

ADENOPATHIE PREVALENTE CERVICALE DE CARCINOME EPIDERMOIDE L'AMYGDALECTOMIE EST ELLE NECESSAIRE

2.1. Introduction :

Les ADPpC (adénopathie prévalente cervicale) représentent des métastases tumorales dans les ganglions lymphatiques du cou, sans qu'aucune tumeur primitive ne soit retrouvée après un bilan standardisé (1).

Actuellement le bilan diagnostique à la recherche de la tumeur primitive comprend un examen physique approfondi avec une nasofibroscope, une cytoponction ganglionnaire (sous échographie de préférence) des ganglions lymphatiques suspects. L'imagerie actuellement recommandée comprend un TDM cervico-thoracique, un 18FDG PET scanner, une IRM cervicofaciale si possible. Après l'imagerie le patient bénéficie d'une panendoscopie sous anesthésie générale (AG) d'une cervicotomie avec biopsie extemporané (afin de confirmer la nature carcinomateuse de l'adénopathie) avant curage, et d'une amygdalectomie uni ou bilatérale afin de rechercher la tumeur primitive si celle-ci n'a pas été retrouvée lors de la panendoscopie.

Le carcinome épidermoïde est l'histologie la plus courante des ADPpC représentant 75% des cas, suivi de l'adénocarcinome, le carcinome indifférencié et autres tumeurs malignes (2). Seules les ADPpCCE (adénopathie prévalente cervicale de carcinome épidermoïde) sont étudiées dans cet article.

Leur incidence est rare, elle représente 1 à 4% de tous les cancers de la tête et cou (3) et leur mortalité est élevée avec des survies moyennes à 5 ans très variables selon les études de 24 à 79% des cas à 5 ans (4).

Il s'agit d'un sujet d'actualité, car elles représentent un challenge diagnostique. En effet il n'existe pas de consensus national ni international sur le caractère uni ou bilatéral de l'amygdalectomie, ni sur la réalisation d'une amygdalectomie linguale (citée dans le bilan des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018).

Notre objectif était d'évaluer l'apport d'une amygdalectomie uni ou bilatérale et les

différences épidémiologiques entre les patients présentant un cancer amygdalien initialement occulte et les ADPpCCE sans primitif retrouvé notamment sur la positivité de la p16.

2.2. Matériel et méthode :

2.2.1. Modèle de l'étude :

Cette étude a été approuvée en avril 2018 par la Direction de Recherche Clinique et Innovation et par le Comité des Libertés Informatiques, numéro de validation n° 2018-28. Elle a également été approuvée le 24 mai 2018 par le comité d'éthique de la faculté d'Aix Marseille.

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique étudiant les dossiers de patients pris en charge de janvier 2008 à décembre 2017 au centre hospitalo universitaire de Marseille (C.H.U).

2.2.2. Recueil des données :

2.2.2.1. Comment les patients ont-ils été retrouvés ?

Nous avons regardé sur la période de janvier 2008 à décembre 2017 inclu :

- tous les dossiers de RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) présentés au CHU avec le terme « adénopathie prévalente » ou « adénopathie précessive » soit 318 dossiers.
- les TEP réalisés au CHU de Marseille.
- tous les patients avec un codage CCAM (classification commune des actes médicaux) d' « amygdalectomie » soit 176 dossiers.

2.2.2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusions étaient :

Tout patient avec:

une adénopathie cervicale métastatique d'un carcinome épidermoïde confirmée histologiquement, et une absence de tumeur primitive découverte après un examen clinique et d'imagerie standardisé.

L'examen clinique comprenait :

l'interrogatoire à la recherche des facteurs de risques cancérigènes : un tabagisme ou un éthylisme chronique. Les antécédents (ATCD) néoplasiques.

L'état général: statut OMS, IMC.

Les signes fonctionnels associés, bien que généralement absents : douleur dysphonie dyspnée,

dysphagie, odynophagie, otalgie.

Les signes évoquant une hémopathie (prurit, sueurs nocturnes) et une porte d'entrée infectieuse sous jacente (pour un diagnostic différentiel septique).

L'examen physique comprenait la palpation de toutes les aires ganglionnaires.

Le primitif a été recherché par l'inspection de la cavité buccale, du pharynx et du larynx, des fosses nasales. La palpation bi digitale de toute zone accessible de la sphère ORL : dont la base de langue, et de l'amygdale.

Une nasofibroscopie a été réalisée pour l'examen des fosses nasales, du cavum, et du pharyngo larynx (trophicité et mobilité).

Tous les patients ont eu un examen clinique avec endoscopie sous anesthésie générale. Il devait être normal pour inclure le patient dans l'étude.

Le bilan paraclinique comprenait :

Un TDM cervicofacial et thoracique avec injection, un 18fdgTEP TDM pour tous les patients.

L'imagerie avait été effectuée avant toute procédure invasive afin d'éviter les résultats faussement positifs ou d'autres mauvaises interprétations en raison du traumatisme des tissus.

Le suivi reposait sur le dossier informatisé du C.H.U, le patient ou son généraliste ont été appelés en cas de perdus de vue.

Les critères d'exclusions étaient :

- un antécédent de cancer ORL.
- une suspicion clinique ou paraclinique de tumeur primitive, confirmée par l'histologie.
- une absence de suivi
- un cancer primitif retrouvé dans un autre site que les amygdales palatines.

2.2.3. Marqueurs tumoraux :

Les prélèvements histologiques ont été traités selon la démarche suivante : ils ont d'abord été fixés dans du formol à 10% dès leur réalisation (fixation). Puis inclus en paraffine après passage par l'automate Tissue-Tek VIP. Les blocs ont été coupés au microtome avec une épaisseur de 3,5 microns.

La lame blanche obtenue a été d'abord lue après la réalisation d'une coloration standard HPS (hématoxyline, phloxine, safran). En cas de carcinome épidermoïde nous avons recherché initialement ou à postériori la présence de l'HPV et de l'EBV.

La présence d'HPV dans les cellules tumorales reposait sur la détection de la protéine p16 en

immunohistochimie (p16+). L'anticorps secondaire était le clone E6H4 référence 6695248001 du laboratoire Roche, via l'automate Bench Mark Ultra de Ventana.

La précipitation du substrat était de couleur marron en cas de positivité.

La présence d'EBV (Epstein-Barr virus) a été réalisée lors d'une hybridation in situ avec la sonde EBER VENTANA-ROCHE (Epstein-Barr Virus Early RNA Probe ; REF : 800.2842 ; GTIN : 04015630971923) via l'automate Bench Mark Ultra de Ventana.

La recherche de la présence d'EBV et/ou d'HPV a été réalisée sur 43 patients (sur 63) :

- 6 patients ont bénéficié des deux analyses lors de leur prise en charge initiale.
 - 37 patients ont été testés rétrospectivement après avoir obtenu leur consentement écrit
- Pour 22 patients le statut EBV ou p16 n'a pas pu être déterminé, car les prélèvements histologiques n'étaient pas disponibles.

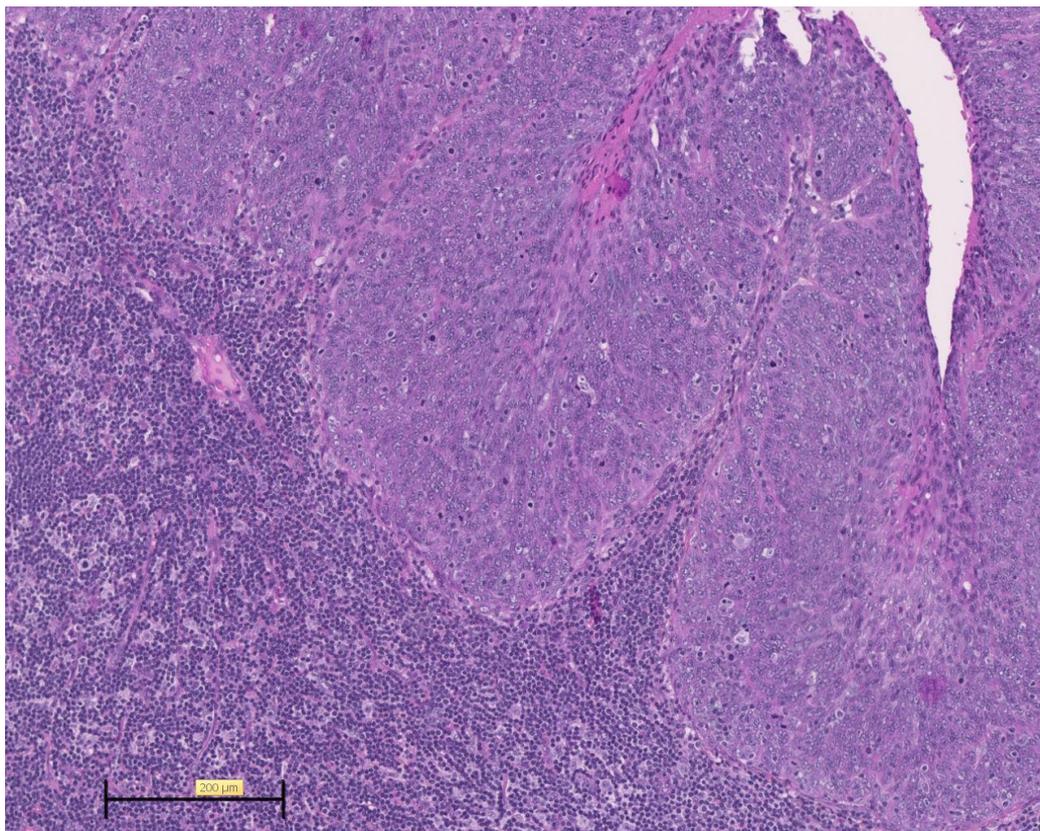


Figure 1: photo de lame histologique représentant la coupe d'un carcinome épidermoïde amygdalien en coloration HPS (hématoxyline, phloxine, safran) fort grossissement (échelle en bas et à gauche).

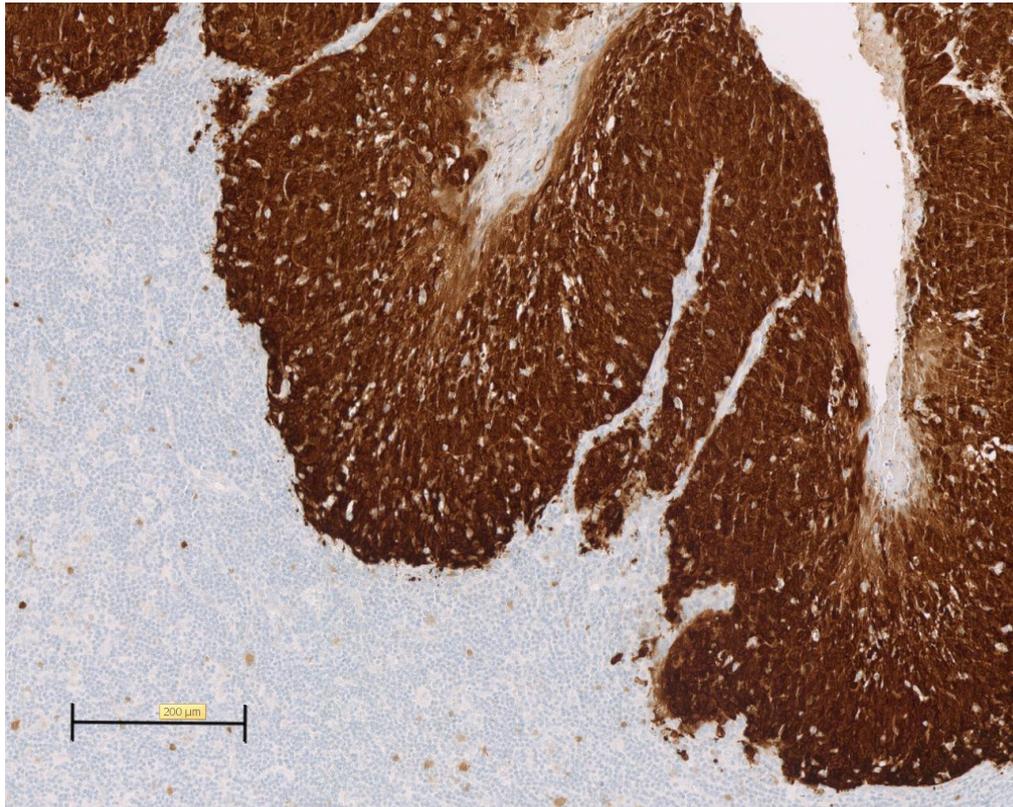


Figure 2: photo d'une lame histologique avec la coupe d'un carcinome épidermoïde amygdalien. Réalisation d'une immunohistochimie pour la recherche de la p16. Les cellules p16+ apparaissent colorées en marron avec une forte intensité, fort grossissement.

2.2.3.1. Prélèvements ganglionnaires :

Tableau représentant le type de prélèvement histologique initial pour déterminer le caractère tumoral de l'adénopathie

Type de prélèvement ganglionnaire	nombre	%
adénectomie première	33	52%
cytoponction ganglionnaire puis cervicotomie avec biopsie extemporanée et curage	21	33%
biopsie ganglionnaire	9	14%
Total	63	100%

Tableau 1: tableau représentant le type de prélèvement effectué pour le diagnostic de carcinome épidermoïde ganglionnaire

Sur les 63 patients : 33 (52%) ont eu une adénectomie première. Elle a été réalisée en premier pour des patients bilantés initialement dans d'autres centres, ou pour des patients chez qui la cytoponction était douteuse ou négative (sans tissus tumoral retrouvé). Elle n'est pas recommandée en première intention en raison du risque de dissémination tumorale, et de fibrose post opératoire qui peut compliquer la réalisation d'un curage ultérieur.

Elle a été rattrapée par un curage ganglionnaire dans un deuxième temps chez 27 (82%) des 33 patients.

21 patients (33%) ont eu une cytoponction initiale puis sous anesthésie générale une cervicotomie avec examen histologique extemporané et un curage dans le même temps.

9 patients (14%) n'ont eu qu'une biopsie ganglionnaire, il s'agissait de patients avec un mauvais état général ou un stade ganglionnaire inextirpable contre indiquant un curage.

45 patients (71%) ont eu une cytoponction échoguidée, elle était contributive en faveur d'un cancer dans 24 cas (53%).

La tumeur présentait d'importantes plages nécrotiques sur le prélèvement anatomopathologique chez 17 patients (27%).

2.2.3.2. Prélèvements du potentiel site tumoral

Tous les patients n'ont pas eu la même prise en charge pour la recherche d'un primitif oropharyngé amygdalien: biopsie profonde, amygdalectomie uni ou bilatérale (tableau2).

Chez les 63 patients pour qui l'endoscopie n'avait pas retrouvé le primitif /

47 patients (75 %) ont eu une amygdalectomie :

- bilatérale pour 36 patients (77%)

- unilatérale pour 11 patients (23%)

16 patients (25%) n'ont eu qu'une biopsie amygdalienne.

5 patients avaient un antécédent d'amygdalectomie dans l'enfance. S'il existait un reliquat amygdalien, une biopsie a été réalisée.

Type de prélèvement amygdalien		
Prélèvement amygdalien	Effectif	Pourcentage
amygdalectomie bilatérale	36	77%
amygdalectomie unitérale	11	23%
Sous total: amygdalectomie uni et bilatérale	47	100%
biopsie amygdalienne	16	
Total	63	

Tableau 2: tableau détaillant le type de prélèvement amygdalien sur les 63 patients de l'étude.

2.2.4. Type d'analyse statistique :

Les variables continues étaient exprimées en moyenne (écart type) et comparées en utilisant le test de Mann-Whitney. Les variables catégorielles étaient exprimées en pourcentage et comparées en utilisant le test exact de Fisher.

Les critères de jugement étaient la survie sans récurrence (RFS) et la survie globale (OS), calculées depuis le début de la maladie jusqu'à la date de l'événement (événement locorégional et/ou métastatique pour RFS et décès toutes causes confondues pour OS) ou à la date de dernière nouvelle chez les patients sans événement.

Le suivi médian a été calculé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier inversée. Les survies médianes ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les courbes de survie ont été tracées et comparées avec le test du Log-Rank.

Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et le seuil de signification statistique était $p < 0,05$. Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Inc., New York, États-Unis).

2.3. Résultats

2.3.1. Intérêt de l'amygdalectomie pour retrouver le cancer primitif

2.3.1.1. Nombres de primitifs retrouvés

A l'issue de l'endoscopie sous AG avec différentes biopsies et avec une amygdalectomie :

-51 patients (81%) des 63 patients de la cohorte, restaient sans primitif retrouvés.

-12 primitifs (19%) ont été retrouvés dans l'amygdale.

47 patients sur les 63 (75%) ont bénéficié d'une amygdalectomie. Elle pouvait être uni (23%) ou bilatérale (77%).

16 patients ont eu uniquement des biopsies amygdaliennes profondes uni ou bilatérales

(25%).

Tous les primitifs ont été retrouvés sur les pièces d'amygdalectomie. Aucun primitif n'a été retrouvé après biopsies.

Amygdalectomie uni ou bilatérale: nombre de cancers amygdaliens retrouvés					
ACTES	positif	négatif	Total	%	p (fisher)
Amygdalectomie unilatérale	5	6	11	23%	0,177
<i>% du total</i>	45%	55%	100%		
Amygdalectomie bilatérale	7	29	36	77%	
<i>% du total</i>	19%	81%	100%		
Amygdalectomie uni et bilatérale	12	35	47	100%	
<i>% du total</i>	26%	74%	100%		

Tableau 3 : nombre et type d'amygdalectomie avec résultats carcinologiques.

Parmi les 12 carcinomes amygdaliens le primitif amygdalien était :

- ipsilatéral au ganglion dans 10 cas (83%),
- controlatéral dans 1 cas (8%)
- indéterminé (car présence d'adénopathies bilatérales) dans 1 cas (8%).

Il n'existait pas de différence significative sur le nombre de primitif retrouvé que l'amygdalectomie soit uni ou bilatérale $p=0,117$.

La taille de la tumeur amygdalienne retrouvée à l'issue du bilan était en moyenne de 7mm, et médiane : 6mm (taille minimale 2 mm et maximale 18mm)

2.3.1.2. Complications

4 patients (8,5%) ont eu une complication hémorragique secondaire à l'amygdalectomie, dans 3 cas elle a nécessité une hémostase sous anesthésie générale.

2.3.2. Impact de la découverte d'un primitif amygdalien par rapport aux ADPpCCE sur la survie globale et sans récurrence.

2.3.2.1. Description épidémiologique de 63 patients : patients avec un primitif amygdalien découvert comparés aux ADPpCCE sans primitif retrouvé.

Comparaison des caractéristiques épidémiologiques entre les patients avec un primitif amygdalien, et les patients sans aucun primitif retrouvé

Critères	Primitif amygdalien		Pas de primitif amygdalien		Population globale	p (test de Fisher)
	Nombre	%	Nombre	%		
Population étudiée	12		51		63	
Sexe						
hommes	10	83%	41	80%	51	1,00
femmes	2	17%	10	20%	12	
Tabac						
oui	7	58%	44	86%	51	0,029
non	5	42%	6	12%	11	
non connu	0	-	1	2%	1	
Alcool						
oui	6	50%	27	53%	33	0,754
non	6	50%	21	41%	27	
non connu	0	-	3	6%	3	
Statut OMS						
=0	8	67%	24	47%	32	0,337
>0	4	33%	27	53%	31	
stade N 7ieme TNM						
N1	3	25%	11	22%	14	0,332
N2	9	75%	31	61%	40	
N3	0	-	9	18%	9	
stade N 8ieme TNM						
N1	7	58%	16	31%	23	0,104
N2	4	33%	16	31%	20	
N3	1	8%	19	37%	20	
Stade M						
M0	12	100%	50	98%	62	1,00
M1	0	-	1	2%	1	
Aires ganglionnaires pathologiques: nombre d'adenopathies dans chaque aire ganglionnaire						
I	1	4%	11	11%	12,04	0,489
II	15	60%	46	46%	61,6	0,046
III	4	16%	22	22%	26,16	0,404
IV	2	8%	10	10%	12,08	0,404
V	3	12%	11	11%	14,12	0,869
Adénopathies bilatérales						
oui	1	8%	4	8%	5	1,00
non	11	92%	47	92%	58	
Extension extracapsulaire						
oui	2	17%	19	37%	21	0,297
non	9	75%	29	57%	38	
non connu	1	8%	3	6%	4	
Statut HPV						
p16+	10	83%	8	16%	18	5,08E-06
p16-	0	-	23	45%	23	
non connu	2	17%	20	39%	22	
Statut EBV						
EBER+	0	-	0	-	0	0,188
EBER-	12	100%	31	61%	43	
non connu	0	-	20	39%	20	

Différentiation anatomopathologique						
bien différencié	6	50%	22	43%	28	1,00
moyennement différencié	2	17%	7	14%	9	
peu différencié/ indifférencié	4	33%	19	37%	23	
non connu	0	-	3	6%	3	
Traitement						
chirurgie seule (curage ou si cancer amygdalien : amygdalectomie et curage)	3	25%	2	4%	5	
chirurgie et radiothérapie	5	42%	9	18%	14	
chirurgie et radiochimiothérapie	4	33%	27	53%	31	
radiochimiothérapie	0	-	9	18%	9	
chimiothérapie	0	-	1	2%	1	
aucun traitement	0	-	1	2%	1	
Devenir						
vivant contrôlé	12	100%	28	55%	40	0,015
décédé	0	-	15	29%	15	
vivant en progression	0	-	8	16%	8	
	moyenne	bornes	médiane			
Age au diagnostic (années)	62,98	38-84,2	60,52			0,331
IMC (kg/m²)	25,38	16,3-35,1	24,38			0,63

Tableau 4: comparaison des caractéristiques épidémiologiques entre les patients avec un primitif amygdalien retrouvé et les adénopathies cervicales prévalentes de carcinomes épidermoïdes. OMS : organisation mondiale de la santé, HPV : Human Papilloma Virus, EBV : Epstein-barr Virus, IMC : indice de masse corporelle, EBER sonde pour l'EBV.

Les statuts non connus ont été exclus du calcul pour le p, sauf pour le statut HPV et EBV où les patients étaient de statuts inconnus étaient nombreux

Il existait une différence statistiquement significative sur le tabagisme, l'envahissement du secteur II, le statut p16+, et le devenir des patients :

- Les patients avec un cancer amygdalien étaient statistiquement moins fumeur que les patients sans primitif retrouvé p=0,029
- Les patients avec un cancer amygdalien avaient statistiquement plus d'adénopathie dans le secteur II que les patients sans primitif retrouvé p=0,046
- Les patients avec un cancer amygdalien étaient statistiquement plus p16+ que les patients sans primitif retrouvé p=5,08*10⁻⁶
- Les patients avec un cancer amygdalien avaient une meilleure survie globale que les patients sans primitif retrouvé p=0,015.

Il n'existait pas de différence significative entre les critères épidémiologiques : âge, sexe, alcoolisme, statut OMS, IMC, stade TNM, le statut EBV, la différenciation anatomopathologique, le caractère bilatéral des adénopathies, ni sur le critère ECE.

2.3.2.2. Etude de la survie des 63 patients

2.3.2.2.1. Survie en fonction de l'amygdalectomie :

La survie globale à 2 ans pour le groupe avec amygdalectomie était de 85,4% contre 60,6% pour le groupe sans amygdalectomie. A 5 ans elle était de 72,6% pour le groupe avec une amygdalectomie et de 48,5% pour les patients sans ce geste.

La survie sans récurrence à 2 ans du groupe amygdalectomie était de 76,4%, contre 30 % pour le groupe sans amygdalectomie. A 5 ans elle était de 65,8 %, contre 30% pour le groupe sans amygdalectomie.

Une amygdalectomie (uni et bilatérale confondues) était un facteur protecteur significatif influençant la survie sans récurrence $p=0,007$.

L'amygdalectomie n'avait cependant pas d'influence significative sur la survie globale $p=0,07$.

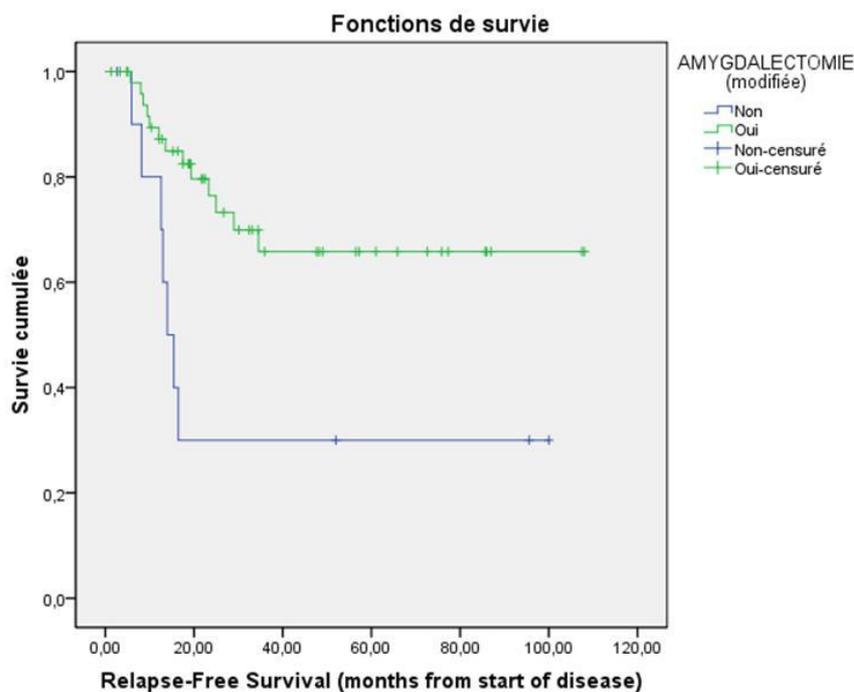


Figure 3 : représentation de la survie sans récurrence en fonction de la réalisation d'une amygdalectomie dans la prise en charge d'une adénopathie prévalente cervicale de carcinome épidermoïde.

Il n'existait pas de différence de survie significative entre les groupes ayant bénéficié d'une amygdalectomie homolatérale versus bilatérale pour la survie globale $p=0,395$ ni pour la survie sans récurrence $p=0,43$.

2.3.2.2.2. Survie en fonction d'un primitif amygdalien retrouvé

Le suivi médian, selon la méthode de Kaplan-Meier inversé, était de 47 mois dans la population globale : 33 mois chez les patients avec un cancer amygdalien et 48 mois chez les patients sans primitif retrouvé.

Survie globale et sans récidive à 2 ans et 5 ans

	Patient sans primitif localisé		Primitif Amygdalien localisé		p
	2 ans	5 ans	2 ans	5 ans	
taux OS	75,5%	59,5%	100%	100%	0,027
nombre de patients	25	12	8	3	
taux RFS	58,9%	49,1%	100%	100%	0,008
nombre de patients	19	9	8	3	

Tableau 5 : tableau représentant la survie globale (OS) et sans récidive (RFS) à 2 ans et 5 ans chez les patients avec un primitif amygdalien retrouvé comparés à ceux sans primitif amygdalien.

La survie globale et sans récidive était significativement meilleure chez les patients pour lesquels on avait trouvé un primitif amygdalien, respectivement $p= 0,027$ et $p=0,008$.

Car aucun décès n'a été relevé parmi les patients avec un cancer amygdalien.

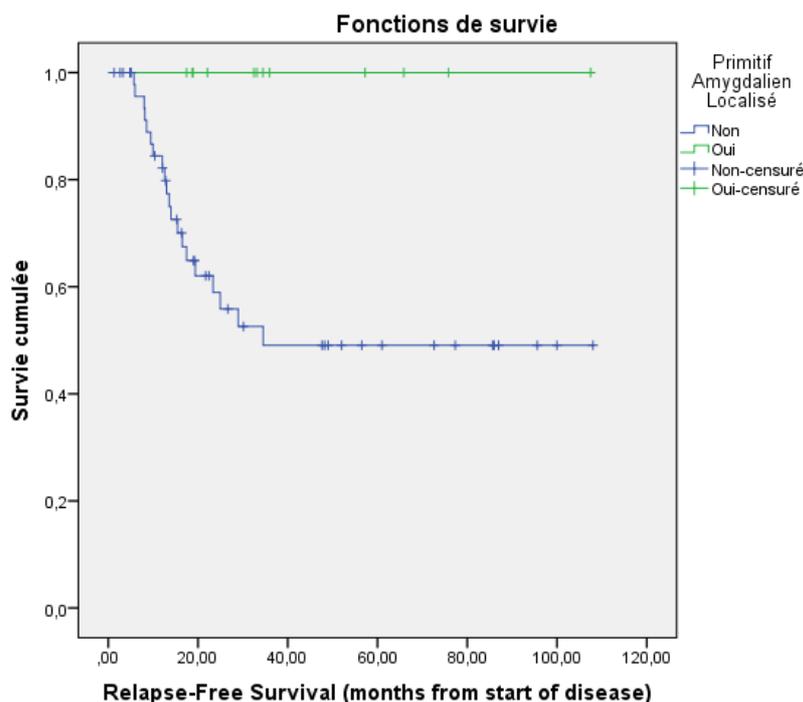


Figure 4: courbe de survie représentant la survie sans récidive (relapse free survival) en mois, entre les patients avec un primitif amygdalien retrouvé à l'issue du bilan et ceux sans primitif retrouvé.

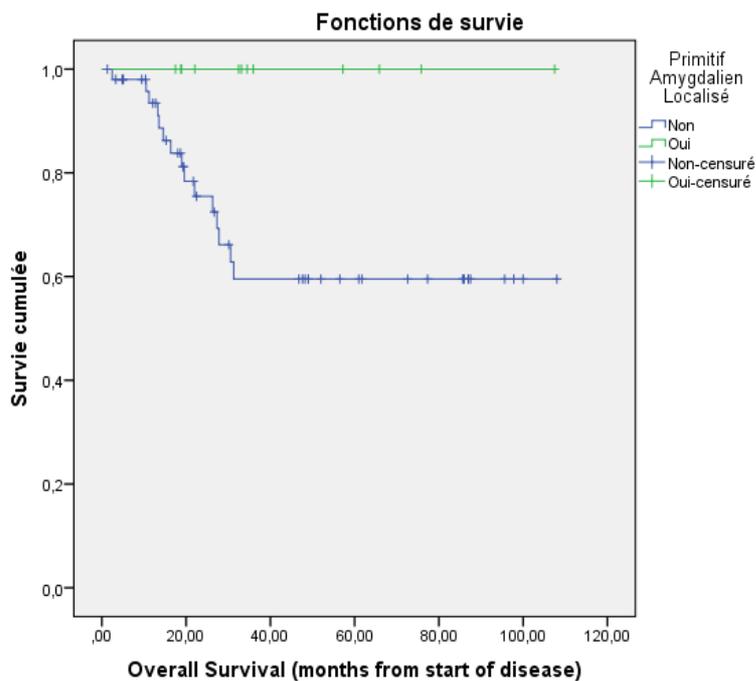


Figure 5 : courbe de survie représentant la survie globale (overall survival) en mois, entre les patients avec un primitif amygdalien retrouvé à l'issue du bilan et ceux sans primitif retrouvé.

2.3.2.2.3. Trouver le primitif dans l'oropharynx était-il un facteur de bon pronostic indépendamment du statut p16+ ?

Chez les p16+, malgré la perte de puissance statistique avec la diminution de l'effectif (43 patients testés), la localisation du primitif amygdalien semble toujours de bon pronostic $p=0.075$ pour survie globale, et $p=0.066$ pour la survie sans récurrence, même si elle n'est pas statistiquement significative.

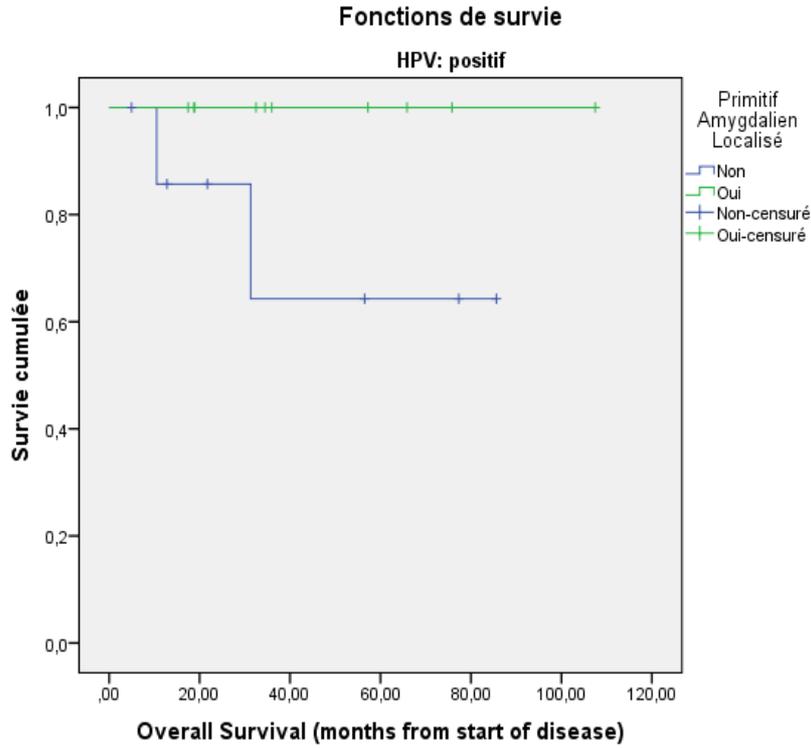


Figure 6: courbe de survie représentant chez tous les patients p16+ la survie globale (Overall survival), entre les patients avec un primitif amygdalien retrouvé à l'issue du bilan et ceux sans primitif retrouvé.

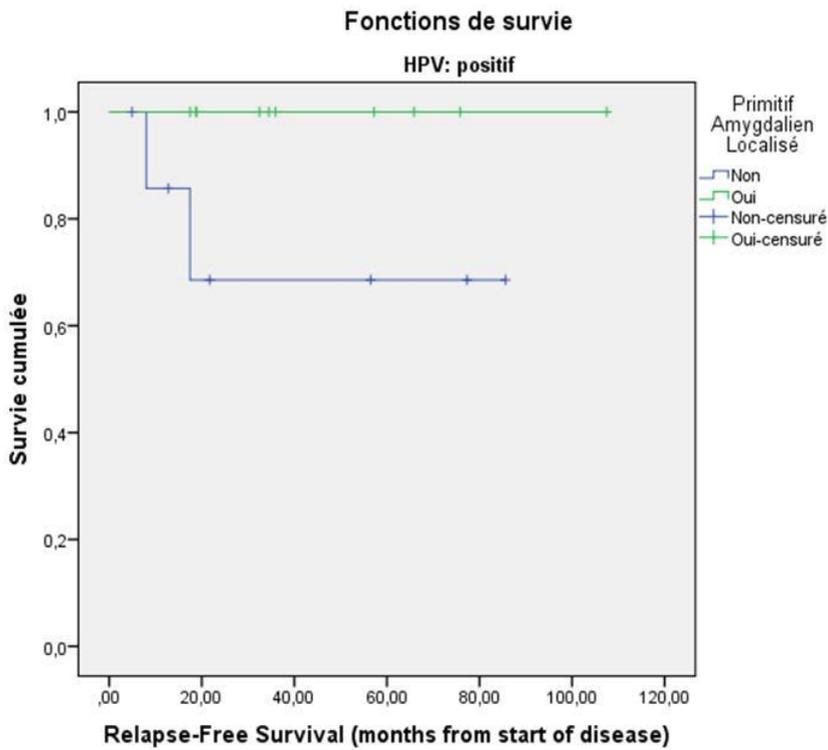


Figure 7: courbe de survie représentant chez tous les patients HPV+ la survie sans récidence (relapse free survival) chez les patients où un primitif amygdalien est retrouvé à l'issue du bilan, et chez ceux sans primitif retrouvé.

2.4. Discussion :

Dans notre cohorte la réalisation d'une amygdalectomie a permis de découvrir 12 carcinomes occultes amygdaliens, en étant positive dans 26% des cas.

Il existait dans 8% des cas un cancer amygdalien controlatéral à l'adénopathie. La forte association des cancers oropharyngés avec la p16+ (tous les cancers amygdaliens de notre cohorte étaient p16+ sauf 2 pour qui le statut était inconnu) pourrait être un argument pour proposer une amygdalectomie bilatérale en cas d'ADPpCCE p16+.

Dans notre étude un cancer amygdalien a été trouvé dans 19 % des cas (12 patients sur 63), mais ce pourcentage est probablement sous estimé car 16 patients n'ont eu qu'une biopsie amygdalienne, qui a une moins grande sensibilité par rapport à l'amygdalectomie.

L'étude de Waltonen et al. portant sur 122 patients a montré que l'amygdalectomie entraînait une probabilité plus élevée de retrouver un primitif amygdalien d'environ 30% comparé à une biopsie amygdalienne profonde ($p = 0,0002$)(5).

Ceci est probablement en lien avec la difficulté de voir et de palper correctement les amygdales palatines et linguales même sous anesthésie générale. Car il existe de nombreuses villosités et irrégularité naturelles (6). Il peut exister des tumeurs sous muqueuses non visibles (7) (8).

Dans notre étude, une amygdalectomie bilatérale a été réalisée dans 77% des cas et ipsilatérale à l'ADPpCCE dans 23% des cas.

Cette distribution est similaire à celle retrouvée en 2016 par Farnebo et al étudiant la prise en charge au sein des 22 principaux centres de 5 pays nordiques (Islande, Norvège, Suède, Finlande, Danemark). L'amygdalectomie bilatérale systématique était réalisée dans environ 80% des cas, contre 20% d'amygdalectomie unilatérale (9).

Dans notre cohorte, sur les 47 patients ayant eu une amygdalectomie, un primitif était retrouvé dans 26% des cas. Avec un primitif controlatéral à l'adénopathie prévalente dans 8% des cas. Nous n'avons pas monté de différence entre le nombre de primitif retrouvé entre les amygdalectomies ipsilatérales les bilatérales ($p=0,177$).

Ces chiffres sont concordant avec la littérature où l'amygdalectomie homolatérale aurait un taux de détection de 18 à 45% (10) et l' amygdalectomie controlatérale à l'adénopathie prévalente aurait un taux de détection variant de 10 % à 25% (8)(11).

L'amygdalectomie ressort dans notre étude comme un facteur protecteur dans la survie sans récurrence des patients $p=0,007$. Ce critère doit toutefois être considéré avec prudence devant le faible effectif de notre cohorte et surtout devant le biais de prise en charge : l'amygdalectomie a été préférentiellement proposée chez les patients avec un bon état général et un stade ganglionnaire résecable pouvant bénéficier dans le même temps de d'un curage ganglionnaire. De plus l'amygdalectomie n'a pas influencé significativement la survie globale $p=0,07$.

Actuellement il n'existe pas de consensus sur le caractère uni ou bilatéral de l'amygdalectomie en France ni dans les dernières recommandations de la NCCN 2018 (3). Le taux de métastases ganglionnaires controlatérales de 10% à 25% à un cancer primitif occulte de amygdale (8)(11) est un argument suffisant pour certains auteurs pour systématiser l'amygdalectomie bilatérale. Il s'agit du parti pris des recommandations nationales de Grande Bretagne (12).

Bien qu'ayant l'avantage d'être facilement accessible dans tout centre l'amygdalectomie comporte des risques hémorragiques, qui peuvent être un frein à la généralisation de l'amygdalectomie bilatérale.

Les facteurs de risque d'hémorragie post opératoire principaux décrits sont : l'âge adulte, et le sexe masculin dans certaines études (13) (14) (15). Ce qui correspond au profil des patients avec une ADPpCCE dans la littérature, et dans notre étude (80% d'hommes).

Les études étudiant le risque hémorragique des amygdalectomies portent essentiellement sur des cohortes d'enfant. Toutefois l'étude de 2014 menée par Ryo Ikoma et al. étudiait le risque sur 692 patients au Japon, avec 57% d'adultes. Le risque hémorragique global était alors de 11,6% (1,6% d'hémorragie primaire et 10% de secondaire) dont 2,6% des patients ont nécessité une reprise opératoire (13).

Dans notre cohorte 4 patients (8,5%) ont eu une complication hémorragique secondaire à l'amygdalectomie (chute d'escarre). Parmi eux 3 avaient eu une amygdalectomie bilatérale et 3 ont été repris au bloc opératoire (75%).

En plus des risques hémorragiques, une limite opposable à la généralisation de l'amygdalectomie bilatérale est qu'il ne semble pas exister d'augmentation de rechute muqueuse ou de progression chez les patients qui ont eu uniquement une amygdalectomie homolatérale par rapport à ceux qui ont bénéficié d'une amygdalectomie bilatérale (7).

Dans notre étude il n'existait pas non plus de différence de survie significative entre les groupes ayant bénéficié d'une amygdalectomie homolatérale versus bilatérale pour la survie globale ($p=0,395$) ni pour la survie sans récurrence ($p=0,43$).

Des études prospectives de plus grand effectif devraient être menées pour répondre à cette question.

Une des explications possible serait que ce primitif amygdalien occulte controlatéral à l'ADPpCCE, à priori de petite taille car non détecté lors du TEP TDM et de la palpation endoscopique, serait traité lors d'une radiothérapie de l'étage oropharyngé.

Il est admis que la base de langue et les amygdales sont les sites des primitif occultes les plus fréquents : 80 à 90% (14)(16).

En 2009 l'étude de Cianchetti et al portant sur 236 patients avec une ADPpC retrouve environ 44,7% de primitif amygdalien et 43,9% de primitifs en base de langue. Toutefois le TEP TDM n'était pas systématique (seuls 21%) et seuls 33% avec avaient eu une amygdalectomie (10).

Koch et al qui présente les mêmes critères d'inclusions que notre étude et la réalisation systématique d'une amygdalectomie bilatérale, retrouve 30% de primitif amygdalien (11).

Dans notre étude les patients avec un cancer amygdalien étaient statistiquement moins fumeurs ($p=0,029$), et avaient une meilleure survie sans progression avec plus de patients « vivants contrôlés » ($p=0,015$) que ceux sans primitif retrouvés.

Ces deux résultats sont probablement une conséquence de l'association statistiquement significative ($p=5,08*10^{-6}$) au statut p16+ des cancers amygdaliens.

En effet 10 des 12 carcinomes amygdaliens étaient p16+ (83%), sachant que pour les 2 autres patients le statut était indéterminé.

Les cancers amygdaliens p16+ sont connus pour avoir un meilleur pronostic et une moindre consommation alcool tabagique (17).

Les patients avec un cancer amygdalien avaient statistiquement une atteinte plus fréquente de l'aire II ($p=0,046$). Cela est cohérent car le secteur II est le premier relais ganglionnaire de l'oropharynx (11)(18).

Toutefois l'aire II est également le plus fréquent des secteurs envahis des ADPpC (suivi des aires : III> I, IV et V) (7)(19). La seule invasion de cette aire II ne permet pas donc pas d'orienter le primitif, et plus les aires envahies sont nombreuses plus il est complexe de situer le potentiel primitif en fonction du drainage lymphatique.

L'HPV est également un marqueur d'orientation vers un primitif oropharyngé pour les ADPpCCE (3) (20). Dans la littérature la prévalence des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx p16+ est forte : environ 45,8% en Europe (20), elle est plus élevée aux USA avec en moyenne 60% (6).

Trouver un primitif est un objectif important pour permettre d'améliorer la survie globale et sans récurrence (9)(11)(21).

C'est également le cas dans notre étude. La p16+ ne serait pas la seule explication du bon pronostic des patients avec un cancer amygdalien (83% p16+ ,17% indéterminé), car, en analysant uniquement le sous groupe p16+ (avec ou sans primitif retrouvé) la survie globale et sans récurrence est meilleure (respectivement (p=0.075 et p=0.066)) si un cancer amygdalien est retrouvé.

Il est probable que cela soit en lien avec l'adaptation potentielle du traitement au primitif en proposant un traitement ciblé avec une potentielle chirurgie curative et une décroissance de la morbidité d'un « sur traitement » (épargne de la radiothérapie adjuvante, ou une modification des champs d'irradiation).

Les principales limites de notre étude sont son caractère rétrospectif et sa faible puissance numérique.

On pourrait également discuter la méthode de recherche de l'HPV. Elle est basée ici sur la recherche de la protéine p16 en immunohistochimie devant le lien établi entre une transcription active d'HPV et la surexpression de p16 dans les cellules tumorales. Il s'agit de la méthode la plus largement employée pour rechercher l'HPV, elle est recommandée par les NCCN 2018.

Mais cette technique manque de spécificité puisqu'il a été démontré que 15 à 20% des tumeurs p16-positives étaient HPV-négatives (22)(23)(24). De plus la seule présence de l'HPV ne signe pas sa pathogénicité.

En théorie le gold standard prouvant la présence, et la pathogénicité, de l'HPV consiste à rechercher les transcrits viraux E6 et E7(25) par RT-PCR. Malheureusement, la fixation au formol des tissus tumoraux, suivie de l'inclusion en paraffine, dégradent ces micro-ARN(25). Ce dosage était donc irréalisable à posteriori pour notre étude.

Plusieurs perspectives se dégagent de notre étude.

Nos résultats ont montré que les primitifs oropharyngés ont été retrouvés exclusivement chez les patients p16+ et jamais chez les patients p16-. Cela amène donc à discuter une intensification de la recherche du primitif au niveau de l'oropharynx chez les patients p16+. Il est pour cela nécessaire de connaître le statut p16 le plus tôt possible.

La cytoponction est une technique simple et peu invasive, à réaliser en première intention. Connaître le statut HPV dès cette étape pourrait être utile pour orienter la recherche du primitif.

Une étude a évalué la faisabilité de cette recherche qui semble prometteuse.

Elle montre que l'incidence de l'HPV dans le matériel tumoral est la même, qu'elle soit déterminée lors d'une cytoponction (avec PCR détectant l'ADN viral des HPV de génotype à haut risque) ou lors d'un prélèvement histologique inclus en paraffine et formolé (avec immunohistochimie détectant la p16).

De façon intéressante la présence d'HPV avait pu être déterminée sur le matériel de cytoponction même si celui-ci présentait une morphologie non contributive (présence de nécrose).(20)

Ainsi les patients p16+, pourraient préférentiellement bénéficier de prélèvements maximalistes de l'oropharynx. A l'amygdalectomie bilatérale pourrait s'ajouter une amygdalectomie basi linguale.

L'étude de Karni et al. sur 30 patients évaluant l'intérêt de la chirurgie laser trans orale (TLM : transoral laser microsurgery), retrouve un primitif tumoral oropharyngé dans 94% des cas (37% étaient localisées dans les amygdales palatines et 63% dans les amygdales linguales) (9) contre 25% de primitifs oropharyngé sans cette technique. Selon cette étude la chirurgie laser trans orale permettrait une augmentation significative de la survie sans progression $p=6*10^{-6}$.

Toutefois elle compare des groupes de patients n'ayant pas bénéficié de la même prise en charge pour la recherche d'un primitif dans les amygdales palatines ce qui apparaît être un biais important: en cas d'examen sous endoscopie générale négatif, le groupe ayant bénéficié de la TLM a bénéficié d'une amygdalectomie palatine laser ipsilatérale systématique et d'une amygdalectomie linguale laser, alors que le groupe sans TLM n'a bénéficié d'une amygdalectomie palatine que dans 3 cas sur les 12 patients inclus et de biopsies de la base de langue.

Les patients n'ont pas bénéficié de TEP TDM dans leur prise en charge. Cette étude n'a pas non plus étudié la survie globale, ni pris en compte le statut p16+ des patients.

Une revue de la littérature portant sur 8 études, évaluant le bénéfice d'une exérèse des amygdales linguales (par TORS ou TLM) sur les ADPpCCE chez 139 patients a retrouvé 56% de primitifs au niveau de amygdales linguales (16) avec 6% des amygdalectomies linguales controlatérales positives (16). Pour les auteurs, l'important taux de découverte de carcinomes linguaux (56%) serait un argument pour inscrire l'amygdalectomie linguale comme une étape systématique de la prise en charge des ADPpCCE.

Plusieurs biais sont soulignés par l'étude comme la réalisation variable du TEP TDM. Mais les auteurs relativisent l'impact de son absence, car les tumeurs retrouvées sont majoritairement (pour 57%) infra centimétriques, et le TEP à un seuil de sensibilité de 1cm. Cette étude n'a pas étudié les résultats de l'amygdalectomie palatine, qui n'était d'ailleurs pas faite systématiquement (seulement dans 68% des patients inclus).

Vikas Mehta et al rapporte une étude rétrospective de 10 patients avec une ADPpCCE. Ils ont tous bénéficiés d'un TEP TDM et une d'amygdalectomie bilatérale sans succès pour retrouver le primitif et d'une TORS permettant TORS et de la TLM d'effectuer une exérèse des amygdales basi-linguales. La moyenne des primitifs de la base de langue découverts est de 9 mm, la médiane est 7mm, avec dans la majorité des cas un statut p16+ : 8 patients sur 9 (88,9%) (26). Ces données suggèrent que lorsqu'une amygdalectomie échoue à identifier le site primaire dans une ADPpCCE p16+, il existe une forte probabilité d'identification du site de la tumeur primaire avec une résection des amygdales linguales TORS.

Bien qu'il soit incertain que les taux élevés d'identification de primitifs avec la TORS ou la TLM auraient une incidence sur le devenir des patients (7) l'ensemble de ces études suggèrent un meilleur rendement diagnostique de la par rapport aux biopsies ciblées de la base de langue (27).

Ce nouvel outil diagnostique et thérapeutique tend à se généraliser, selon Farnebo et al étudiant les principaux centres de 5 pays nordiques, la TORS est utilisée de façon systématique dans 23% des procédures pour la recherche d'un primitif. Elle est devenue une alternative aux biopsies dirigées en Suède et en Finlande.

Toutefois la TORS présente des inconvénients, principalement le risque de saignement (immédiat avec atteinte de l'artère linguale, rare, ou à distance avec une chute d'escarre) (26) et des dysphagies post opératoires qui peuvent conduire à une nutrition entérale provisoire.

2.5. Conclusion

L'amygdalectomie doit être réalisée pour la recherche du primitif des ADPpCCE, dans notre cohorte elle a permis la découverte de 12 primitifs amygdalien sur 47 amygdalectomies (26%). Les cancers amygdaliens découverts présentaient une association significativement élevée avec le statut p16+, et un meilleur pronostic que les ADPpCCE.

Déterminer précocement le statut p16+ à la cytoponction, serait intéressant pour permettre de s'orienter préférentiellement vers un primitif oropharyngé.

La prise en charge des patients avec une ADPpCCE pourrait être optimisée en réalisant systématiquement : une amygdalectomie palatine bilatérale et amygdalectomie linguale (éventuellement au robot), chez les patients p16+ d'autant plus s'il existe un envahissement massif du secteur II. Des études prospectives devront confirmer l'intérêt de cette prise en charge.

2.6. Bibliographie :

1. Arosio AD, Pignataro L, Gaini RM, Garavello W. Neck lymph node metastases from unknown primary. *Cancer Treat Rev.* 2017 Feb;53:1–9.
2. Wang H-Y, Kim G, Cho H, Kim S, Lee D, Park S, et al. Diagnostic performance of HPV E6/E7, hTERT, and Ki67 mRNA RT-qPCR assays on formalin-fixed paraffin-embedded cervical tissue specimens from women with cervical cancer. *Exp Mol Pathol.* 2015 Jun;98(3):510–6.
3. Eskander A, Ghanem T, Agrawal A, Education Committee of American Head and Neck Society (AHNS). AHNS Series: Do you know your guidelines? Guideline recommendations for head and neck cancer of unknown primary site. *Head Neck.* 2018 Mar;40(3):614–21.
4. Al Kadah B, Papaspyrou G, Linxweiler M, Schick B, Rube C, Büchler BS, et al. Cancer of unknown primary (CUP) of the head and neck: retrospective analysis of 81 patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2017 Jun;274(6):2557–66.
5. Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE, Agrawal A. Tonsillectomy vs. deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors. *The Laryngoscope.* 2009 Jan;119(1):102–6.

6. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated Head and Neck Cancer: A Virus-related Cancer Epidemic – A Review of Epidemiology, Biology, Virus Detection and Issues in Management. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):781–9.
7. Martin JM, Galloway TJ. Evaluation and Management of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary. *Surg Oncol Clin.* 2015 Jul 1;24(3):579–91.
8. 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 Jun;46(4):283–7.
9. Farnebo L, Laurell G, Mäkitie A. A Nordic survey on the management of head and neck CUP. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2016 Nov;136(11):1159–63.
10. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, Werning JW, Kirwan J, Morris CG, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *The Laryngoscope.* 2009 Dec;119(12):2348–54.
11. 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 Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2001 Mar;124(3):331–3.
12. Mackenzie K, Watson M, Jankowska P, Bhide S, Simo R. Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016 May;130(S2):S170–5.
13. Ikoma R, Sakane S, Niwa K, Kanetaka S, Kawano T, Oridate N. Risk factors for post-tonsillectomy hemorrhage. *Auris Nasus Larynx.* 2014 Aug;41(4):376–9.
14. Windfuhr JP, Chen YS, Remmert S. Hemorrhage following tonsillectomy and adenoidectomy in 15,218 patients. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2005 Feb;132(2):281–6.

15. Tomkinson A, Harrison W, Owens D, Harris S, McClure V, Temple M. Risk factors for postoperative hemorrhage following tonsillectomy. *The Laryngoscope*. 2011 Feb;121(2):279–88.
16. Fu TS, Foreman A, Goldstein DP, de Almeida JR. The role of transoral robotic surgery, transoral laser microsurgery, and lingual tonsillectomy in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: a systematic review. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale*. 2016 May 4;45(1):28.
17. Lacau St Guily J, Rousseau A, Baujat B, Périé S, Schultz P, Barry B, et al. Oropharyngeal cancer prognosis by tumour HPV status in France: The multicentric Papillophar study. *Oral Oncol*. 2017 Apr;67:29–36.
18. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck*. 1990 Jun;12(3):197–203.
19. Kinder KJ, Lavertu P, Yao M. Positron Emission Tomography in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary. *PET Clin*. 2012 Oct;7(4):443–52.
20. Rollo F, Dona' MG, Pellini R, Pichi B, Marandino F, Covello R, et al. Cytology and direct HPV testing on Fine-Needle aspirates from cervical lymph node metastases of patients with Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma or occult primary. *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol*. 2018 Jun 6;
21. Theodoraki M-N, Veit JA, Hoffmann TK, Greve J. Synchronous bilateral tonsil carcinoma: case presentation and review of the literature. *Infect Agent Cancer [Internet]*. 2017 Dec [cited 2017 Oct 15];12(1). Available from: <http://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-017-0146-5>
22. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel E-JM, Haesevoets A, Snijders PJF, Pawlita M, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer*. 2007 Dec 1;121(11):2465–72.
23. Dahlstrand H, Näsman A, Romanitan M, Lindquist D, Ramqvist T, Dalianis T. Human papillomavirus accounts both for increased incidence and better prognosis in tonsillar cancer. *Anticancer Res*. 2008 Apr;28(2B):1133–8.

24. Wasylyk B, Abecassis J, Jung AC. Identification of clinically relevant HPV-related HNSCC: in p16 should we trust? *Oral Oncol.* 2013 Oct;49(10):e33-37.
25. Basu P, Banerjee D, Mittal S, Dutta S, Ghosh I, Chowdhury N, et al. Sensitivity of APTIMA HPV E6/E7 mRNA test in comparison with hybrid capture 2 HPV DNA test for detection of high risk oncogenic human papillomavirus in 396 biopsy confirmed cervical cancers. *J Med Virol.* 2016 Jul;88(7):1271–8.
26. Mehta V, Johnson P, Tassler A, Kim S, Ferris RL, Nance M, et al. A new paradigm for the diagnosis and management of unknown primary tumors of the head and neck: a role for transoral robotic surgery. *The Laryngoscope.* 2013 Jan;123(1):146–51.
27. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck.* 2013 Jan;35(1):123–32.

3. ARTICLE N°2 : ETUDE DES FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA SURVIE DES PATIENTS AVEC UNE ADP PREVALENTE

3.1. Introduction

La prise en charge des patients avec une ADPpC (adénopathie prévalente cervicale) est un challenge thérapeutique controversé.

En effet il n'existe pas de grande étude prospective car il s'agit une pathologie rare et il existe une grande diversité de cas avec une disparité de leur histologie, de leur envahissement ganglionnaire, de l'état général, des facteurs de risques tumoraux (tabac, HPV, EBV).

Le NCCN (National Comprehensive Cancer Network) a édité en 2017 de nouvelles recommandations diagnostiques et thérapeutiques, avec une 8ième classification TNM qui vise à mieux représenter le pronostic des patients selon des critères histocliniques.

L'objectif de cette étude rétrospective est d'analyser les caractéristiques cliniques et le devenir des patients du centre hospitalo universitaire (CHU) de Marseille avec une ADPpCCE (adénopathie prévalente cervicale de carcinome épidermoïde) de janvier 2008 à décembre 2017. Nous nous intéresserons également aux différents facteurs pronostiques, à la pertinence de la nouvelle TNM, et aux changements thérapeutiques induits.

3.2. Matériel et méthode

3.2.1. Modèle de l'étude

Cette étude a été approuvée en avril 2018 par la Direction de Recherche Clinique et Innovation et par le Comité des Libertés Informatiques, numéro de validation n° 2018-28. Elle a également été approuvée le 24 mai 2018 par le comité d'éthique de la faculté d'Aix Marseille.

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique étudiant les dossiers de patients pris en charge de janvier 2008 à décembre 2017 au centre hospitalo universitaire de Marseille (C.H.U).

3.2.2. Recueil des données

3.2.2.1. Comment les patients ont-ils été retrouvés ?

Nous avons regardé sur la période de janvier 2008 à décembre 2017 inclu :

-tous les dossiers de RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) présentés au CHU avec

le terme « adénopathie prévalente » ou « adénopathie précessive » soit 318 dossiers.
-les TEP réalisés au CHU de Marseille.
-tous les patients avec un codage CCAM (classification commune des actes médicaux)
d' « amygdalectomie » soit 176 dossiers.

3.2.2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusions étaient : Tout patient avec:
une adénopathie cervicale métastatique d'un carcinome épidermoïde confirmée
histologiquement, et une absence de tumeur primitive découverte après un examen clinique et
d'imagerie standardisé.

L'examen clinique comprenait :

l'interrogatoire à la recherche des facteurs de risques cancérogènes : un tabagisme ou un
éthylisme chronique. Les antécédents (ATCD) néoplasiques.

L'état général: statut OMS, IMC.

Les signes fonctionnels associés, bien que généralement absents : douleur dysphonie dyspnée,
dysphagie, odynophagie, otalgie.

Les signes évoquant une hémopathie (prurit, sueurs nocturnes) et une porte d'entrée
infectieuse sous jacente (pour un diagnostic différentiel septique).

L'examen physique comprenait la palpation de toutes les aires ganglionnaires.

Le primitif a été recherché par l'inspection de la cavité buccale, du pharynx et du larynx, des
fosses nasales. La palpation bi digitale de toute zone accessible de la sphère ORL : dont la
base de langue, et de l'amygdale.

Une nasofibroscope a été réalisée pour l'examen des fosses nasales, du cavum, et du
pharyngo larynx (trophicité et mobilité).

Tous les patients ont eu un examen clinique avec endoscopie sous anesthésie générale. Il
devait être normal pour inclure le patient dans l'étude.

Tous les patients de l'étude ont eu une amygdalectomie diagnostique n'ayant pas permis de
retrouver de tumeur primitive.

Le bilan paraclinique comprenait :

Un TDM cervicofacial et thoracique avec injection, un 18fdgTEP TDM pour tous les patients.

L'imagerie avait été effectuée avant toute procédure invasive afin d'éviter les résultats
faussement positifs ou d'autres mauvaises interprétations en raison du traumatisme des tissus.

Le suivi reposait sur le dossier informatisé du C.H.U, le patient ou son généraliste ont été

appelés en cas de perdus de vue.

Les critères d'exclusions étaient :

- un antécédent de cancer ORL.
- une suspicion clinique ou paraclinique de tumeur primitive, confirmée par l'histologie.
- un cancer primitif retrouvé.
- une absence de suivi.

3.2.2.3. Classification TNM

Les patients de notre étude ont été classés selon la 7ième classification TNM AJCC (American Joint Committee for Cancer) et la 8ième classification TNM, rentrée en vigueur depuis fin 2017 Tableau 1, 2, 3 et 4.

D'après cette 8e édition de la classification des cancers de la tête et du cou : le cancer primitif non détecté à l'issue du bilan diagnostique exhaustif est qualifié de cTx, ou cT0 oropharyngé en cas de p16+(1).

Pour la classification ganglionnaire, celle-ci suit les définitions du cancer de l'oropharynx pour les carcinomes HPV positifs et du nasopharynx pour ceux EBV positifs.

Pour les patient HPV et EBV négatifs une classification N modifiée a été proposée intégrant la notion d'extension extracapsulaire ganglionnaire (ECE).

L'ECE est définie comme une extension macroscopique de la tumeur en dehors du ganglion, elle peut être constatée cliniquement, ou sur un examen d'imagerie.

L'ECE clinique dans la classification cTNM correspond à une atteinte cutanée ou à une invasion des tissus mous avec une fixation par atteinte profonde des tissus musculaires sous-jacents ou des structures adjacentes ou des signes cliniques d'atteinte nerveuse.

L'ECE de la classification pTNM fait l'objet d'une description plus détaillée :

- EEC mineure $\leq 0,2$ cm au-delà de la capsule ganglionnaire
- EEC majeure $> 0,2$ cm au-delà de la capsule ganglionnaire. La présence de cellules carcinomateuses dans les tissus mous dans les voies de drainage lymphatique sans ganglion lymphatique identifiable équivaut à des ganglions positifs en rupture capsulaire majeure.

Tableau 1: représentation de la classification clinique N des adénopathies prévalentes cervicales d'après la 7ième TNM :

N1	métastase dans un seul ganglion lymphatique unilatéral de taille ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
N2	N2a : métastase unique dans un ganglion lymphatique > 3 cm et ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension
	N2b : métastases unilatérales multiples toutes ≤ 6 cm
	N2c : métastases bilatérales ≤ 6 cm
N3	métastase dans au moins un ganglion lymphatique > 6 cm dans sa plus grande dimension

Tableau 2 : représentation de la classification clinique N des adénopathies prévalentes cervicales p16+, ou des cancers de l'oropharynx d'après la 8ieme TNM

cN1	Un ou plusieurs ganglion lymphatique unilatéral, dont la taille \leq 6 cm
cN2	Ganglion(s) lymphatique(s) controlatéral ou bilatéraux, dont la taille \leq 6 cm
cN3	Ganglion(s) lymphatique(s) dont la taille $>$ 6 cm

cN : Classification clinique de N

Tableau 3 : représentation de la classification anatomopathologique N des adénopathies prévalentes cervicales p16+ ou des carcinomes de l'oropharynx d'après la 8ieme TNM

pN1	Métastases dans 4 ganglions ou moins
pN2	Métastases dans plus de 4 ganglions

pN : Classification anatomopathologique de N

Tableau 4 : représentation de la classification clinique et anatomopathologique du stade N des adénopathies prévalentes cervicales p16 et EBV négatives d'après la 8ieme TNM.

N1	Métastases dans un unique ganglion lymphatique unilatéral, \leq 3 cm dans sa plus grande dimension et ECE négatif
N2a	Métastases dans un unique ganglion lymphatique unilatéral, $>$ 3 cm et $<$ 6 cm dans sa plus grande dimension et ECE négatif
N2b	Métastases dans plusieurs ganglions lymphatiques unilatéraux, $<$ 6 cm dans sa plus grande dimension et ECE négatif
N2c	Métastases dans des ganglions lymphatiques bilatéraux ou controlatéraux, $<$ 6 cm dans sa plus grande dimension et ECE - négatif
N3a	Métastases dans des ganglions lymphatiques, \geq 6 cm dans sa plus grande dimension et ECE négatif
N3b	Métastases dans tout type de ganglion(s) et cliniquement ECE positif

La source de tableaux de TNM de la 8ieme édition est l' AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) publiée par Springer Science and Business Media LLC (springer.com). Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer.

Dans notre étude, pour permettre la comparaison de patients entre la 7ieme et 8ieme classification, les différents stades ont été simplifiés en N1, N2 et N3 sans sous groupe.

3.2.3. Marqueurs tumoraux

Les prélèvements histologiques ont été traités selon la démarche suivante : ils ont d'abord été fixés dans du formol à 10% dès leur réalisation (fixation). Puis inclus en paraffine après passage par l'automate Tissue-Tek VIP. Les blocs ont été coupés au microtome avec une épaisseur de 3,5 microns.

La lame blanche obtenue a été d'abord lue après la réalisation d'une coloration standard HPS

(hématoxyline, phloxine, safran). En cas de carcinome épidermoïde nous avons recherché initialement ou à postériori la présence de l'HPV et de l'EBV.

La présence d'HPV dans les cellules tumorales reposait sur la détection de la protéine p16 en immunohistochimie (p16+). L'anticorps secondaire était le clone E6H4 référence 6695248001 du laboratoire Roche, via l'automate Bench Mark Ultra de Ventana.

La précipitation du substrat était de couleur marron en cas de positivité.

La présence d'EBV (Epstein-Barr virus) a été réalisée lors d'une hybridation in situ avec la sonde EBER VENTANA-ROCHE (Epstein-Barr Virus Early RNA Probe ; REF : 800.2842 ; GTIN : 04015630971923) via l'automate Bench Mark Ultra de Ventana.

La recherche de la présence d'EBV et/ou d'HPV a été réalisée sur 25 patients (sur 40) :

- 3 patients ont bénéficié des deux analyses lors de leur prise en charge initiale.
 - 22 patients ont été testés rétrospectivement après avoir obtenu leur consentement écrit
- Pour 15 patients le statut EBV ou p16 n'a pas pu être déterminé, car les prélèvements histologiques n'étaient pas disponibles.

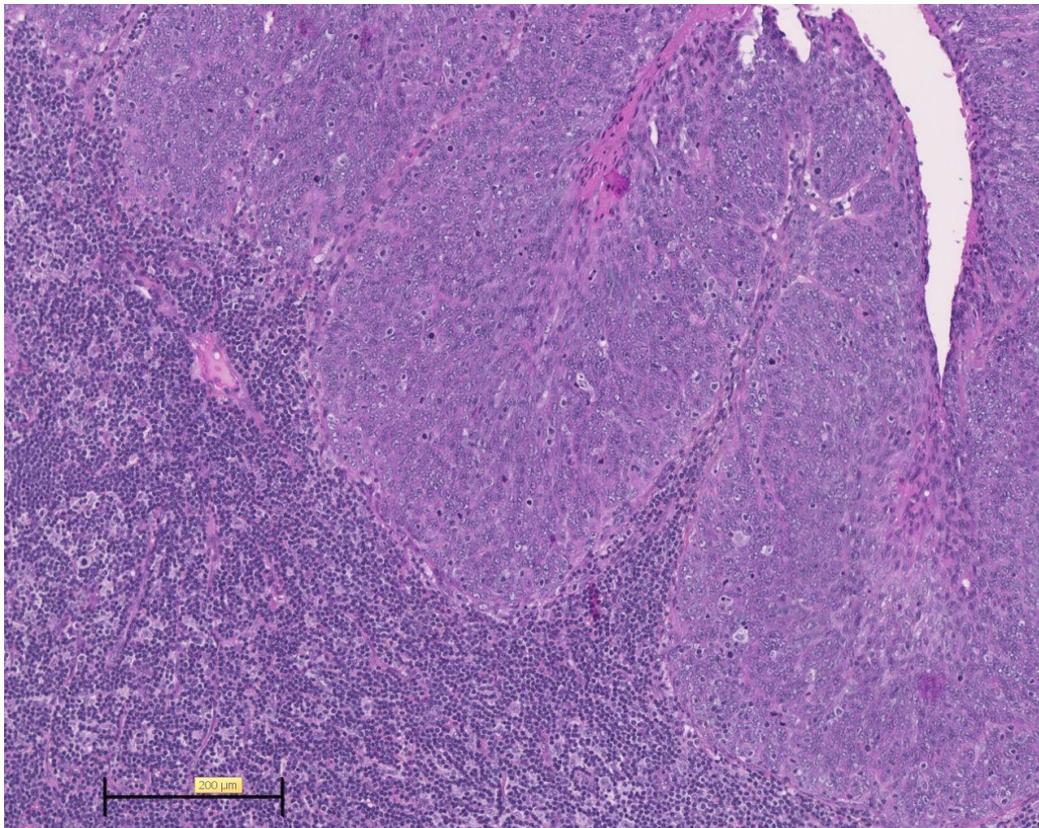


Figure 1: photo de lame histologique représentant la coupe d'un carcinome épidermoïde amygdalien en coloration HPS (hématoxyline, phloxine, safran) fort grossissement (échelle en bas et à gauche).

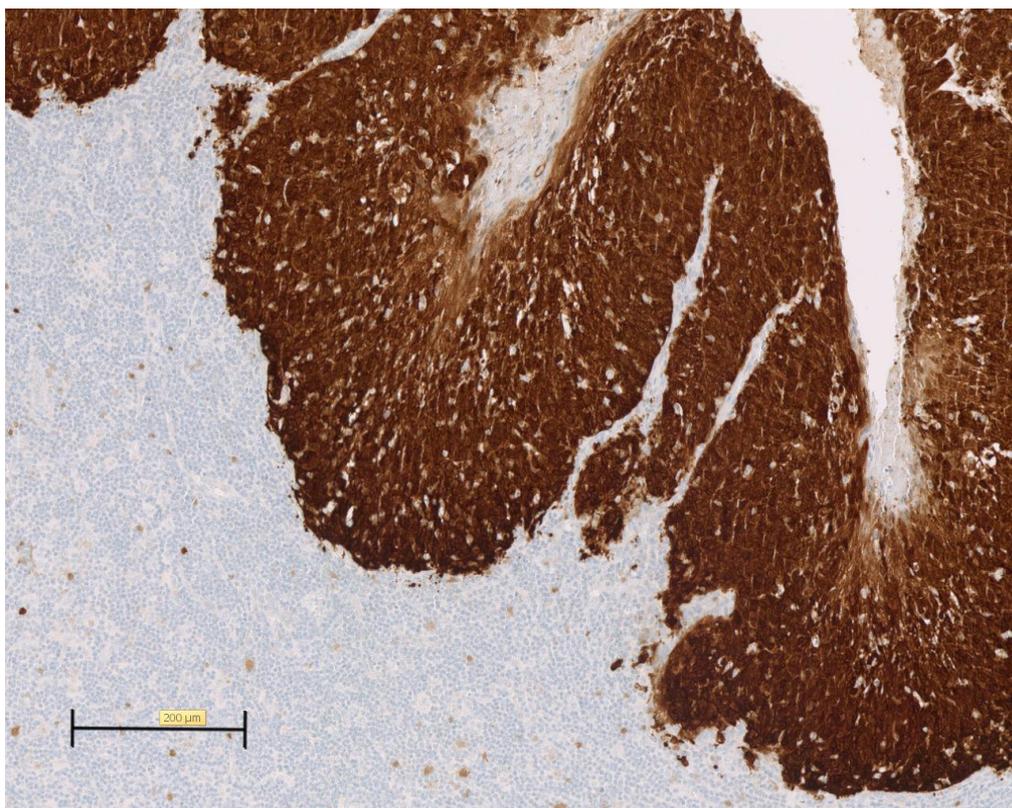


Figure 2: photo d'une lame histologique avec la coupe d'un carcinome épidermoïde amygdalien. Réalisation d'une immunohistochimie pour la recherche de la p16. Les cellules p16+ apparaissent colorées en marron avec une forte intensité, fort grossissement.

3.2.4. Type d'analyse statistique :

3.3. Résultats

3.3.1. Caractéristiques épidémiologiques de la population incluse

40 patients ont été inclus au total.

Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 5

Descriptif des patients avec une adénopathie prévalente			
	moyenne	mediane	bornes (min/max)
âge au diagnostic (années)	59,7	57	38-84,2
IMC (kg/m²)	25	24,5	16,3-35,1

Descriptif des patients avec une adénopathie prévalente		
Critères	Nombre	%
Population étudiée	40	
Sexe		
homme	33	83%
femme	7	18%
Tabac		
oui	33	83%
non	6	15%
inconnu	1	3%
Alcool		
oui	18	45%
non	19	48%
inconnu	3	8%
Statut OMS		
=0	18	45%
>0	22	55%
stade N 7ieme TNM		
N1	10	25%
N2	26	65%
N3	4	10%
stade N 8ieme TNM		
N1	15	38%
N2	14	35%
N3	11	28%
Stade M		
M0	40	100%
M1	0	0%
Nombre d'adenopathies dans un secteur ganglionnaire:		
I	5	8%
II	33	51%
III	16	25%
IV	6	9%
V	5	8%
Envahissement ganglionnaire		
unilatéral	38	95%
bilatéral	2	5%

Descriptif des patients avec une adénopathie prévalente		
Critères	Nombre	%
Extension extracapsulaire		
oui	12	30%
non	26	65%
inconnu	2	5%
Rupture capsulaire		
oui	23	58%
non	14	35%
inconnu	3	8%
Adénopathie nécrotique		
oui	20	50%
non	9	23%
inconnu	11	28%
Embols vasculaires		
oui	4	10%
non	18	45%
inconnu	18	45%
Engainement péri nerveux		
oui	4	10%
non	18	45%
inconnu	18	45%
Adénectomie avant curage		
oui	20	50%
non	20	50%
Nombre de N+ dans le curage		
0-1	24	60%
≥2	12	30%
inconnu	4	10%
Exerese complete lors du curage ganglionnaire (35 patients)		
oui	31	89%
non	4	11%
Statut HPV		
p16+	8	20%
p16-	17	43%
non connu	15	38%
Différentiation anatomopathologique		
bien différencié	17	43%
moyennement différencié	7	18%
peu différencié/ indifférencié	16	40%

Tableau 5 : description des caractéristiques épidémiologiques des 40 patients avec une adénopathie prévalente cervicale de carcinome épidermoïde.

Il s'agissait majoritairement d'hommes (83%) l'âge moyen était de 59,7 ans (de 38 à 84,2 ans). La plainte principale des patients était une masse cervicale isolée.

L'histologie la plus fréquente parmi les carcinomes épidermoïde était le sous type : bien et peu différencié 43%, suivi des groupes peu différencié 40% puis moyennement différencié 18%.

Ils étaient majoritairement fumeurs (83% tabagisme actif ou sevré) et non éthylique (48%).

45% d'entre eux avaient un bon état général au diagnostic avec un statut OMS = 0.

Cette évaluation prend en compte les comorbidités des patients.

L'IMC était de 25kg/m² en moyenne.

Aucun patient n'avait de métastase au diagnostic.

La taille moyenne des ADP était de 4cm

La majorité des extensions ganglionnaires était unilatérale 95% et bilatérale dans 5%

L'extension extra capsulaire était retrouvée dans 30% des cas.

Le délai moyen entre les premiers symptômes et la RCP était de 7 mois, mais ce chiffre est difficile à apprécier, avec un minimum de 15 j et un maximum de 5 mois.

Sur les 25 patients testés : 8 (20%) sont p16+, 17 (40%) sont p16- et 15 (38%) n'ont pas eu de dosage (Figure 1 et Figure 2).

Aucun n'était positif pour l'EBV.

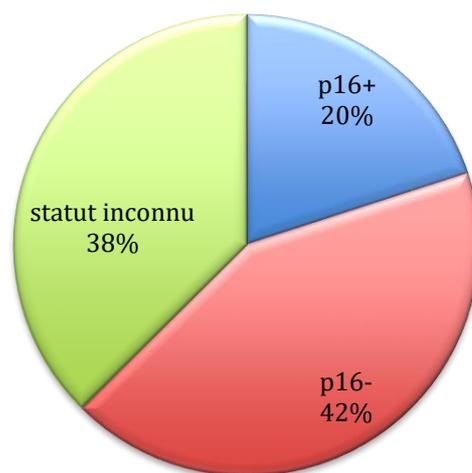


Figure 8 : étude de la répartition du statut p16 au sein des 40 patients avec une adénopathie cervicale prévalente de carcinome épidermoïde

Séropositivité des patients pour la p16

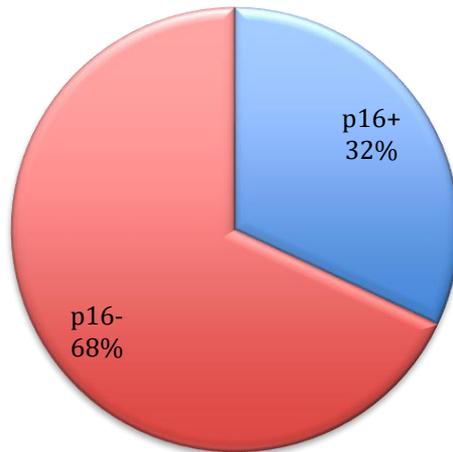


Figure 4 : étude de la distribution du statut p16 des 25 patients avec une adénopathie cervicale prévalente de carcinome épidermoïde, en excluant 15 patients chez qui le dosage n'a pu être réalisé

50% des patients ont eu une adénectomie, mais celle-ci a été rattrapée par un curage dans 16 cas sur 20 (80%).

Le curage était complet dans 89% des cas et comptait peu d'adénopathie maligne 60% (0 et 1).

Les aires ganglionnaires les plus envahies étaient : l'aire II (33gg) = 51% > III (16gg) = 23% > IV (6gg) = 9% > I et V (5gg) = 8% chacun (Figure 3).

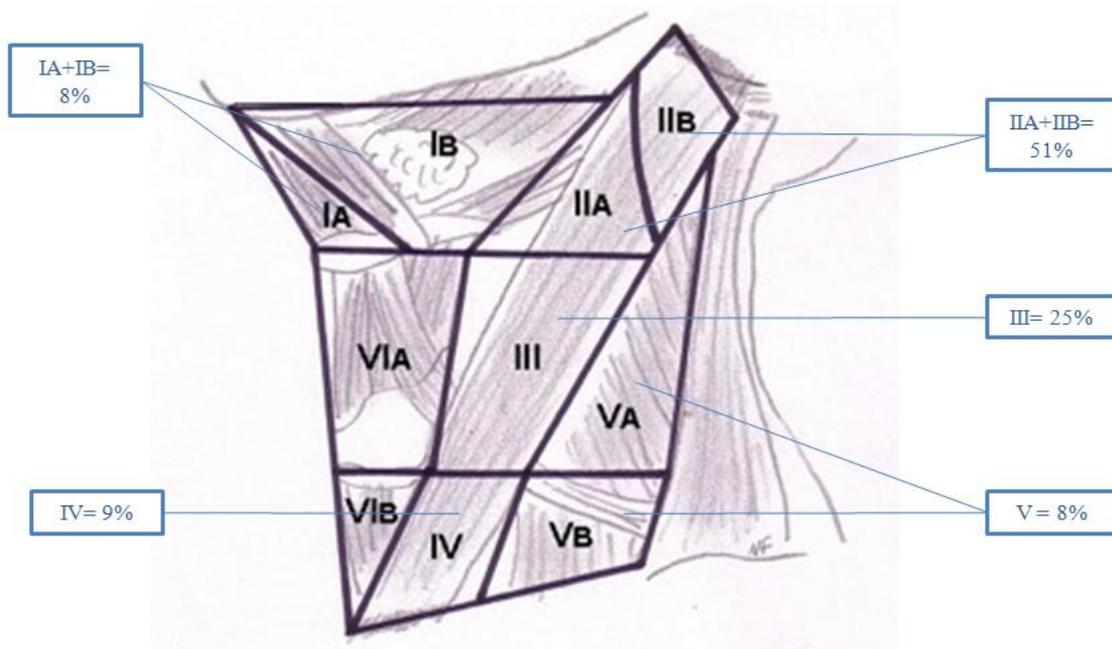


Figure 5: localisation des adénopathies, chez les 40 patients avec une adénopathie prévalente de carcinome épidermoïde de notre étude.