projet REFCOR dans ce domaine des tumeurs rares :

- La place de l'aspiration à l'aiguille fine, ou cytoponction, dans le diagnostic préopératoire.
- L'imagerie dans le bilan diagnostique et notamment la valeur de l'IRM et de ses nouvelles séquences (qui allongent la durée de l'examen).
- La valeur diagnostique de la conjonction de la ponction cytologique et de l'IRM.
- Les modalités chirurgicales optimales de résection de la tumeur primitive.
- La place de l'analyse extemporanée peropératoire.
- La place du traitement chirurgical des aires ganglionnaires cervicales.
- La place de l'irradiation postopératoire (quelles indications, quelles techniques, quelle place pour la RCMi, irradiation des aires ganglionnaires, hadronthérapie, etc...).
- La place de la chimiothérapie notamment dans le cadre des cancers inopérables ou récidivants.
- Les modalités de surveillance et la place de l'imagerie.
- La valeur pronostique et les indications thérapeutiques des différents types histopathologiques.

Glossaire des termes techniques de radiothérapie

Photonthérapie

Radiothérapie transcutanée aux **photons** (la plus utilisée, et de loin) en radiothérapie classique bi-dimensionnelle (RC2D), en radiothérapie conformationnelle 3D (RC3D), en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI, ou IMRT en anglais), ou en techniques spéciales (tomothérapie, CyberKnife par exemple).

Electronthérapie

Radiothérapie transcutanée aux **électrons** (compléments de dose au niveau des aires ganglionnaires cervicales ou de la parotide, par exemple).

Hadronthérapie (les hadrons constituent les noyaux des atomes)

Radiothérapie transcutanée utilisant des **particules «lourdes»** (si on les compare aux électrons et photons...)

- **Protons** (protonthérapie)
- **Neutrons** (neutronthérapie)
- **Ions lourds** (= ions légers pour certains...) : ions **Carbone** principalement.

Les protons ont des propriétés de précision balistique bien supérieures à celles des photons ; les neutrons des propriétés d'efficacité biologique relative très intéressantes pour les tumeurs radiorésistantes que sont les tumeurs des glandes salivaires ; les ions lourds associent ces 2 types de propriétés, balistiques et biologiques.

En France, actuellement, seule la protonthérapie est disponible. Les Centres de neutronthérapie ont stoppé leur activité. Les ions lourds ne seront pas disponibles en clinique avant au mieux 2012.

Textes de référence

AJCC [American Joint Committee on Cancer]. Salivary gland (including parotid, submaxillary and sublingual). In : J.B.Lippincott Company, ed. Manual for staging of cancer. Philadelphia: 1993. p. 67-69.

AJCC [American Joint Committee on Cancer]. Salivary gland (including parotid, submaxillary and sublingual). In : J.B.Lippincott Company, ed. Manual for staging of cancer. 5th ed. Philadelphia: 1997.

Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. **World Health Organization** classification of tumors, pathology and genetics of head and neck tumors. Lyon: IARC Press, 2005.
<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb9/index.php> (accédé le 18/5/09)

Bensadoun RJ, Allavena C, Chauvel P, Dassonville O, Demard F, Dieu-Bosquet L, Lacau St Guily J, Ettore F, Gory-Delabaere G, Marcy PY, Reyt E. **Standards, Options et Recommandations** 2003 pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs malignes des glandes salivaires (lymphomes, sarcomes et mélanomes exclus), mise à jour. Bull Cancer. 2003; 90(7): 629-42

Bensadoun RJ, Dassonville O, Rousmans S. Standards, Options et Recommandations 2007 pour la prise en charge thérapeutique du patient atteint d'une tumeur maligne des glandes salivaires (lymphomes, sarcomes et mélanomes exclus), mise à jour. <http://www.sor-cancer.fr/index.php?tg=articles&topics=11> (accédé le 25/2/09)

Wittekind C, Hutter R, Greene FL, Klimpfinger M, Sobin LH. [**UICC**] TNM Atlas: Illustrated Guide to the TNM Classification of Malignant Tumours. 5th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2005.

ABRÉVIATIONS

CE	Carcinome épidermoïde
CT	Chimiothérapie
CT-CR	Chimioradiothérapie
FNA	<i>Fine Needle Aspiration</i> (ponction cytologique à l'aiguille fine)
GSA	Glandes salivaires accessoires
GSP	Glandes salivaires principales
IRM	Imagerie par résonance magnétique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé (<i>WHO = World Health Organization</i>)
RTE	Radiothérapie
RC2D	Radiothérapie classique bi-dimensionnelle
RC3D	Radiothérapie conformationnelle 3D
RCMI	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (<i>IMRT = Intensity Modulation RadioTherapy</i>)
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SAI	Sans autre indication
SOR	Standards, Options, Recommandations
TDM	Tomodensitométrie (synonyme = scanner)
TEP-FDG	Tomographie par émission de positons après injection de F-Fluoro-2-Déoxy-Glucose (synonyme = TEP-scan) (<i>PETscan = Positon Emission Tomography</i>)