

D. Quinodoz, P. Dulguerov,
A. S. Allal, R. Abele et
W. Lehmann

ADÉNOPATHIES CERVICALES MÉTASTATIQUES DE CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES D'ORIGINE INDÉTERMINÉE

Ce travail analyse le devenir de 33 patients traités pour des adénopathies cervicales de carcinomes épidermoïdes d'origine indéterminée. Un protocole thérapeutique associant un évidement ganglionnaire à une radiothérapie postopératoire des aires cervicales et des 3 étages du pharynx a été appliqué chez 23 patients. Le traitement a consisté en une chirurgie seule chez 4 patients. Il a été d'emblée palliatif par radiothérapie et/ou chimiothérapie dans 6 cas. Le premier groupe a une survie à 3 ans de 58%. Le contrôle loco-régional est de 18/23 cas (76%). Dans les suites, un carcinome épidermoïde est apparu chez 5 patients de ce groupe, dont 2 en dehors du champ d'irradiation. Chez les patients du deuxième groupe, 2 sont en vie à 3 ans. Deux ont développé une récurrence loco-régionale et 3 ont développé un carcinome épidermoïde primitif. Les patients traités de façon palliative ont une survie inférieure à une année. Ces résultats semblent confirmer que l'irradiation postopératoire est un traitement complémentaire utile à la chirurgie dans la prise en charge de ces cancers, améliorant le contrôle loco-régional, la survie, et diminuant le risque d'apparition ultérieure d'une tumeur primaire.

Mots-clés : carcinome épidermoïde • métastase ganglionnaire cervicale • évidement ganglionnaire cervical • radiothérapie

NECK METASTASIS FROM UNKNOWN PRIMARY

This study analyzes the outcome of 33 patients with neck metastasis from an unknown primary. A treatment protocol combining neck dissection and post-operative radiotherapy of the neck and the 3 levels of the pharynx was used in 23 of them. Four were treated with surgery alone and six with palliative radio and/or chemotherapy. The first group had a 3 years survival rate of 58%. The local control is 18/23 (76%). During the follow up (minimum of 3 years), a squamous cell carcinoma appeared in 5 patients of which 2 outside the radiation fields. In the second group, the survival rate is 50%; two patients developed a local recurrence and in 3, a head and neck primary appeared. None of palliative treated patients survived more than a year. Our results seem to indicate that radiotherapy is a useful adjunction to surgery to improve local control and to prevent subsequent head and neck primary.

Méd et Hyg 1996; 54: 1968-70

Introduction

Les adénopathies cervicales métastatiques de carcinomes épidermoïdes sans porte d'entrée sont définies comme la présence de métastases ganglionnaires sans tumeur primitive décelable. La localisation et l'histologie de ces métastases sont évocatrices d'une origine tumorale au niveau de la muqueuse des voies aéro-digestives supérieures (VADS). Aux difficultés diagnostiques posées par ces cas particuliers, s'ajoute le problème du traitement d'un cancer dont on ne connaît pas l'origine.

Depuis 1976, notre clinique a adopté le protocole thérapeutique de l'Institut Gustave-Roussy de Paris (IGR) (1), associant chirurgie et radiothérapie. La chirurgie consiste en un évidement ganglionnaire cervical complet homolatéral. La radiothérapie postopératoire est délivrée sur les 2 aires cervicales et, à titre prophylactique, sur les 3 étages du pharynx, dans le but de stériliser un probable foyer tumoral infraclinique à ce niveau.

Le but de ce travail est de revoir l'ensemble des patients ayant présenté, au cours des onze dernières années, des adénopathies cervicales métastatiques de carcinomes épidermoïdes en apparence primitives et d'analyser l'efficacité et la tolérance de ce protocole thérapeutique.

Matériel et méthode

Trente-trois malades porteurs d'une adénopathie cervicale sans porte d'entrée ont été diagnostiqués et traités dans notre clinique, entre 1983 et 1993. N'ont été pris en considération dans cette étude, que les malades chez lesquels le diagnostic a été posé sur la base d'un examen histologique ou cytologique et pour lesquels le bilan, incluant un examen ORL complet, des examens radiologiques et une panendoscopie, n'a pas permis de mettre en évidence de tumeur primitive. Lors de la panendoscopie, des biopsies étagées systématiques du pharynx ont été effectuées. Il n'y a pas eu de tonsillectomie à visée diagnostique. Aucun de ces patients n'a d'antécédent de carcinome épidermoïde.

Nous avons considéré 3 groupes de patients : ceux ayant été traités selon le protocole thérapeutique de l'IGR, associant chirurgie et radiothérapie, ceux traités par chirurgie seule et ceux ayant reçu un traitement palliatif d'emblée.

La classification clinique des adénopathies métastatiques a été établie selon la classification TNM de l'UICC de 1988 (4). Elle comprend : 7 N1, 14 N2a, 3 N2b, 1 N2c et 8 N3 (fig. 1).

La chirurgie a consisté en un évidement ganglionnaire cervical complet, incluant les groupes sous-mento-sous-maxillaires. La radiothérapie postopératoire a été administrée sur les 2 aires ganglionnaires cervicales et les 3 étages du pharynx, du nasopharynx jusqu'à la bouche œsophagienne, soit aux photons du cobalt 60, soit aux photons de 6 à 10 méga-électron volts (MV), à une dose comprise entre 50 à 55 Gy. Un surdosage par électrothérapie, jusqu'à 60 ou 65 Gy, a été appliqué sur le site cervical métastatique, en tenant compte de la présence ou non d'une effraction capsulaire. L'analyse statistique, concernant l'influence de ces paramètres sur le contrôle loco-régional de la tumeur et sur la survie, est basée sur un test de χ^2 avec correction de Yates pour les petits effectifs. L'analyse de la survie a été réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier.

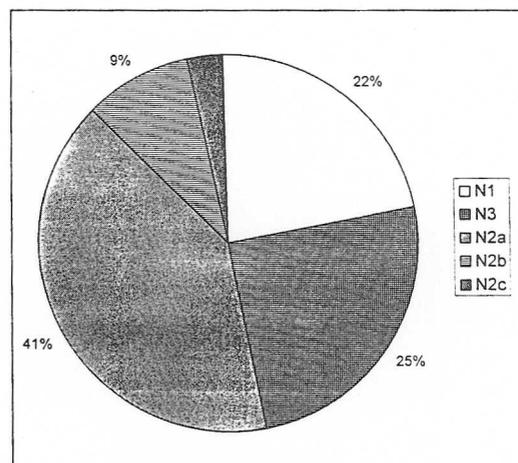


Fig. 1. Répartition des patients en fonction du stade clinique (cN) de l'envahissement ganglionnaire cervical (selon l'UICC, 1988).

Résultats

L'étude concerne 33 patients, 25 hommes et 8 femmes. L'âge moyen est de 56 (+/- 13) ans. Ce collectif représente 3,2% de tous les cas de carcinome épidermoïde diagnostiqués et traités dans notre clinique au cours de la même période. Le suivi minimum est de 3 ans.

Le motif de consultation était le plus souvent une adénopathie cervicale unique (29/33),

Jugulaire supérieur	16
Jugulaire moyen	8
Jugulaire inférieur	3
Spinal supérieur	2
Sus-claviculaire	2
Sous-maxillaire	1
Spinal inférieur	1

Tableau 1. Localisation de l'adénopathie cervicale métastatique unique (29/33 cas) ou de plus grande taille.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cachin Y, Chassagne D, Eschwège F, et al. Protocoles de traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures. Institut Gustave-Roussy, Paris, 1980.
2. Jesse RH, Perez CA, Fletcher GH. Cervical Lymph Node Metastasis: Unknown Primary Cancer. *Cancer* 1973; 31: 856-9.
3. Righi PD, Sofferann RA. Screening Unilateral Tonsillectomy in the Unknown Primary. *Laryngoscope* 1995; 105: 548-50.
4. Union Internationale Contre le Cancer: TNM. Classification des tumeurs malignes. 4^e édition. Berlin: Springer-Verlag, 1988.
5. Bataini JP, Rodriguez J, Jaulerry C, et al. Treatment of metastatic neck nodes secondary to an occult epidermoid carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1987; 97: 1080-4.
6. Mofudjer C, Wenig S, Dietz A, Weidauer H. Prognose von Patienten mit zervikaler Lymphknotenmetastasierung bei unbekanntem Primärtumor. *Otorhinolaryngol Nova* 1995; 5: 275-80.
7. Craig LS, James E, Fransiska Lee MD, Joseph H. Treatment of Epidermoid and Undifferentiated Carcinomas from Occult Primaries presenting in Cervical Lymph Nodes. *Laryngoscope* 1993; 103: 645-8.
8. Rey E, Mouret P, Bolla M, et al. Les adénopathies cervicales malignes en ap-

mesurant plus de 3 cm (26/33). Dans 3 cas, les adénopathies étaient multiples unilatérales et dans un seul cas, elles étaient bilatérales. La localisation de la métastase ganglionnaire, unique ou de plus grande taille (tableau 1), était principalement jugulaire supérieure et moyenne (24/33).

Un traitement radio-chirurgical, à visée curative, a été réalisé, selon le protocole, chez 23 patients (70%). Le traitement a été exclusivement chirurgical chez 4 patients (12%) qui ont refusé la radiothérapie postopératoire. Un traitement palliatif, par radiothérapie à plus faible dose, avec ou sans chimiothérapie, a été administré à 6 patients inopérables (18%), en raison de métastases à distance, décelées lors du diagnostic ou d'un envahissement cervical trop extensif.

Histologiquement, il s'agissait dans tous les cas d'un carcinome épidermoïde: bien (13), moyennement (6), peu différencié (10) ou indifférencié (4). Une effraction capsulaire a été mise en évidence chez 13 des 27 cas opérés (48%). Elle était associée à une infiltration vasculaire, jugulaire ou/et carotidienne, dans 9 cas (33%). Sur les 23 patients traités selon le protocole, on a observé un contrôle loco-régional chez 18 (76%) d'entre eux. Des 4 patients traités par chirurgie exclusive, 2 ont présenté une récurrence locale à 2 et 4 ans depuis la fin du traitement. Ils étaient classés respectivement pN2a et pN2b. Ces 2 patients ont bénéficié d'un rattrapage chirurgical et d'une radiothérapie postopératoire. Le premier est décédé de métastases à distance, 4 ans plus tard. Le deuxième est en vie, sans récurrence, 3 ans après le traitement. Aucun patient n'a présenté de récurrence ganglionnaire cervicale controlatérale.

La survie actuarielle à 3 ans est de 58% chez les patients traités selon le protocole d'association radio-chirurgicale (fig. 2). Sur les 4 patients traités par chirurgie seule, 2 sont en vie, 3 ans

après le traitement. Chez les sujets traités palliativement, la survie n'a pas dépassé une année.

Le stade pathologique de l'envahissement ganglionnaire (pN), la présence d'une effraction de la capsule du ganglion, la présence d'une infiltration vasculaire ou musculaire, ont montré une influence défavorable, statistiquement significative, sur le contrôle loco-régional et la survie ($p < 0,05$). Par contre, le stade clinique de l'atteinte ganglionnaire (cN) ne s'est pas révélé significatif sur le contrôle local ($p = 0,16$) et la survie ($p = 0,09$).

Au cours de l'évolution post-thérapeutique, 8 patients ont présenté un carcinome épidermoïde primitif. Dans tous les cas, la tumeur était localisée du même côté que la métastase ganglionnaire traitée antérieurement et présentait les mêmes caractères histologiques. Il s'agit de 3 des 4 patients traités par chirurgie seule et de 5 des 23 patients (22%) traités par association chirurgie et radiothérapie. Chez 2 de ces derniers, la tumeur est apparue en dehors du champ d'irradiation (tableau 2); il n'y a donc que 3 tumeurs qui ont pris naissance dans le champ d'irradiation (13%).

Localisation	Nombre	Délai d'apparition
Groupe chirurgie et radiothérapie (n = 23)		
Sinus piriforme	1	16 mois
Rebord alvéolaire	1	20 mois
Margelle laryngée	1	46 mois
Langue*	1	11 mois
Sein*	1	84 mois
Groupe chirurgie seule (n = 4)		
Sinus piriforme	1	10 mois
Langue	1	43 mois
Amygdale	1	72 mois

Tableau 2. Localisation et délai d'apparition d'une tumeur primitive (carcinome épidermoïde) au cours du suivi post-thérapeutique, dans le groupe traité par chirurgie et radiothérapie (5/23 cas) et dans le groupe traité par chirurgie seule (3/4 cas).

* = tumeur survenue en zone non irradiée.

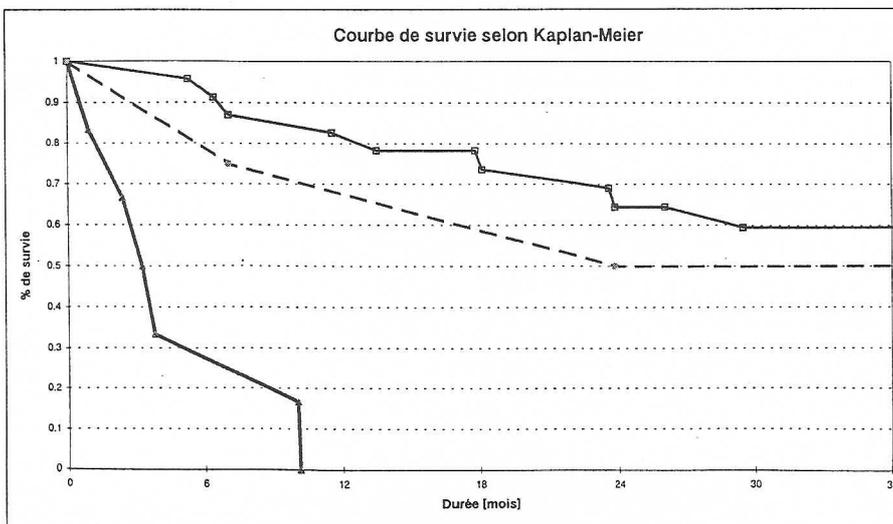


Fig. 2. Courbes de survie des patients en fonction du mode de traitement. Δ = palliatif; \bullet = chirurgie seule; \square = chirurgie et radiothérapie postopératoire.

La chirurgie a été suivie de 4 complications mineures (15%): un sérome, un chylome et deux parésies du rameau mentonnier du nerf facial. La radiothérapie a été associée à des toxicités cutanées et muqueuses qui sont restées modérées, sauf pour deux cas de dermite grade IV et trois cas de mucite grade IV, dont deux ont nécessité une brève réhospitalisation (9%) durant la fin du traitement. Si une hyposalivie postactinique est signalée dans quelques dossiers, il est difficile de la quantifier, dans le cadre d'une étude rétrospective.

parence primitives. A propos d'une série de 54 cas. *Rev Laryngol* 1992; 113: 95-8.

- 9  **Maulard C, Housset M, Brunel P, et al.** Post-operative radiation therapy for cervical lymph node metastases from an occult squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1992; 102: 884-90.
- 10 **Johnson JT, Newmann RK.** The Anatomic Location of Neck Metastasis from Occult Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89: 54-8.
- 11 **Leipzig B, Winter ML, Hokanson JA.** Cervical Nodal Metastases of Unknown Origin. *Laryngoscope* 1981; 91: 593-8.
- 12 **Coster JR, Foote RL, Olsen KD, et al.** Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: Indications for withholding radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1992; 23: 743-9.
- 13 **Mukherji SK, Drane WE, Mancuso AA, Parsons JT, et al.** Occult primary tumors of the head and neck: Detection with 2-(f-18) fluoro-2-deoxy-D-glucose SPECT. *Head and Neck Radiology* 1996; 199: 761-6.
- 14 **Schipper JH, Schrader M, Arweiler D, Müller S, Sciuk J.** Die Positronenemissionstomographie zur Primärtumor-suche bei Halslymphknotenmetastasen mit unbekanntem Primärtumor. *HNO* 1996; 44: 254-7.
- 15 **Feinmesser R, Miyazaki PD, Cheung R, et al.** Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by DNA amplification of tissue obtained by fine-needle aspiration. *N Engl J Med* 1992; 326: 17-21.

 à lire
 à lire absolument.

Adresse des auteurs :

Drs D. Quinodoz, P. Dulguerov
 et Pr W. Lehmann
 Clinique et policlinique
 d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie
 cervico-faciale
 Département NEUCLID
 Dr A. S. Allal
 Division de radio-oncologie
 Département de radiologie
 Dr R. Abele
 Division d'oncologie
 Département de médecine interne
 Hôpital cantonal universitaire
 1211 Genève 14

Complications liées à la chirurgie

n = 27

Complications liées à la radiothérapie

n = 23

chylome cervical	1
sérome cervical	1
parésie rameau mentonnier du nerf facial	2
dermite grade II	3
dermite grade III	1
dermite grade IV	2
mucite grade II	4
mucite grade III	1
mucite grade IV	3

Tableau 3. Complications liées au traitement chirurgical et radiothérapique.

Discussion

Les adénopathies cervicales métastatiques d'un carcinome épidermoïde sans porte d'entrée sont rares. Elles représentent 3,2% des carcinomes épidermoïdes traités dans notre clinique. Cette proportion est semblable à celle retrouvée dans d'autres études (5, 6, 7).

Dans le premier groupe de 23 patients, traités par chirurgie et radiothérapie, 18 (76%) n'ont pas présenté de récurrence ganglionnaire et leur survie à 3 ans est de 58%. Une tumeur primitive a été découverte ultérieurement chez 5 d'entre eux, dont 2 fois en dehors du champ d'irradiation. Dans le deuxième groupe de 4 patients traités par chirurgie seule, la moitié a présenté une récurrence ganglionnaire et deux sont en vie à 3 ans. Une tumeur primaire est apparue ultérieurement chez 3 d'entre eux. Le contrôle régional et la survie semblent donc meilleurs dans le groupe traité selon le protocole, associant chirurgie et radiothérapie. L'apparition ultérieure d'une tumeur primaire, dans le champ irradié, est aussi plus rare chez ces patients (3/4 versus

3/23). De plus, aucun cas n'a présenté de récurrence ganglionnaire controlatérale. Les effets secondaires liés à la radiothérapie ont été peu importants et n'ont nécessité une réhospitalisation qu'à 2 reprises. Ces résultats sont semblables à ceux retrouvés dans la littérature (2, 8, 9, 10). Malgré l'absence d'étude randomisée comparant chirurgie seule versus chirurgie et radiothérapie, les résultats obtenus dans notre série nous incitent à continuer de traiter les patients selon le protocole associant chirurgie et radiothérapie postopératoire sur les deux aires cervicales et, prophylactiquement, sur les 3 étages du pharynx. Pour limiter les effets secondaires de la radiothérapie prophylactique, certains auteurs proposent de restreindre le champ d'irradiation aux régions du pharynx les plus susceptibles d'être le siège de la tumeur primitive. Ainsi, en cas de carcinomes peu différenciés ou indifférenciés, la radiothérapie visera essentiellement l'anneau de Waldeyer, c'est-à-dire l'oropharynx et le nasopharynx. Chez un patient éthylo-tabagique, l'irradiation pourra être limitée à l'oropharynx et à l'hypopharynx en préservant le nasopharynx (2). Cependant, les modalités thérapeutiques des métastases ganglionnaires cervicales sans porte d'entrée restent un sujet de controverse. Certains auteurs préconisent d'éviter l'irradiation prophylactique du pharynx et de ne traiter la tumeur primaire que lorsqu'elle apparaît ultérieurement, dans le but d'éviter les effets secondaires liés à la radiothérapie (11, 12).

Par ailleurs, de nouveaux moyens d'investigation sont actuellement développés pour améliorer le staging tumoral. Dans ce sens, plusieurs auteurs ont souligné l'intérêt de la tonsillectomie systématique homolatérale à la métastase ganglionnaire (2, 3). Le PET-scan (Positron Emission Tomography) et la recherche du virus d'Epstein-Barr dans les métastases ganglionnaires, semblent également pouvoir jouer un rôle non négligeable dans le dépistage de la tumeur primitive (13, 14, 15).



NOUVEAUX CABINETS MÉDICAUX

- Dr Jeanne F. Berthoud Kundig, ophtalmol. FMH, Grand-Chêne 4, 1003 Lausanne, tél. (021) 320 38 88.
 Dr Eugenia Borella, psychiat. psychothérap. FMH enfants et adolescents, 17B, rue Vautier, 1227 Carouge, tél. (022) 301 39 43.
 Dresse Dominique Mottaz Brasey, psychiat. psychothérap. FMH, av. de Cour 7, 1007 Lausanne, tél. (021) 617 96 86.
 Dr Philippe Cuénod, chirurg. FMH, 15, rue Général-Dufour, 1204 Genève, tél. (022) 328 10 03.
 Dr Pelham Douglas, radio-oncolog. FMH, avenue de la Gare 52, 1003 Lausanne, tél. (021) 341 11 66 et (021) 805 27 79.
 Dr Olivier Favre, méd. int. FMH, route de Lausanne 16, 1052 Le Mont-sur-Lausanne, tél. (021) 653 84 84.

- Dr Beat Fischer, chirurg. orthopéd. FMH, 18, chemin des Clochettes, 1206 Genève, tél. (022) 346 50 51.
 Dr Walter P. Gartenmann, chirurg. orthopéd. FMH, Brunnenstrasse 1, 8610 Uster, tél. (01) 940 97 11.
 Dr Silvia Glutz Von Blotzheim Gannage, ophtalmol., Grand-Chêne 4, 1003 Lausanne, tél. (021) 320 37 77.
 Dr Magdalena Hürlimann, pédiat. FMH, Ulmenstrasse 14, 4123 Allschwil, tél. (061) 481 33 45.
 Dr André Jung, méd. int. FMH, 1, route de Coinsins, 1261 Genolier, tél. (022) 366 31 21.
 Dr Hermann Keller, gynécol. obstétric. FMH, Klingelbergstrasse 7, 4056 Bâle, tél. (061) 261 06 43.
 Dr Michaël Klay, méd. int., Le Bourg A, 1610 Oron-la-Ville, tél. (021) 907 66 33.