

# Adénopathies métastatiques de carcinome épidermoïde sans porte d'entrée

## Les icônes utilisées dans cette référence

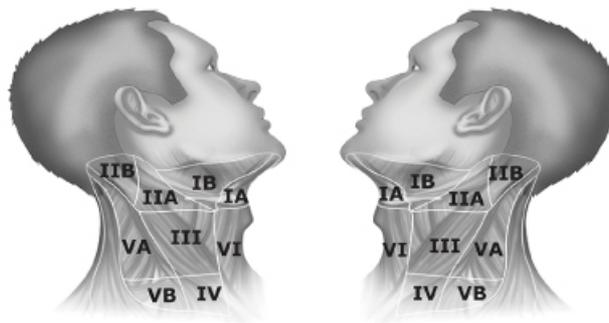


Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de paragraphe

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail national, pluridisciplinaire de professionnels de santé, avec l'appui méthodologique du Réseau Régional de Cancérologie du Grand Est (NEON), en tenant compte des autorisations de mise sur le marché des traitements disponibles et des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science **au 16 juin 2023**.

## 1. Introduction

- Une adénopathie cervicale métastatique d'un carcinome épidermoïde sans primitif retrouvé est définie par une maladie métastatique ganglionnaire cervicale sans tumeur primitive retrouvée au niveau des voies aérodigestives supérieures (VADS) à l'issue d'un bilan exhaustif approprié.
- Cette entité clinique particulière a bénéficié d'avancées significatives pour le diagnostic histologique ainsi que pour l'identification de la lésion primitive.



Classification de Robbins

## 2. Classification TNM spécifique

- La 8<sup>ème</sup> édition de la classification TNM de l'UICC présente plusieurs changements significatifs par rapport à la classification précédente (Tableau 1). Cette nouvelle classification tient compte du statut viral (HPV/p16 ou EBV) retrouvé au sein de l'adénopathie pour les stades cN. La classification suit celles de l'oropharynx p16+/HPV+ en cas de ganglion p16+/HPV+ et suit celle du nasopharynx en cas de ganglion EBV+. Pour les autres situations, une classification N modifiée a été proposée intégrant la notion d'extension extra-ganglionnaire. Cette nouvelle version du TNM propose des classifications cliniques cN et histologique pN différentes.
- Pour les adénopathies métastatiques à carcinome épidermoïde HPV-induit sans primitif retrouvé à l'issue d'un bilan exhaustif, on parlera de stade cT0. Pour les carcinomes épidermoïdes non viro-induits, on parlera de stade cTx.
- Le fait le plus marquant est la place prise par le statut viral dans le pronostic et donc dans les stades. Les tumeurs induites par le virus HPV sont de meilleur pronostic. Les tumeurs induites par EBV sont de pronostic intermédiaire avec disparition du stade I. En l'absence de virus retrouvé, ces tumeurs sont considérées comme ayant le plus mauvais pronostic avec disparition des stades I et II.

**Tableau 1 : classification TNM 8<sup>ème</sup> édition 2017 :**

	p16- / HPV- / EBV-		p16+ / HPV + en l'absence de tabagisme		EBV +
	Classification clinique cN	Classification histologique pN	Classification clinique cN	Classification histologique pN	
<b>N1</b>	Unique, homolatérale ≤ 3 cm sans EEC	Unique, homolatérale ≤ 3 cm sans EEC	Unilatéral ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension	Une à 4 adénopathies	Unilatérale dans le cou et/ou unilatérale ou bilatérales en rétropharyngé, ≤ 6 cm au-dessus du bord inférieur du cricoïde
<b>N2a</b>	Unique, homolatérale 3 à 6 cm sans EEC	Unique, homolatérale ≤ 3 cm avec EEC	Controlatérale ou bilatérales, ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension	5 adénopathies ou plus	Cervicales bilatérales, ≤ 6 cm restant au-dessus du bord inférieur du cartilage cricoïde
<b>N2b</b>		Unique homolatérale 3 à 6 cm sans EEC			
<b>N2c</b>	Multiple homolatérale ≤ 6 cm sans EEC	Multiple homolatérale ≤ 6 cm sans EEC			
<b>N3a</b>	Bilatérales ou controlatérale ≤ 6 cm sans EEC	Bilatérale ou controlatérale ≤ 6 cm sans EEC			
<b>N3b</b>	Tout N ≥ 6 cm sans EEC	Tout N ≥ 6 cm sans EEC			Unique ou multiples au dessous du bord inférieur du cartilage cricoïde
<b>N3c</b>	Tout N avec EEC clinique	Unique ≥ 3 cm avec EEC ou multiples avec EEC			
<b>Stade I</b>	Non applicable		T0 N1 M0		Non applicable
<b>Stade II</b>	Non applicable		T0 N2 M0		T0 N1 M0
<b>Stade III</b>	T0 N1 M0		T0 N3 M0		T0 N2 M0
<b>Stade IV</b>	IVa : T0 N2 M0 IVb : T0 N3 M0 IVc : T0 N1-3 M1		T0 N1-3 M1	T0 N1-2 M1	IVa : T0 N3 M0 IVb : T0 N1-3 M1

### 3. Diagnostic d'adénopathie et recherche du primitif

- La prise en charge initiale d'un patient avec une vraisemblable adénopathie cervicale unique ou multiple doit comporter les éléments suivants :
  - Un examen clinique exhaustif comportant notamment l'examen des muqueuses des voies aérodigestives supérieures, et l'examen des téguments de la face, du scalp et de l'oreille externe,
  - Un bilan d'imagerie à la recherche du primitif et dans le cadre du bilan d'extension,
  - Un prélèvement cytologique et/ou histologique de l'adénopathie pour en préciser la nature et orienter la prise en charge, notamment avec l'aide des analyses de biologie moléculaire,
  - Le plus souvent un bilan endoscopique des voies aérodigestives supérieures sous anesthésie générale.

### 3.1. Bilan d'imagerie

- Les explorations en imagerie doivent toujours précéder les explorations invasives afin de réduire le risque de faux positif dans l'identification de la tumeur primitive. Un scanner cervico-facial et thoracique injecté sera le plus souvent réalisé en première intention, notamment pour permettre de :
  - Poser le diagnostic d'adénopathie devant une masse cervicale de diagnostic indéterminé,
  - En apprécier l'extirpabilité chirurgicale,
  - Rechercher une lésion tumorale primitive,
  - Et faire un premier bilan d'extension.
- Le taux de détection du scanner d'une lésion primitive dans le bilan d'une adénopathie sans porte d'entrée varie entre 9,6 % et 23 % selon les études (Muraki, 1984) (NP2), (Waltonen, 2009 ; Freudenberg, 2005) (NP4). Le taux de faux positif est de l'ordre de 14 % (Freudenberg, 2005) (NP4).
- L'IRM a été peu évaluée dans la recherche de lésion primitive cervico-faciale. Néanmoins, certaines études récentes ont montré son intérêt (Godeny, 2016 ; Choi, 2016) (NP4).
- L'intérêt de la TEP-TDM au 18F-FDG a été largement démontré pour la recherche d'une tumeur primitive des VADS en cas d'adénopathie métastatique cervicale sans porte d'entrée, avec un taux de détection qui variait de 24,5 à 41 % selon les séries et une modification de prise en charge thérapeutique qui variaient dans 12,2 à 34,7 % des cas (Rusthoven, 2004 ; Sève, 2007 ; Al-Ibraheem, 2009) (NP2). La méta-analyse de Zhu et al. portant sur 7 études et 243 patients retrouvait des sensibilité et spécificité de la TEP-TDM au 18F-FDG respectives de 97 % et 68 % (Zhu, 2013) (NP1). L'examen est recommandé par différents guidelines nationaux et internationaux (Vergez, 2013 ; Adelstein, 2017) (grade B).

### 3.2. Cytoponction, microbiopsie et adénectomie

- La réalisation d'une cytoponction, dans le cadre du bilan initial d'une masse cervicale isolée, est un examen fondamental largement validé par la communauté scientifique. La sensibilité et la spécificité des cytoponctions de masses cervicales étaient respectivement de 89,6 % et 96,5 % dans une méta-analyse de 2008 (Tandon, 2008) (NP1).

Devant un résultat cytologique non équivoque, notamment avec l'utilisation de techniques de biologie moléculaire pour la mise en évidence de l'origine HPV, et en concordance avec le tableau clinique, le traitement pourra être institué après avis de la RCP sur la seule base de la cytologie, sans recours à un prélèvement histologique. En cas de suspicion d'origine thyroïdienne, un dosage de la thyroglobuline dans le liquide de rinçage de l'aiguille de cytoponction pourra être réalisé.
- La pratique d'une microbiopsie peut être indiquée secondairement en cas de cytoponction non significative ou dont le résultat est discordant avec le contexte clinique (Balm, 2010) (NP1). Cette technique de prélèvement est plus précise que la cytoponction pour diagnostiquer le lymphome (Oh, 2016) (NP4).

Un guidage radiologique (échographie ou scanner) permet d'augmenter significativement le rendement diagnostique de la cytoponction, surtout en cas d'adénopathie d'allure kystique ou fortement nécrotique (Balm, 2010) (NP1).
- En cas de non-extirpabilité de l'adénopathie (taille importante de l'adénopathie, localisation trop profonde, envahissement des structures vasculaires ou nerveuses) et après échec diagnostique des cytoponctions et/ou de microbiopsies au trocart, une biopsie chirurgicale peut s'avérer nécessaire.
- En l'absence de diagnostic avec la cytoponction et/ou la microbiopsie et si l'adénopathie est considérée comme extirpable, une adénectomie à visée diagnostique est préférable à une biopsie chirurgicale afin de limiter le risque de dissémination (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS), 2017). Dans ce cas, il est recommandé de réaliser un examen histologique extemporané, afin de réaliser un curage ganglionnaire cervical dans le même temps opératoire si celui-ci est indiqué dans la prise en charge.

### 3.3. Endoscopie des VADS sous anesthésie générale

- L'examen endoscopique des VADS sous anesthésie générale est un des éléments clés du bilan diagnostique, en particulier en cas de résultat cytologique ou histologique en faveur d'une adénopathie métastatique d'un carcinome épidermoïde. L'ensemble des muqueuses de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx devra être examiné attentivement.

### 3.3.1. Intérêt des technologies avancées de modification de la lumière comme le Narrow-Band Imaging (NBI)

- L'intérêt du Narrow-Band Imaging (NBI) pour rechercher le primitif a fait l'objet d'une revue systématique et d'une méta-analyse en 2019 (Di Maio, 2020) (NP4). Les auteurs rapportaient une sensibilité à 0,83 % (0,54-0,95) et une spécificité à 0,88 (0,55-0,97). Cet examen aurait permis l'identification du primitif chez 61 de ces 169 patients, soit un taux de détection de 39 %. Cette technologie doit encore faire la preuve de sa supériorité par rapport à l'amélioration constante des techniques d'explorations vidéoscopiques en lumière blanche, notamment avec l'utilisation de la Haute Définition (HD).

### 3.3.2. Biopsies pharyngées ou amygdalectomie systématiques

- Lorsqu'il n'existe aucune lésion évidente lors de l'examen endoscopique, il est classique de réaliser des biopsies pharyngées « aléatoires » et/ou une amygdalectomie ipsilatérale systématique, avec un rendement supérieur pour l'amygdalectomie par rapport aux biopsies profondes à l'aveugle (Waltonen 2009) (NP4).
- Quelques cas d'atteintes bilatérales ont été rapportés, avec des auteurs recommandant fortement la réalisation d'une amygdalectomie bilatérale systématique (Koch, 2001 ; Khotari, 2008 ; Podeur, 2020) (NP4). Il semblerait que le taux de primitifs synchrones bilatéraux soit significativement plus élevé particulièrement dans le cas de carcinomes HPV-induits. Cependant, les données de la littérature ne permettent pas de dire si l'amygdalectomie bilatérale a modifié le pronostic dans la mesure où une irradiation prophylactique des muqueuses du pharynx est le plus souvent réalisée, et probablement aussi en raison de la grande radiosensibilité des carcinomes épidermoïdes HPV-induits.

### 3.3.3. Mucosectomie endoscopique de base de langue

- De nombreuses études ont démontré l'intérêt de la mucosectomie de base de langue lorsqu'aucune lésion tumorale n'est identifiée malgré un bilan exhaustif (Di Maio, 2019 ; Hatten, 2017 ; Winter, 2017 ; Graboyes, 2015 ; Patel, 2013 ; Compton, 2011) (NP4).
- Dans deux revues systématiques de 2019 et 2020, le taux moyen de détection du primitif était compris entre 72 % (17 % à 90 %) et 78 % (Farooq, 2019 ; Van Weert, 2020) (NP4). Par contre, le taux de détection du primitif était de 13 % en cas d'adénopathie cervicale p16 négative (Kubik, 2021) (NP4). La mucosectomie de base de langue semble donc plus pertinente en cas d'adénopathie à carcinome épidermoïde HPV-induit. Cependant, les complications rapportées n'étaient pas négligeables avec 4,4 % d'hémorragie nécessitant un acte d'hémostase sous anesthésie générale, 2,9 % de recours à une alimentation entérale périopératoire, et 0,4 % de décès (Van Weert, 2020) (NP4).
- Il n'existe pas de donnée clinique permettant de montrer une augmentation de la survie ou du contrôle loco-régional après une mucosectomie de base de langue comparativement à une irradiation prophylactique systématique des muqueuses du pharynx (Wray, 2018) (NP4). Une étude prospective randomisée (RoboCUP) est actuellement en cours pour statuer sur l'intérêt de ce geste. Ces gestes se conçoivent uniquement dans le cadre d'un essai clinique.

## 3.4. Apport de la biologie moléculaire

### 3.4.1. Etude du statut HPV

- Un grand nombre d'adénopathies métastatiques sans porte d'entrée sont en rapport avec un carcinome oropharyngé occulte souvent HPV-induit.
- La présence d'ADN d'HPV dans un ganglion métastatique d'un carcinome épidermoïde oriente vers un cancer localisé dans l'oropharynx qui est le site anatomique où se développe quasi-exclusivement ce type de cancer (Bouvard, 2009).
- En l'absence de seuil bien identifié, la signification d'une hyperexpression de la protéine p16 sur du matériel de cytoponction ne permet pas d'affirmer avec certitude l'origine HPV du carcinome (Fakhry, 2018). Dans ce cas, l'origine HPV peut être identifiée par des techniques de biologie moléculaire.
- Par contre, sur du tissu ganglionnaire obtenu par microbiopsie, la recherche de l'origine HPV sera précisée par immunohistochimie p16 comme sur le matériel de biopsies ganglionnaires ou d'adénectomies chirurgicales (Golunski, 2019) (NP1).
- Lorsque les ganglions sont situés en dehors des aires II et III ou lorsque le carcinome est kératinisant, la recherche d'une hyperexpression de la protéine p16 ne suffit pas pour affirmer avec certitude l'origine HPV-induite du carcinome (Fakhry, 2018) (Recommandations du Collège Américain de Pathologie). La recherche de l'origine HPV par des techniques de biologie moléculaire est alors recommandée.

### 3.4.2. Etude du statut EBV

- Devant une adénopathie cervicale postérieure (secteur IIb et V) d'un carcinome épidermoïde non kératinisant p16 négatif, il faudra penser à faire une hybridation in situ à la recherche d'ADN du virus Epstein Barr (EBV) dont la positivité sera en faveur d'un primitif nasopharyngé qui peut aussi se présenter sous la forme d'adénopathies prévalentes sans primitif retrouvé à l'issu du bilan initial (Luo, 2019) (NP1). La recherche de l'origine HPV par des techniques de biologie moléculaire est alors recommandée.



- Les explorations en imagerie doivent toujours précéder les explorations invasives afin de réduire le risque de faux positif dans l'identification de la tumeur primitive (grade A). La réalisation d'une imagerie cervico-faciale en coupe (TDM ou IRM) et d'une TEP-TDM au 18F-FDG est recommandée en première intention (SFORL, Bilan préthérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS, 2013 (texte long)) (grade A).
- La réalisation d'une cytoponction ou d'une microbiopsie de l'adénopathie est recommandée en première intention. Devant une adénopathie d'allure kystique ou fortement nécrotique, un guidage échographique est recommandé (grade A).  
En l'absence de résultat, une adénectomie (adénopathie extirpable) ou une biopsie chirurgicale (adénopathie non extirpable) seront réalisées en seconde intention (avis d'experts).
- Il est recommandé de rechercher systématiquement l'origine HPV du carcinome par immunohistochimie p16 (matériel de microbiopsie, biopsie ganglionnaire, adénectomie) ou par technique de biologie moléculaire (matériel de cytoponction, adénopathies en dehors des aires II et III, carcinome kératinisant) (grade A).
- En cas de carcinome épidermoïde peu ou non différencié HPV-négatif (immunohistochimie p16 ou biologie moléculaire), une recherche du virus d'Epstein Barr est recommandée (grade A).
- La réalisation d'un examen complet de la cavité buccale, du pharynx et du larynx sous anesthésie générale à la recherche d'une lésion muqueuse primitive est recommandée (grade A). L'utilisation du Narrow-Band Imaging (NBI) est une option en complément de l'examen en lumière blanche (avis d'experts).
- Lorsqu'il n'existe aucune lésion évidente lors de l'examen endoscopique, et si l'histologie de l'adénopathie est compatible avec une origine oropharyngée, il est recommandé de réaliser une amygdalectomie ipsilatérale en l'absence d'antécédent d'amygdalectomie. La réalisation d'une amygdalectomie bilatérale n'est pas recommandée en routine (avis d'experts).
- La réalisation d'une mucosectomie endoscopique de base de langue n'est pas recommandée en routine et serait plutôt réservée, le cas échéant, aux adénopathies liées à un carcinome HPV-induit (accord d'experts).

## 4. Traitement et surveillance

- En l'absence d'étude randomisée, la prise en charge des patients avec une adénopathie cervicale à carcinome épidermoïde sans primitif retrouvé reste en partie controversée.
- Les séries rapportées sont toutes rétrospectives, incluant des adénopathies à carcinome épidermoïde de bien différencié à non différencié, avec des durées d'inclusion parfois très larges exposant à une grande hétérogénéité des prises en charge au sein même de la série.

## 4.1. Place de la chirurgie

- Les secteurs concernés par le curage sont les secteurs IA, II, III et IV (avis d'experts).
- Aucune étude randomisée de niveau de preuve 1 n'a comparé la chirurgie à la radiothérapie comme prise en charge initiale. Les données disponibles de niveau de preuve 4 n'ont pas montré de différence significative de survie globale ni de contrôle local (Balaker, 2012 ; Lou, 2015 ; Demiroz, 2014) (NP4).
- En 2012, une méta-analyse a analysé 18 études publiées entre 1998 et 2010 incluant au total 1726 patients (Balaker, 2012) (NP4). Il s'agit de la plus grande série de patients jamais rapportée sur cette pathologie. Les études sélectionnées étaient toutes rétrospectives et incluaient entre 24 et 273 patients. Les résultats de cette méta-analyse n'ont pas retrouvé de différence significative de survie globale à 5 ans entre les patients traités par chirurgie première avec une radiothérapie ou une radiochimiothérapie adjuvante et les patients traités par radiochimiothérapie première (52,4 % versus 46,6 %,  $p = 0,55$ ). Le statut HPV n'a pas été colligé et n'a donc pas pu être analysé comme variable pronostique.
- Dans une série rétrospective relativement homogène avec un traitement chirurgical en première intention, la survie sans récurrence à 5 ans était de 92 % et la survie globale était liée à la résection incomplète (R1/R2 vs R0) ( $p = 0,028$ ) et au tabagisme ( $p = 0,020$ ) en analyse multivariée (Strojan, 2016) (NP4). Le statut HPV n'était pas rapporté.
- En l'absence de supériorité clairement démontrée, la prise en charge chirurgicale première, encore assez communément admise, peut être remise en question selon le pronostic de la maladie et la morbidité de la chirurgie.

### 4.1.1. Place de la chirurgie en fonction du pronostic

- Il semblerait qu'une résection ganglionnaire incomplète (R1 et/ou R2) soit un facteur pronostic défavorable en termes de survie globale et survie sans récurrence pour les patients opérés (Strojan, 2016 ; Fakhrian, 2012) (NP4).
- Dans ces conditions, il ne paraît pas raisonnable de réaliser un curage ganglionnaire devant une ou des adénopathie(s) dont les caractéristiques cliniques et radiologiques présentent des éléments faisant craindre une exérèse incomplète. Il n'y a malheureusement pas de consensus sur les éléments à prendre en considération pour apprécier le caractère résecable ou non d'une adénopathie. Dans une étude parue en 2010, 5 critères radiologiques scannographiques ont été proposés pour prédire l'infiltration tumorale de la carotide (Pons, 2010) (NP4).
- Un certain nombre de ces adénopathies cervicales sans primitif peuvent être attribuées à un primitif oropharyngé non retrouvé dans la mesure où l'origine HPV est mise en évidence au sein d'une adénopathie (Compton, 2011). Par ailleurs, les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx induits par une infection à un virus HPV de haut risque sont de meilleur pronostic que les carcinomes épidermoïdes non induits par HPV. Ces carcinomes sont généralement considérés comme étant plus radiosensibles que les carcinomes épidermoïdes non HPV-induits (Lassen, 2009 ; Kumar, 2008) (NP4).
- Cependant, ce statut a encore été très peu pris en compte dans le contexte des adénopathies sans primitif (Tribius, 2012) (NP4). Le caractère rétrospectif de la plupart des séries, publiées sur des intervalles de temps très longs, avec de nombreuses données non disponibles, doit probablement expliquer ce manque d'analyse en sous-groupe.

### 4.1.2. Place de la chirurgie en fonction de sa morbidité

- Le pronostic de ces patients dépend principalement du statut cN, avec une diminution significative de la survie globale et de la survie sans récurrence plus le stade cN augmentait (Balaker, 2012 ; Strojan, 2016 ; Fakhrian, 2012) (NP1).
- D'autre part, la morbidité du curage ganglionnaire tend à augmenter avec le statut ganglionnaire (risque de lésion nerveuse sur le nerf vague, le nerf hypoglosse ou le nerf spinal).
- Compte tenu de l'absence de bénéfice évident de la chirurgie première en termes de contrôle local ou de survie globale, il paraît raisonnable de discuter l'opportunité d'un curage ganglionnaire extensif en cas de stade ganglionnaire évolué.
- Dans ces conditions, un traitement par radiothérapie potentialisée d'emblée aura l'avantage d'être plus court et d'entraîner moins de morbidité cumulée qu'un traitement chirurgical suivi de radiothérapie adjuvante. Cette attitude non chirurgicale d'emblée paraît encore plus justifiée dans le cadre des adénopathies à carcinome épidermoïde HPV-induites considérées comme plus radiosensibles (Lassen, 2009 ; Kumar, 2008) (NP4).



- Devant une ou des adénopathie(s) cervicale(s) dont les caractéristiques cliniques et radiologiques présentent des éléments faisant espérer une exérèse complète, deux stratégies thérapeutiques sont possibles :
  - Soit un curage ganglionnaire cervical en première intention,  
Un traitement chirurgical ganglionnaire est recommandé en première intention dans le cas d'un stade cN débutant (cN1, cN2a, cN2b) avec une faible morbidité espérée (avis d'experts).
  - Soit une radiothérapie muqueuse et cervicale bilatérale en première intention.  
Une radiothérapie muqueuse et cervicale bilatérale est recommandée en première intention dans le cas d'un stade cN évolué, ou dans le cas d'un carcinome épidermoïde HPV-induit (avis d'experts).
- Après traitement chirurgical en première intention, la réalisation d'une radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires cervicales bilatérales et des muqueuses du pharynx est recommandée pour réduire à la fois le risque de récurrence ganglionnaire et le risque d'émergence d'une lésion primitive (grade B).
- Une irradiation cervicale unilatérale peut se discuter en cas d'adénopathie unique  $\leq 3$  cm sans facteur histologique de mauvais pronostic (avis d'experts).

## 4.2. Place de la radiothérapie

- La radiothérapie externe a une place majeure :
  - soit en situation post-opératoire après curage ganglionnaire selon le résultat histologique,
  - soit en situation exclusive associée à une chimiothérapie concomitante quasi systématique.
- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec boost intégré (RCMI) est la technique de référence largement utilisée dans le traitement des cancers des VADS. Elle permet une meilleure protection des organes à risque notamment les glandes salivaires, le larynx, les muscles constricteurs pharyngés et donc de diminuer les toxicités à long terme, en particulier la xérostomie et l'altération de la déglutition.

#### 4.2.1. Peut-on se passer d'une radiothérapie adjuvante après un traitement chirurgical par curage ganglionnaire en première intention ?

- La méta-analyse de Liu et al., regroupant 15 études soit 1347 patients, a montré une diminution de l'incidence de l'émergence métachrone du primitif quand l'irradiation muqueuse était réalisée (RR = 0,59 ; p = 0,01) ainsi qu'une augmentation significative de la survie sans maladie à 5 ans (RR = 0,75 ; p = 0,005) (Liu, 2016) (NP4).
- Dans une série monocentrique américaine rétrospective déjà ancienne de 136 patients traités entre 1968 et 1992 par chirurgie puis radiothérapie, le principal facteur prédictif de récurrence ganglionnaire était la présence d'une extension extra-ganglionnaire (16 % versus 0 %, p = 0,004) (Colletier, 1998) (NP4). Dans ce groupe de patients, le second facteur prédictif de récurrence ganglionnaire était le nombre de ganglion atteint (22 % en cas d'adénopathie multiple versus 7 % en cas d'adénopathie unique, p = 0,02).
- En traitement adjuvant dans les stades précoces, la série de Iganej de 2002 (106 patients traités entre 1969 et 1994) retrouvait un taux de contrôle local sensiblement identique pour les pN1 et pN2a sans rupture capsulaire (TNM 7<sup>ème</sup> édition AJCC) de 81 % dans le groupe traité par chirurgie seule, versus 89 % dans le groupe ayant bénéficié de chirurgie et radiothérapie (p = 0,94) (Iganey, 2002) (NP4). Par contre, pour les stades pN2b, pN2c et pN3 (TNM 7<sup>ème</sup> édition AJCC) et les adénopathies en rupture capsulaire, une radiothérapie adjuvante semblait supérieure à une chirurgie seule ou une radiothérapie seule sur la survie globale et spécifique (Wallace, 2011) (NP4).
- Dans une revue de la littérature publiée en 2001, 4 études rétrospectives de patients traités par chirurgie seule ont été analysées, retrouvant un taux global d'émergence d'un primitif de 25 % (30 des 121 patients), un taux de récurrence ganglionnaire médian de 34 % et une survie globale à 5 ans de 66 (Nieder, 2001) (NP4).
- Dans une série rétrospective multicentrique danoise de 277 patients, le taux actuariel d'émergence à 5 ans d'une lésion primitive était significativement plus élevé pour les 23 patients traités par chirurgie seule comparativement aux patients traités par radiothérapie adjuvante (54 % versus 15 % ; p<0,0001) (Grau, 2000) (NP4).
- Dans une série rétrospective déjà ancienne de 24 patients traités par chirurgie seule, une lésion primitive a été diagnostiquée dans les 5 ans chez un seul patient (4 %) mais 6 patients (25 %) ont présenté une récurrence ganglionnaire isolée du côté opéré dans un délai médian de 3 mois (Coster, 1992) (NP4). Quatre de ces 6 patients présentaient une extension extra-ganglionnaire et/ou un statut ganglionnaire supérieur ou égal à pN2a.
- Ces résultats, bien que tous de faible niveau de preuve, plaident pour la réalisation d'une radiothérapie adjuvante à la fois pour réduire le risque de récurrence ganglionnaire, en particulier en cas d'extension extra-ganglionnaire ou de stade ganglionnaire élevé, et également pour réduire le risque d'émergence d'une lésion primitive.
- Pour les patients opérés avec un statut ganglionnaire pN1 R0 sans extension extra-ganglionnaire, la radiothérapie adjuvante au niveau cervical pourrait être épargnée.
- Il est important de noter qu'aucune de ces études, pour la plupart anciennes, n'a pris en compte le statut HPV. Une stratification des résultats selon le statut HPV ne peut donc être réalisée.
- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est donc actuellement la technique d'irradiation de choix en permettant une diminution significative de la toxicité tardive (Madani, 2008 ; Chen, 2011 ; Nutting, 2011) (NP2).

#### 4.2.2. Peut-on faire une irradiation cervicale unilatérale ?

- La question encore débattue est celle d'une irradiation ganglionnaire cervicale unilatérale ou bilatérale.
- Un essai randomisé (EORTC 22205) posant cette question a été fermé par défaut d'inclusion.
- La plupart des études rétrospectives comportant des patients ayant reçu une radiothérapie cervicale unilatérale ont mis en évidence un taux de récurrence ganglionnaire controlatéral faible, inférieur à 10 %, avec la réserve suivante : ces séries rétrospectives ne comportaient qu'un faible effectif de patients puisque la majorité des patients recevaient une irradiation ganglionnaire bilatérale (Troussier, 2018) (NP4).
- Une récente revue a analysé des données publiées de 19 études soit 942 patients traités entre 1989 et 2016 avec des techniques de radiothérapie conformationnelle 3D ou RCMI parmi lesquels 20,3 % ont reçu une irradiation cervicale unilatérale (Cabreria, 2018) (NP4). Seuls 20 patients (soit moins de 2 % de l'effectif) ont présenté une récurrence ganglionnaire controlatérale. Néanmoins, le taux de récurrence controlatérale était significativement supérieur parmi les patients ayant reçu une radiothérapie unilatérale par rapport à ceux ayant été irradiés de manière bilatérale, respectivement de 6,2 % et 1,3 %.
- Une méta-analyse, d'après des données publiées provenant de 16 études soit 1449 patients, a également montré une augmentation significative du contrôle locorégional du cou controlatéral chez les patients ayant été traités par une radiothérapie bilatérale comparés à ceux ayant reçu une radiothérapie unilatérale avec un risque relatif (RR de 0,30 ;  $p < 0,0005$ ) avec une augmentation non significative de la survie sans maladie à 5 ans (RR = 0,81 ;  $p = 0,09$ ) (Kumar, 2008) (NP4).
- Cependant, il faut souligner la limite de ces deux analyses réalisées à partir de résultats bruts sans aucun ajustement sur la stadification ganglionnaire initiale.
- Une série française rétrospective multicentrique incluant 350 patients, dont 297 patients avec des données dosimétriques de radiothérapie, a mis en évidence des résultats similaires : 52,2 % des patients ayant une atteinte ganglionnaire unilatérale ont reçu une irradiation bilatérale et 20,5 % des patients ayant une atteinte ganglionnaire unilatérale ont été uniquement traités par une radiothérapie unilatérale (Pflumio, 2019) (NP4). Parmi ces derniers patients, seulement 7 ont présenté une rechute controlatérale : l'incidence cumulée de rechute régionale à 3 ans était supérieure parmi les patients ayant été irradiés de manière unilatérale par rapport à ceux irradiés de manière bilatérale, respectivement de 16,9 % et 7,7 %. Néanmoins, cette différence n'était pas significative ( $p = 0,17$ ).
- Ainsi, même si le taux de rechute ganglionnaire controlatéral reste faible, une irradiation ganglionnaire bilatérale est recommandée en cas d'atteinte cervicale unilatérale, d'autant plus que les techniques actuelles de RCMI permettent de diminuer la dose délivrée aux glandes salivaires controlatérales et par conséquent, la xérostomie à long terme (Nutting, 2011) (NP4).
- Quant au choix des niveaux des aires ganglionnaires à irradier en fonction des aires envahies et des différentes localisations, la dernière mise à jour, comprenant des recommandations émises par un panel d'experts européens, publiée en 2019, reste une référence à suivre (Biau, 2019) (avis d'experts).

#### 4.2.3. Quel volume d'irradiation au niveau des muqueuses ?

- L'irradiation muqueuse est nécessaire pour diminuer le risque de rechute locale. Dans la série française de Pflumio et al., en analyse multivariée, le taux de rechute local muqueux était significativement inférieur en cas d'irradiation muqueuse alors que seulement 22,4 % des patients n'avaient pas eu cette irradiation muqueuse (RR = 0,30,  $p < 0,01$ ) (Pflumio, 2019) (NP4).
- La question encore soulevée est celle de la définition du volume-cible muqueux.
- L'irradiation pan-muqueuse des muqueuses pharyngées du nasopharynx à l'hypopharynx en incluant le larynx était le volume irradié dans la grande majorité des séries rétrospectives.
- Plus récemment, quelques études ont été publiées dans lesquelles une irradiation muqueuse focalisée sur l'oropharynx a été réalisée avant même la généralisation de la recherche du statut HPV. Dans la série de Hu et al. comportant 60 patients parmi lesquels 56 % avaient un tabagisme de plus de 10 paquets-année, 4 patients seulement ont présenté une récurrence muqueuse dont 2 hors oropharynx (hypopharynx et oesophage cervical) (Hu, 2017) (NP4).  
L'absence de stratification des résultats en fonction du statut HPV limite la portée de cette étude.
- L'émergence d'un primitif dans la cavité buccale est rare. Dans deux séries rétrospectives réalisées en RCMI et n'incluant pas la muqueuse de la cavité buccale dans le volume d'irradiation, le taux de récurrence dans la cavité buccale était très inférieur à 5 % (Kamal, 2018) (NP4) ; (Cuaron, 2016) (NP4). L'étude française comprenant 350 patients, plus hétérogène dans les volumes d'irradiation muqueux puisque la cavité buccale était irradiée chez 24 % des patients, a mis en évidence cinq récurrences au niveau de la cavité buccale dont quatre hors champ d'irradiation (Pflumio, 2019) (NP4).

## 4.2.4. Doses et volume d'irradiation

### 4.2.4.1. Dose d'irradiation

- Au niveau des aires ganglionnaires :
  - 70 Gy (2-2,1 Gy par fraction) au niveau de l'adénopathie en place,
  - 60 à 66 Gy (2-2,1 Gy par fraction) dans les volumes-cibles à haut risque en post-opératoire, définies comme les aires envahies initiales (66 Gy si marges de résection considérées R1, rupture capsulaire),
  - et 54 à 56 Gy (1,6-1,7 Gy par fraction) dans les volumes-cibles à faible risque, c'est-à-dire les aires ganglionnaires non envahies.
  - Une dose de 59 à 63 Gy (1,8 Gy par fraction) sur un volume-cible à risque intermédiaire, de façon optionnelle, peut être prescrite sur les aires ganglionnaires adjacentes aux volumes-cibles à haut risque.
- Au niveau muqueux : le volume muqueux est considéré dans le volume-cible à faible risque recevant 54 à 56 Gy.
- L'incidence de l'émergence métachrone du primitif reste faible de 3 à 8 % (Troussier, 2018) (NP4) voire est estimée en moyenne à 3,5 % pour les séries les plus récentes (Cabrera, 2018) (NP4). Ainsi, l'augmentation de dose au niveau des muqueuses pharyngées ne montrerait donc pas de bénéfice en termes de diminution du risque de récurrence et serait par contre délétère en termes de toxicités (Lavigne, 2019) (NP4).
- Ainsi, dans la série monocentrique de Kamal et al. évaluant 260 patients irradiés en RCMI, ayant reçu une dose médiane de 54 Gy au niveau du volume muqueux pharyngé, et parmi lesquels seuls 6 patients ont reçu une dose  $\geq 60$  Gy, seuls 10 patients ont présenté une récurrence muqueuse dont 8 en volume irradié (Kamal, 2018) (NP4).

### 4.2.4.2. Volume d'irradiation muqueux (cas particuliers)

- Si dans le prélèvement ganglionnaire, p16 est positif et confirmé en biologie moléculaire, il est possible, après discussion en RCP, de limiter l'irradiation à l'oropharynx antérieur et latéral (base de langue, amygdale).
- Si la recherche est positive pour l'ADN/ARN d'EBV, après discussion en RCP, l'irradiation pourra se limiter au nasopharynx (avis d'experts).
- En l'absence de confirmation par biologie moléculaire, si p16 est positif et/ou s'il s'agit d'un carcinome indifférencié et/ou d'un patient d'origine asiatique ou méditerranéenne, il est préférable d'irradier à la fois le nasopharynx et l'oropharynx, dans la mesure où les carcinomes du nasopharynx peuvent présenter une surexpression de p16 (avis d'experts).
- Pour tous les patients où le prélèvement est p16 négatif, il est préférable de conserver une irradiation de l'ensemble des muqueuses pharyngées de l'oropharynx à l'hypopharynx incluant le larynx supra-glottique, avec une épargne de la muqueuse de la cavité buccale (avis d'experts).



- Il n'est pas recommandé de réaliser un curage ganglionnaire devant une ou des adénopathie(s) dont les caractéristiques cliniques et radiologiques présentent des éléments faisant craindre une exérèse incomplète (avis d'experts).
- Dans ces conditions, un traitement par radiothérapie potentialisée (sauf contre-indication) est recommandé, incluant les muqueuses du pharynx et les aires ganglionnaires cervicales bilatérales.
- En cas de traitement non chirurgical en première intention, si l'origine HPV-induite a pu être démontrée (immunohistochimique p16 ou biologie moléculaire), une potentialisation de la radiothérapie par sels de platine plutôt que par cetuximab est recommandée (grade A).

## 4.3. Place de la chimiothérapie

### 4.3.1. Traitement

- Aucune étude de haut niveau de preuve ne permet de justifier d'un traitement chirurgical ou non chirurgical en première intention. Les données disponibles, toutes de niveau de preuve 4, n'ont pas montré de différence significative de survie globale ni de contrôle local entre un traitement chirurgical en première intention ou un traitement par radiochimiothérapie en première intention.
- Si le primitif a été retrouvé lors du bilan initial, le référentiel de traitement en rapport avec la localisation du primitif s'applique.

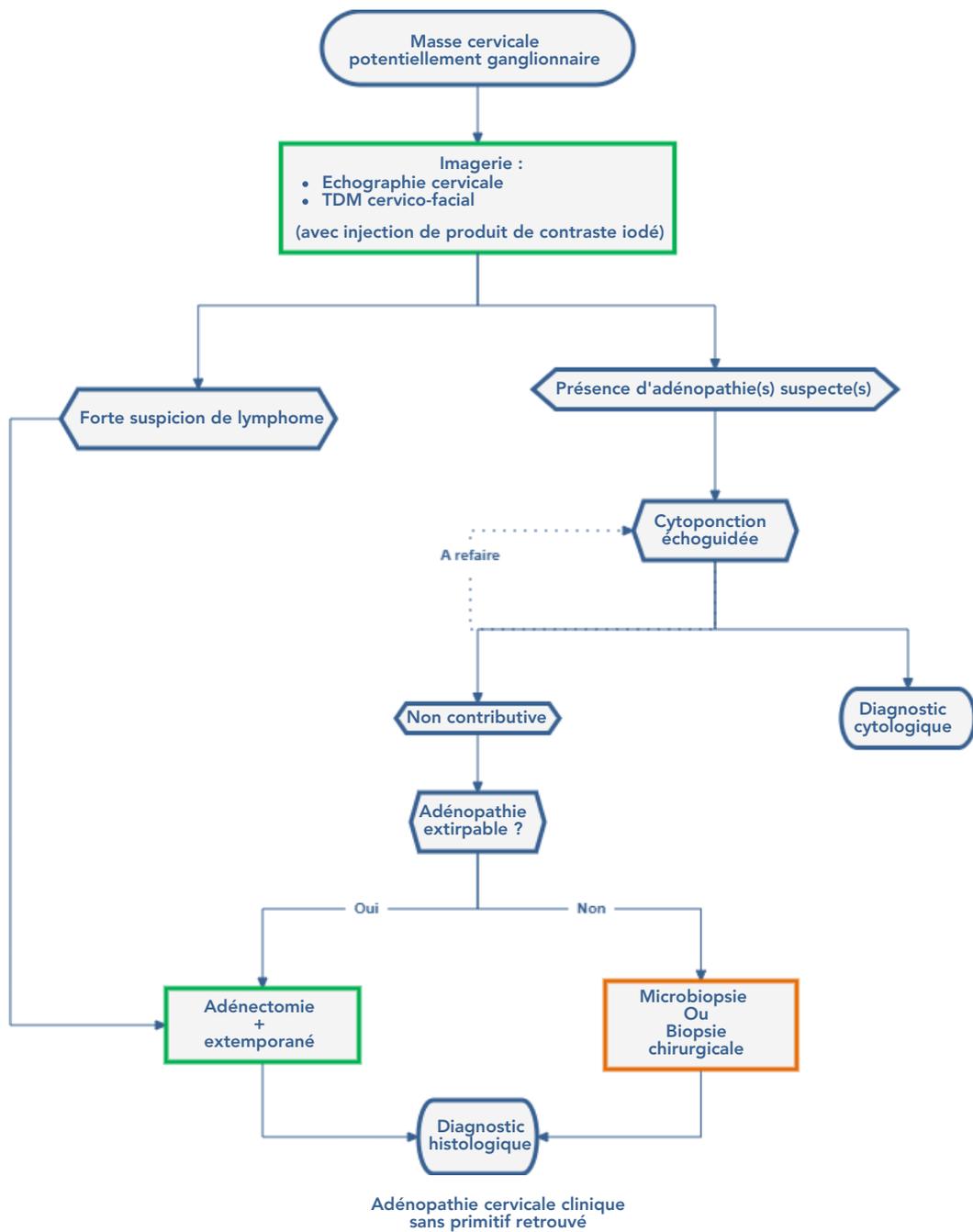
### 4.3.2. Chimiothérapie

- En association à la radiothérapie adjuvante, la chimiothérapie se discute après un traitement chirurgical en première intention par curage ganglionnaire.
- Les indications sont basées sur des résultats de prise en charge de carcinomes épidermoïdes de primitif connu de la tête et du cou. La présence d'une rupture capsulaire ganglionnaire et de marges de résections tumorales positives sont les deux éléments histologiques péjoratifs pour lesquels la chimiothérapie associée à la radiothérapie en adjuvant a permis une amélioration de la survie globale, de la survie sans récurrence et du contrôle locorégional (Cooper, 2004).
- Lorsqu'un traitement non chirurgical est décidé en première intention, les patients sont traités par radiothérapie seule ou radiothérapie potentialisée (Balaker, 2012 ; Wallace, 2011 ; Pflumio, 2019) (NP4). S'il est probable que les auteurs aient appliqué les mêmes principes thérapeutiques que pour les patients atteints d'un primitif pharyngo-laryngé connu avec une radiothérapie seule pour les stades débutants et une radiothérapie potentialisée pour les stades avancés, les critères de choix ne sont pas précisés dans ces études toujours rétrospectives.
- Dans le cas de métastases ganglionnaires d'un carcinome épidermoïde HPV induit, les résultats de deux études récentes plaident pour une potentialisation de la radiothérapie première par un sel de platine plutôt que par cetuximab, en l'absence de contre-indication (Mehanna, 2019 ; Gillison, 2018) (NP1).

### 4.4. Surveillance

- La surveillance post-thérapeutique des patients traités pour des adénopathies cervicales à carcinome épidermoïde sans primitif retrouvé présente une spécificité par rapport à la surveillance des patients traités avec un primitif identifié : l'apparition potentielle d'une tumeur primitive passée initialement inaperçue.
- L'analyse de la littérature nous renseigne sur le taux d'émergence d'une lésion muqueuse primitive compris entre 1,2 % et 19,2 %, avec une prédominance pour l'oropharynx et l'hypopharynx (Vergez, 2012 ; Wallace, 2012 ; Kubik, 2021 ; Kothari, 2008) (NP4). Tous les patients n'avaient pas eu de bilan initial exhaustif selon les recommandations actuelles, et la recherche du primitif n'était pas guidée par le statut viro-induit ou non du carcinome. Il est probable que le taux d'émergence d'une lésion primitive diminue avec l'amélioration du bilan initial permettant de mettre en évidence des lésions de très petites tailles.
- En l'absence de recommandations spécifiques dans la littérature pour la surveillance post-thérapeutique de ces patients, les recommandations de la Société Française d'ORL s'appliquent (Halimi, 2015).

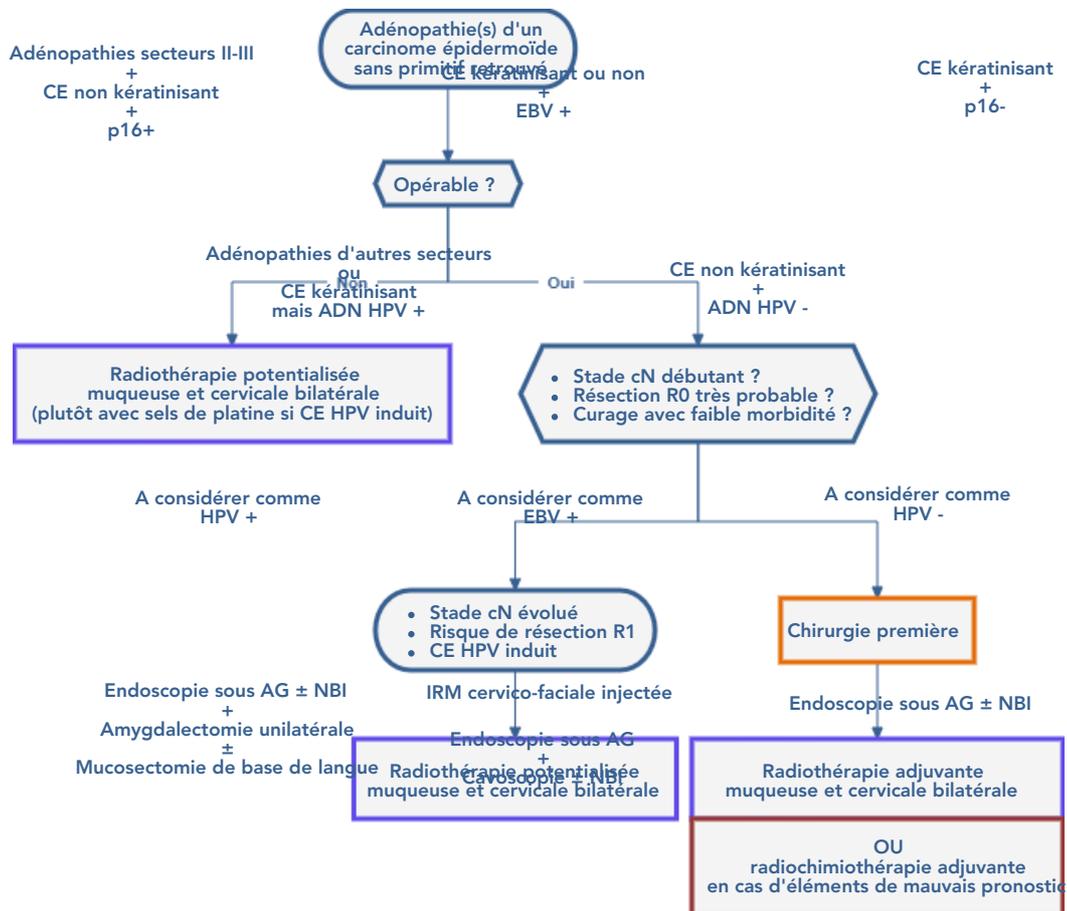
## 5. Arbres décisionnels



- Examen clinique
- Nasofibroskopie ± NBI
- TDM cervico-facial et thoracique avec injection de PDC isolé
- TEP-TDM au 18F-FDG

Cytoponction  
IHC ADN HPV  
± IHC EBV

Microbiopsie  
IHC p16 ± ADN HPV  
± IHC EBV



## 6. Bibliographie

- Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, Spencer S et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017 ; 15 : 761–70.
- Al-Ibraheem A, Buck A, Krause BJ, Scheidhauer K et al. Clinical Applications of FDG PET and PET/CT in Head and Neck Cancer. *J Oncol.* 2009 ; 208725.
- American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM et al. Clinical Practice Guideline : Evaluation of the Neck Mass in Adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 ; 157 (2\_suppl) : 51–30.
- Balaker AE, Abemayor E, Elashoff D, St John MA. Cancer of unknown primary: does treatment modality make a difference? *Laryngoscope.* 2012 ; 122 : 1279–82.
- Balm AJM, van Velthuisen MLF, Hoebbers FJP, Vogel WV et al. Diagnosis and treatment of a neck node swelling suspicious for a malignancy: an algorithmic approach. *Int J Surg Oncol.* 2010 ; 581540.
- Berta E, Atallah I, Reyt E, Boyer E, Karkas A, Righini CA. The role of tonsillectomy in the initial diagnostic work-up of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014 ; 131 (5) : 305-8.
- Biau J, Lapeyre M, Troussier I, Budach W et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiother Oncol.* 2019 ; 134 : 1–9.
- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009 ; 10 : 321–2.
- Cabrera Rodríguez J, Cacicedo J, Giral J, García Miragall E et al. GEORCC recommendations on target volumes in radiotherapy for Head Neck Cancer of Unknown Primary. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 ; 130 : 51–9.

- Chen AM, Li B-Q, Farwell DG, Marsano J et al.  
Improved dosimetric and clinical outcomes with intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer of unknown primary origin.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 ; 79 : 756–62.
- Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, Goepfert H et al.  
Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: Outcomes and patterns of failure.  
*Head & Neck.* 1998 ; 20 : 674–81.
- Choi YJ, Lee JH, Kim HO, Kim DY et al.  
Histogram Analysis of Apparent Diffusion Coefficients for Occult Tonsil Cancer in Patients with Cervical Nodal Metastasis from an Unknown Primary Site at Presentation.  
*Radiology.* 2016 ; 278 : 146–55.
- Compton AM, Moore-Medlin T, Herman-Ferdinandez L, Clark C et al.  
Human papillomavirus in metastatic lymph nodes from unknown primary head and neck squamous cell carcinoma.  
*Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 ; 141 : 51–7.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer et al.  
Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.  
*Thyroid.* 2009 ; 19 : 1167–214.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J et al.  
Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck.  
*N Engl J Med.* 2004 ; 350 : 1937–44.
- Coster JR, Foote RL, Olsen KD, Jack SM et al.  
Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy.  
*International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics.* 1992 ; 23 : 743–9.
- Cuaron J, Rao S, Wolden S, Zelefsky M et al.  
Patterns of failure in patients with head and neck carcinoma of unknown primary treated with radiation therapy: Patterns of failure in head and neck carcinoma of unknown primary treated with RT.  
*Head & Neck.* 2016 ; 38 : E426–31.
- Demiroz C, Vainshtein JM, Koukourakis GV, Gutfeld O et al.  
Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary: Neck dissection and radiotherapy or definitive radiotherapy: Neck Dissection Plus RT Versus Definitive RT.  
*Head & Neck.* 2014 ; 36 : 1589–95.
- Di Maio P, Iocca O, De Virgilio A, et al.  
Narrow band imaging in head and neck unknown primary carcinoma: A systematic review and meta-analysis.  
*Laryngoscope.* 2020 ; 130 (7) : 1692-1700.
- Fakhrian K, Thamm R, Knapp S, Molls M et al.  
Radio(chemo)therapy in the management of squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site: A retrospective analysis\*.  
*Strahlentherapie und Onkologie.* 2012 ; 188 : 56–61.
- Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM, Jordan RC et al.  
Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline.  
*J Clin Oncol.* 2018 ; 36 : 3152–61.
- Farooq S, Khandavilli S, Dretzke J, et al.  
Transoral tongue base mucosectomy for the identification of the primary site in the work-up of cancers of unknown origin: Systematic review and meta-analysis.  
*Oral Oncol.* 2019 ; 91 : 97-106
- Freudenberg LS, Fischer M, Antoch G, Jentzen W et al.  
Dual modality of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary.  
*Med Princ Pract.* 2005 ; 14 : 155–60.
- Gillison ML, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, et al.  
CheckMate 141: 1-Year Update and Subgroup Analysis of Nivolumab as First-Line Therapy in Patients with Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer.  
*Oncologist.* 2018 ; 23 (9) : 1079-1082.
- Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al.  
Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial

[published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 7 ; 395 (10226) : 784]. *Lancet*. 2019 ; 393 (10166) : 40-50.

- Godény M, Lengyel Z, Polony G, Nagy ZT et al.  
Impact of 3T multiparametric MRI and FDG-PET-CT in the evaluation of occult primary cancer with cervical node metastasis.  
*Cancer Imaging*. 2016 4 ; 16 : 38.
- Golusinski P, Di Maio P, Pehlivan B, Colley S et al.  
Evidence for the approach to the diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma occult primary tumors of the head and neck.  
*Oral Oncol*. 2019 ; 88 : 145-52.
- Graboyes EM, Sinha P, Thorstad WL, Rich JT.  
Management of human papillomavirus-related unknown primaries of the head and neck with a transoral surgical approach: Transoral management of p16+ unknown primary.  
*Head & Neck*. 2015 ; 37 : 1603-11.
- Grani G, Fumarola A.  
Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy.  
*J Clin Endocrinol Metab*. 2014 ; 99 : 1970-82.
- Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB.  
Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology.  
*Radiother Oncol*. 2000 ; 55 (2) : 121-9.
- Geltzeiler M, Doerfler S, Turner M, Albergotti WG et al.  
Transoral robotic surgery for management of cervical unknown primary squamous cell carcinoma: Updates on efficacy, surgical technique and margin status.  
*Oral Oncol*. 2017 ; 66 : 9-13.
- Halimi C, Barry B, De Raucourt D, Choussy O et al.  
Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL), short version. Diagnosis of local recurrence and metachronous locations in head and neck oncology.  
*Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015 ; 132 : 287-90.
- Hatten KM, O'Malley BW, Bur AM, Patel MR et al.  
Transoral Robotic Surgery-Assisted Endoscopy With Primary Site Detection and Treatment in Occult Mucosal Primaries.  
*JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 ; 143 : 267-73.
- Hu KS, Mourad WF, Gamez ME, Lin W et al.  
Five-year outcomes of an oropharynx-directed treatment approach for unknown primary of the head and neck.  
*Oral Oncology*. 2017 ; 70 : 14-22.
- Iganej S, Kagan R, Anderson P, Rao A et al.  
Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse.  
*Head Neck*. 2002 ; 24 : 236-46.
- Kamal M, Mohamed ASR, Fuller CD, Sturgis EM et al.  
Outcomes of patients diagnosed with carcinoma metastatic to the neck from an unknown primary source and treated with intensity-modulated radiation therapy.  
*Cancer*. 2018 ; 124 : 1415-27.
- Koch WM, Bhatti N, Williams MF, Eisele DW.  
Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source.  
*Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 ; 124 (3) : 331-3
- Kothari P, Randhawa PS, Farrell R  
Role of tonsillectomy in the search for a squamous cell carcinoma from an unknown primary in the head and neck.  
*Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008 ; 46 (4) : 283-7.
- Kubik MW, Channir HI, Rubek N, et al.  
TORS Base-of-Tongue Mucosectomy in Human Papilloma Virus-Negative Carcinoma of Unknown Primary.  
*Laryngoscope*. 2021 ; 131 (1) : 78-81.
- Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP et al.  
EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. J  
*Clin Oncol*. 2008 ; 26 : 3128-37.
- Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, Tramm T et al.  
Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck.  
*J Clin Oncol*. 2009 ; 27 : 1992-8.
- Lavigne AW, Margalit DN, Rawal B, Puzanov M et al.  
IMRT-based treatment of unknown primary malignancy of the head and neck: Outcomes and improved toxicity with decreased mucosal dose and larynx sparing.  
*Head Neck*. 2019 ; 41 : 959-66.
- Ligey A, Gentil J, Créhange G, Montbarbon X et al.  
Impact of target volumes and radiation technique on loco-regional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node

metastases from an unknown primary.  
*Radiotherapy and Oncology*. 2009 ; 93 : 483–7.

- Liu X, Li D, Li N, Zhu X.  
Optimization of radiotherapy for neck carcinoma metastasis from unknown primary sites : a meta-analysis.  
*Oncotarget*. 2016 ; 7 (48) : 78736-78746.
- Lou J, Wang S, Wang K, Chen C et al.  
Squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site: The impact of neck dissection.  
*J Cancer Res Ther*. 2015 ; 11 Suppl 2 : C161-167.
- Luo WJ, Feng YF, Guo R, et al.  
Patterns of EBV-positive cervical lymph node involvement in head and neck cancer and implications for the management of nasopharyngeal carcinoma T0 classification.  
*Oral Oncol*. 2019 ; 91 : 7-12.
- Madani I, Vakaet L, Bonte K, Boterberg T et al.  
Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Lymph Node Metastases From Unknown Primary Cancer.  
*International Journal of Radiation Oncology\*Biolog\*Physic*s. 2008 ; 71 : 1158–66.
- Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al.  
Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial.  
*Lancet*. 2019 ; 393 (10166) : 51-60.
- Muraki AS, Mancuso AA, Harnsberger HR.  
Metastatic cervical adenopathy from tumors of unknown origin: the role of CT.  
*Radiology*. 1984 ; 152 : 749-53.
- Nieder C, Gregoire V, Ang KK.  
Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple?  
*International Journal of Radiation Oncology\*Biolog\*Physic*s. 2001 ; 50 : 727–33.
- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG et al.  
Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial.  
*Lancet Oncol*. 2011 ; 12 : 127–36.
- Oh KH, Woo JS, Cho JG, Baek SK et al.  
Efficacy of ultrasound-guided core needle gun biopsy in diagnosing cervical lymphadenopathy.  
*Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2016 ; 133 : 401–4.
- Patel SA, Magnuson JS, Holsinger FC, Karni RJ et al.  
Robotic surgery for primary head and neck squamous cell carcinoma of unknown site.  
*JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 ; 139 : 1203–11.
- Pflumio C, Troussier I, Sun XS, Salleron J et al.  
Unilateral or bilateral irradiation in cervical lymph node metastases of unknown primary? A retrospective cohort study.  
*European Journal of Cancer*. 2019 ; 111 : 69–81.
- Podeur P, Mancini J, Delgrande J, et al.  
Role of Tonsillectomy in the Management of Carcinomas of Unknown Primary of the Head and Neck : A Retrospective Study Based on p16 Analysis.  
*Front Oncol*. 2020 ; 10 : 594168.
- Pons Y, Ukkola-Pons E, Clément P, Gauthier J et al.  
Relevance of 5 different imaging signs in the evaluation of carotid artery invasion by cervical lymphadenopathy in head and neck squamous cell carcinoma.  
*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 ; 109 : 775–8.
- Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC.  
The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor.  
*Cancer*. 2004 ; 101 : 2641–9.
- Sève P, Billotey C, Broussolle C, Dumontet 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.
- Strojjan P, Kokalj M, Zadnik V, Aničič A et al.  
Squamous cell carcinoma of unknown primary tumor metastatic to neck nodes: role of elective irradiation.  
*European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016 ; 273 : 4561–9.
- Tandon S, Shahab R, Benton JI, Ghosh SK et al.  
Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: comparison with a systematic review and meta-analysis.  
*Head Neck*. 2008 ; 30 : 1246–52.
- Tribius S, Hoffmann AS, Bastrop S, Görögh T et al.  
HPV status in patients with head and neck of carcinoma of unknown primary site: HPV, tobacco smoking, and outcome.  
*Oral Oncol*. 2012 ; 48 : 1178–84.
- Troussier I, Klausner G, Blais E, Giraud P et al.  
Évolutions dans la prise en charge des métastases ganglionnaires cervicales sans cancer primitif retrouvé : doses et volumes cibles de la

radiothérapie avec modulation d'intensité.  
*Cancer/Radiothérapie. 2018 ; 22 : 438-46.*

- Troussier I, Klausner G, Morinière S, Blais E et al.  
Advances in the management of cervical lymphadenopathies of unknown primary: advances in diagnostic imaging and surgical modalities and new international staging system.  
*Bull Cancer. 2018 ; 105 : 181-92.*
- Van Weert S, Rijken JA, Plantone F, et al.  
A systematic review on Transoral robotic surgery (TORS) for carcinoma of unknown primary origin: Has tongue base mucosectomy become indispensable?  
*Clin Otolaryngol. 2020 ; 45 (5) : 732-738*
- Vergez S, Morinière S, Dubrulle F, Salaun P-Y et al.  
Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part I: Locoregional extension assessment: 2012 SFORL guidelines.  
*Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2013 ; 130 : 39-45.*
- Wallace A, Richards GM, Harari PM, Kirwan JM et al.  
Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site.  
*American Journal of Otolaryngology. 2011 ; 32 : 286-90.*
- Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE et al.  
Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin : evolution and efficacy of the modern workup.  
*Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 ; 135 : 1024-9.*
- Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE, Agrawal A.  
Tonsillectomy vs. deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors.  
*Laryngoscope. 2009 ; 119 : 102-106*
- Winter SC, Ofo E, Meikle D, Silva P et al.  
Trans-oral robotic assisted tongue base mucosectomy for investigation of cancer of unknown primary in the head and neck region. The UK experience.  
*Clin Otolaryngol. 2017 ; 42 : 1247-51.*
- Wray J, Amdur RJ, Christopherson KM, et al.  
Lingual Tonsillectomy Likely Does Not Improve Outcomes for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck From an Unknown Primary Site.  
*Am J Clin Oncol. 2018 ; 41 (12) : 1216-1219*
- Zhu L, Wang N.  
18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis.  
*Surg Oncol. 2013 ; 22 : 190-4.*