

Carcinomes métastatiques

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

- On prévoit chaque année plus de 500 000 nouveaux cas de carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (CEVADS) dans le monde. Diagnostiqués à un stade précoce (stade I ou II), ils peuvent être guéris par une intervention chirurgicale et/ou une radiothérapie. Les rechutes sont rares. Malheureusement, 10 % des patients présentent des métastases à distance lors du diagnostic initial.
- Les CEVADS métastatiques constituent donc une situation clinique courante et, bien que ce groupe de patients présente des caractéristiques de maladie très hétérogènes, il présente un pronostic sombre avec une survie médiane de 10 à 14 mois (Burtness, 2019) et une qualité de vie relativement médiocre.
- La participation des patients atteints de CEVADS métastatiques à des essais cliniques est prioritaire.
- Plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être utilisées en fonction du nombre de métastases, des traitements antérieurs et de l'état général du patient (indice de performance et comorbidités). Les soins de support restent une option possible chez les patients présentant des comorbidités sévères et un état général médiocre.
- **Ce chapitre englobe les carcinomes métastatiques et les cancers en rechute post-radique inopérables.**

2. Traitement initial d'un cancer métastatique d'emblée

- Après confirmation diagnostique, le choix du traitement est décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire. L'historique de la mise en place des différents traitements systémiques va être exposé dans un premier temps. Nous établirons ensuite les possibilités thérapeutiques des patients oligométastatiques. Enfin, nous présenterons les diagrammes de prise en charge de la première ligne thérapeutique. En cas d'échappement ou de mauvaise tolérance au premier traitement mis en place, une deuxième ligne thérapeutique pourra être proposée.

2.1. Chimiothérapie

- Les traitements chimiothérapeutiques classiques des CEVADS incluent plusieurs médicaments tels que les composés du platine, le 5-Fluorouracile (5-FU), le méthotrexate. Des agents tels que les taxanes ont montré des résultats dans les études de phase II (Genet, 2004) (NP2). Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés dans les études de phase III (Gibson, 2005) (NP1).
- Le cisplatine est le médicament le plus largement utilisé pour le traitement des CEVADS métastatiques et est considéré comme le traitement standard dans cette indication.
- Le traitement par le cisplatine pour les CEVADS métastatiques a montré un taux de réponse objective médian en monothérapie de 28 % (extrêmes : 14–41 %) et un profil de toxicité bien défini (Armand, 1995) (NP1). La combinaison de cisplatine et de 5-FU a montré des taux de réponse plus élevés que le cisplatine seul, et plusieurs études de phase III ont été menées pour déterminer si cela se traduirait par une amélioration de la survie.
- Jacobs a comparé le cisplatine ou le 5-FU en monothérapie à l'association cisplatine + 5-FU chez 249 sujets atteints d'un cancer des CEVADS métastatiques. Les taux de réponse objective pour les trois bras étaient significativement différents (cisplatine 17 %, 5-FU 13 %, cisplatine + combinaison de 5-FU 32 %) (Jacobs, 1992) (NP1).
- Une étude de phase III (Forastiere, 1992) (NP1) a comparé cisplatine + 5-FU ou carboplatine + 5-FU au méthotrexate seul, chez 277 sujets présentant des CEVADS métastatiques. Bien que le taux de réponse global ait été significativement meilleur pour le groupe cisplatine + 5-FU (32 %, 21 % et 10 % respectivement), la durée médiane de la réponse et la durée de survie étaient similaires pour les trois groupes.
- De même, le groupe de l'EORTC a mené une étude de phase III chez 282 sujets atteints d'un cancer des CEVADS métastatiques comparant le cisplatine seul à la combinaison cisplatine + 5-FU et une troisième association (cisplatine + bléomycine + méthotrexate + vincristine) (Clavel, 1994) (NP1). Bien que le taux de réponse objective ait été significativement supérieur pour les bras combinés (31 % pour le cisplatine + 5-FU, 34 % pour le cisplatine + bléomycine + méthotrexate + vincristine versus 15 % pour le cisplatine seul), aucune différence significative en termes de survie globale n'a été observée entre les trois groupes de traitement (29 semaines).
- De même, l'association cisplatine + paclitaxel a été comparée à celle de cisplatine + 5-FU chez 194 patients porteurs de CEVADS métastatiques (Gibson, 2005) (NP1). Il n'y avait pas de différence significative en termes :
 - de taux de réponse (28 % et 22 %, respectivement),
 - de temps de survie médian (9 et 8 mois, respectivement),
 - ou de taux de survie à un an (30 % et 41 %, respectivement).
- Dans l'ensemble, tous les essais randomisés publiés suggèrent que le cisplatine et le 5-FU en association ont produit des taux de réponse supérieurs à ceux des agents uniques et de la plupart des autres combinaisons, mais avec des toxicités plus élevées.
- En ce qui concerne la survie globale (SG), l'association de cisplatine et de 5-FU a entraîné une amélioration légère mais indiscutable par rapport à la monothérapie, avec une médiane de 6 à 8 mois.
- Les schémas thérapeutiques contenant du carboplatine + 5-FU sont également fréquemment utilisés en raison de leur bon profil de tolérance (toxicité rénale, otologique, neurologique et gastro-intestinale inférieure à celle du cisplatine) (Forastiere, 1992) (NP1). Les taux de réponse et la survie ne sont pas statistiquement différents des schémas thérapeutiques à base de cisplatine (Forastiere, 1992) (NP1).

2.2. Inhibiteurs d'EGFR

- On a ensuite ajouté à ces associations de chimiothérapie une nouvelle classe thérapeutique : un inhibiteur d'EGFR, le cetuximab.
- Tout d'abord, l'étude de phase I/II EMR 62202-008 a examiné la tolérance du schéma posologique cisplatine ou carboplatine AUC 5 + 5-FU en association avec le cetuximab en tant que traitement de première intention du CEVADS métastatiques (Bourhis, 2006) (NP1). Le taux de réponse globale et le taux de réponse à la maladie étaient respectivement de 33,3 % et 59,3 % dans le groupe cisplatine, contre 38,5 % et 80,8 %. La durée de survie globale médiane était plus faible avec le carboplatine (8,5 versus 10,6 mois). Les résultats ont ainsi montré que des doses complètes de cisplatine ou de carboplatine et de 5-FU peuvent être associées à la dose recommandée de cetuximab avec une augmentation minimale de la toxicité et une amélioration prometteuse de l'efficacité.
- La combinaison chimiothérapie à base de platine, 5-FU et cetuximab a été confirmée par l'étude randomisée de 2008 de Vermorken et al. avec le schéma thérapeutique EXTREME (Vermorken, 2008) (NP1). Le cetuximab a été ajouté au platine-5-FU au cours des 6 cycles de traitement et a été poursuivi comme traitement de maintenance chez les patients répondeurs (Vermorken, 2008) (NP1). La survie globale (SG) et la médiane de survie sans progression ont ainsi été prolongées dans le groupe trithérapie, respectivement 10,1 mois contre 7,4 mois (HR : 0.80 ; IC95 [0.64 ; 0.99] ; $p = 0.04$) et 5,6 contre 3,3 mois (HR : 0.54 ; $p < 0,001$). La survie sans progression (SSP) (5,8 mois) et la survie globale (SG) (10,6 mois) étaient légèrement meilleures chez les patients ayant reçu du cisplatine au lieu du carboplatine.
- Le schéma EXTREME est alors devenu le traitement de référence en première ligne des CEVADS métastatiques avec utilisation de carboplatine chez les patients ne pouvant pas prendre de cisplatine. Au cours des vingt dernières années, le schéma EXTREME a été la seule association capable d'améliorer la survie des patients atteints d'un CEVADS métastatique, par rapport à la chimiothérapie conventionnelle.
- En parallèle, l'association du cetuximab à un taxane a montré des signes intéressants d'efficacité anti-tumorale dans les essais de phase II (Argiris, 2010; Kies, 2010; Peyrade, 2013; Guigay, 2015) (NP1), et le docetaxel associé au cisplatine (75 mg/m² toutes les 3 semaines) s'est révélé plus facile à administrer par rapport au traitement conventionnel combinant le cisplatine et le 5-FU.
- Cela a conduit à la conception d'un nouveau schéma thérapeutique comprenant du cisplatine, du docetaxel et du cetuximab, appelé schéma thérapeutique TPEX (Docétaxel-Platine-Cetuximab). Ce schéma thérapeutique TPEX, de 4 cycles, suivi d'un traitement d'entretien par cetuximab toutes les deux semaines a été testé dans le cadre d'un essai de phase II du GORTEC (Guigay, 2015) (NP1) démontrant une très bonne efficacité de cette association pour le traitement de patients atteints d'un CEVADS métastatique. La toxicité était diminuée avec le soutien des facteurs de croissance granulocytaires. Ce schéma thérapeutique TPEX a montré un taux de réponse globale de 53,8 % et une SG médiane de 14 mois, ce qui est très prometteur par rapport au schéma EXTREME (taux de réponse de 36 % et SG médiane de 10,1 mois). La SG a atteint 16,7 mois chez les patients pouvant commencer le traitement d'entretien par le cetuximab.
- Ces considérations ont justifié une comparaison directe plus poussée dans le cadre d'une étude randomisée. Ce large essai randomisé a confirmé les bons résultats de survie et de taux de réponse obtenus avec TPEX, observés dans la phase II, malgré l'absence d'augmentation significative de SG comparé à EXTREME. La SG dans le bras EXTREME était plus élevée qu'attendue, conduisant à une diminution de la puissance de l'essai. La SG dans le bras TPEX était plus élevée que celle observée dans les essais randomisés précédents de combinaison de chimiothérapie ou d'immunothérapie. Le TPEX comporte moins de cycles de chimiothérapie et est mieux toléré que l'EXTREME et peut donc constituer une autre option en première ligne de traitement des CEVADS métastatiques.

2.3. Immunothérapie

- Une nouvelle famille thérapeutique, les inhibiteurs du checkpoint programmed death 1 (PD-1), vient d'être autorisée par les agences européenne et américaine en première et en deuxième ligne dans le traitement des CEVADS récidivants non opérables et/ou métastatiques.
- Ce traitement vise à bloquer les interactions entre le programmed death ligand 1 (PD-L1, aussi appelé B7-H1 ou CD274) exprimé par les cellules tumorales et son récepteur PD-1 exprimé par les cellules immunitaires. L'interaction entre PD-1/PD-L1 entraîne en effet une réduction de l'activation des lymphocytes T CD4 et CD8 et une immunosuppression favorable au développement tumoral. Le blocage de cette interaction permet donc d'inhiber l'immunosuppression, permettant ainsi de d'arrêter la croissance tumorale.
- Les approches d'immunothérapie ont récemment démontré une efficacité clinique dans plus de vingt types de cancers, notamment le mélanome, le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), le carcinome à cellules rénales et les CEVADS.
- L'efficacité de cette classe thérapeutique est corrélée à l'expression du marqueur PD-L1 par le tissu tumoral et son microenvironnement. Ainsi dans le CEVADS, le « Combined positive score » (CPS) prenant en compte le marquage des deux contingents de cellules (tumorales et immunitaires) semble mieux corrélé à la réponse (Chow, 2016 ; Bauml, 2017).

2.3.1. Nivolumab

- En deuxième ligne, l'étude Checkmate 141 (Ferris, 2016), une étude randomisée de phase III a comparé le nivolumab à un traitement laissé au choix de l'investigateur parmi les traitements approuvés en deuxième ligne (docétaxel, méthotrexate, cétuximab) pour les patients présentant une progression tumorale dans les 6 mois après la dernière dose de sels de platine reçue dans le cadre d'une stratégie curative ou d'une récurrence locorégionale ou métastatique. La médiane de survie globale (SG) était significativement meilleure dans le groupe traité par nivolumab qu'avec le traitement standard, 7,5 contre 5,1 mois ($p=0,01$). Ce résultat a été retrouvé quelque soit le score d'expression PD-L1 bien qu'elle semble plus favorable lorsque l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales (score TPS) était supérieur ou égale à 1%.
- Depuis juin 2018, en France, le nivolumab est dorénavant remboursé pour les patients présentant une progression tumorale dans les 6 mois après la dernière dose de sels de platine reçue dans le cadre d'une stratégie curative ou d'une récurrence locorégionale ou métastatique sans notion de score d'expression PD-L1.

2.3.2. Pembrolizumab

- L'étude de phase III KEYNOTE-048 (Burtess, 2019) (NP1), a comparé le pembrolizumab seul ou combiné avec une chimiothérapie au traitement standard (EXTREME). Elle a permis pour les CEVADS récidivants inopérables et/ou métastatiques l'autorisation de mise sur le marché en première ligne du pembrolizumab en novembre 2020.
- Chez les patients présentant une tumeur ou des cellules environnantes exprimant PD-L1 ($CPS \geq 20$), la survie globale (SG) était significativement plus longue avec le pembrolizumab (14,9 mois) qu'avec le traitement standard (TS) (10,7 mois ; $HR = 0,61$; $p = 0,0007$), malgré un taux de réponses objectives (TRO) de 23,3% dans le groupe pembrolizumab, contre 36,1% pour le TS. La durée médiane de la réponse a été plus longue avec le pembrolizumab (20,9 mois) qu'avec le TS (4,5 mois). Les résultats favorisaient le pembrolizumab en élargissant la population aux patients présentant un $CPS \geq 1$, pour lesquels la survie globale (SG) était significativement plus longue (12,3 mois, contre 10,3 mois pour le TS) ($HR = 0,78$; $p = 0,0086$). La durée médiane de la réponse a été plus longue avec le pembrolizumab (20,9 mois) qu'avec la chimiothérapie standard (4,5 mois).

Dans la deuxième comparaison, la SG a été prolongée avec la combinaison pembrolizumab et chimiothérapie (13,0 mois) par rapport au TS (10,7 mois; $HR 0,77$; $p = 0,0034$).

La proposition du pembrolizumab en première ligne de traitement, seul ou en association, nécessite l'obtention d'un score $CPS \geq 1$. Dans le sous-groupe CPS négatif, il est craint que le pembrolizumab puisse être délétère (7,9 mois versus 11,3 mois de SG, $HR = 1,51$ (0,96-2,37)).

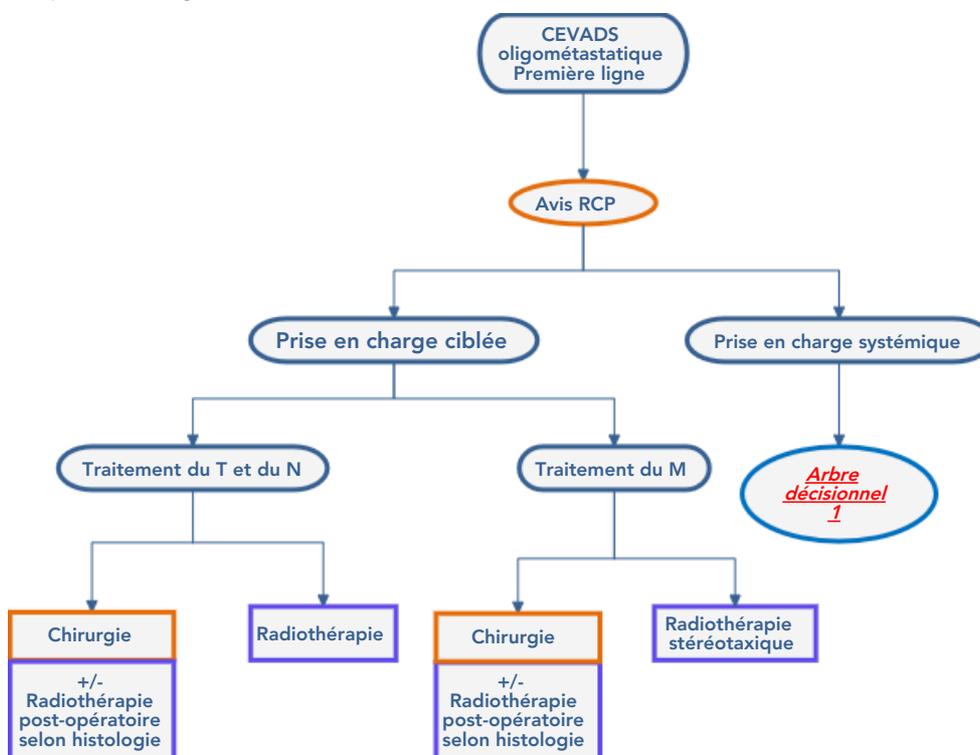


- En première ligne de traitement d'un CEVADS en rechute non résécable et/ou métastatique, il est recommandé de faire un score CPS de la tumeur (grade A).
- Si le score CPS de la tumeur est supérieur ou égal à 1, le traitement de référence est le pembrolizumab, seul ou en association avec une chimiothérapie à base de platine et du 5-FU (Grade B).
- Si le score est négatif, le traitement de référence est le protocole EXTREME (Grade B).

3. Cas particulier des patients oligométastatiques

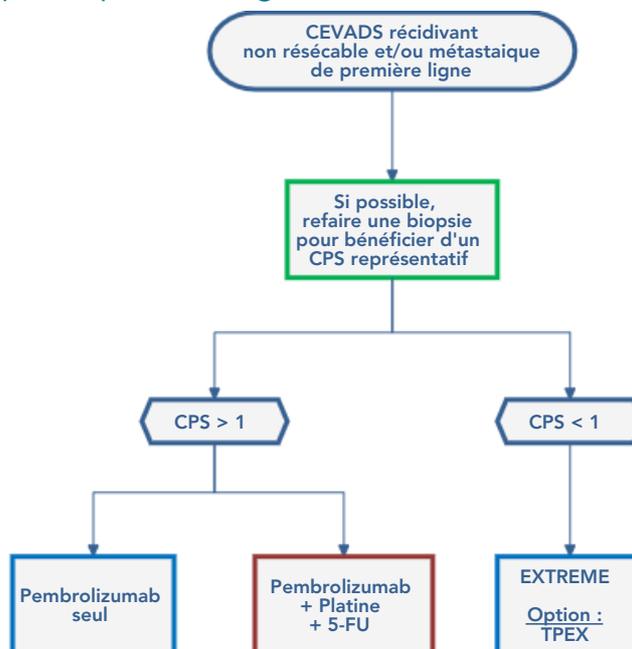
- Les patients présentant une maladie oligométastatique peuvent préempter à un traitement locorégional qui sera généralement fait en parallèle du traitement systémique.
- En effet, la ou les quelques métastases pourront être traitées par chirurgie ou radiothérapie (notamment radiothérapie stéréotaxique).

Proposition de prise en charge :



4. Arbres décisionnels

4.1. Stratégie thérapeutique de première ligne



Choix en fonction de :

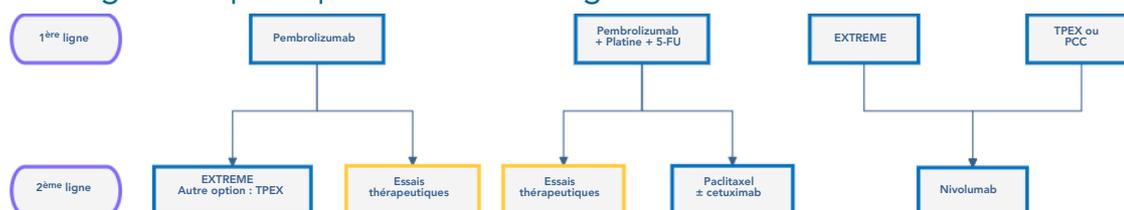
Critères liés à la tumeur :

- Evolution locorégionale / métastatique
- Enjeu des voies respiratoires
- Score CPS

Critères liés au patient :

- Âge
- Etat général
- Antécédent de prise de sels de platine récente

4.2. Stratégie thérapeutique de deuxième ligne



5. Bibliographie

- Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H et al.
An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer.
J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 92–8.
- Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF et al.
Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522.
J Clin Oncol. 2014 ; 32 : 2940–50.
- Argiris A, Heron DE, Smith RP, Kim S et al.
Induction docetaxel, cisplatin, and cetuximab followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer.
J Clin Oncol. 2010 ; 28 : 5294–300.
- Armand JP, Couteau C.
Chemotherapy in head and neck cancer.
Eur J Cancer. 1995 ; 31A (5) : 819–22.
- Basheeth N, O’Leary G, Sheahan P.
Pharyngocutaneous fistula after salvage laryngectomy: impact of interval between radiotherapy and surgery, and performance of bilateral neck dissection.
Head Neck. 2014 ; 36 : 580–4.
- Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F et al.
Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study.
J Clin Oncol. 2017 ; 35 : 1542–9.
- 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.
- Birkeland AC, Rosko AJ, Issa MR, Shuman AG et al.
Occult Nodal Disease Prevalence and Distribution in Recurrent Laryngeal Cancer Requiring Salvage Laryngectomy.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 ; 154 : 473–9.
- Bishop JA, Ogawa T, Chang X, et al.
HPV analysis in distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma.
Am J Surg Pathol. 2012 ; 36 (1) : 142–148.
- Boisselier P, Racadot S, Thariat J, Graff P et al.
Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancers. Dose constraint for spinal cord and brachial plexus.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 : 459–66.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N et al.
Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck.
N Engl J Med. 2006 ; 354 : 567–78.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB et al.
Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival.
Lancet Oncol. 2010 ; 11 : 21–8.
- Bourhis J, Rivera F, Mesia R, Awada A et al.
Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck.
J Clin Oncol. 2006 ; 24 : 2866–72.
- Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V et al.
Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial.

- Brouwer J, de Bree R, Comans EFI, Akarriou M et al.
Improved detection of recurrent laryngeal tumor after radiotherapy using (18)FDG-PET as initial method.
Radiother Oncol. 2008 ; 87 : 217–20.
- Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D et al.
Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study.
Lancet. 2019 ; 394 : 1915–28.
- Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C et al.
Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma.
J Natl Cancer Inst. 1999 ; 91 : 2081–6.
- Chao KSC, Apisarnthanarax S, Ozyigit G.
Practical Essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy.
Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Chow LQM, Haddad R, Gupta S, et al.
Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma : Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort.
J Clin Oncol. 2016 ; 34 (32) : 3838-3845
- Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, Cappelaere P et al.
Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group.
Ann Oncol. 1994 ; 5 : 521–6.
- Dagan R, Morris CG, Kirwan JM, Werning JW et al.
Elective neck dissection during salvage surgery for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiotherapy with elective nodal irradiation.
Laryngoscope. 2010 ; 120 : 945–52.
- De Bree R, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR.
Advances in imaging in the work-up of head and neck cancer patients.
Oral Oncology. 2009 ; 45 : 930–5.
- De Bree R, Ljumanovic R, Hazewinkel MJ, Witte BI, Castelijns JA.
Radiologic extranodal spread and matted nodes: Important predictive factors for development of distant metastases in patients with high-risk head and neck cancer.
Head Neck. 2016 ; 38 Suppl 1 : E1452-E1458.
- Decker DA, Drelichman A, Jacobs J, Hoschner J et al.
Adjuvant chemotherapy with cis-diamminodichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-fluorouracil in Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck.
Cancer. 1983 ; 51 : 1353–5.
- Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M et al.
Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma.
J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 69–76.
- Duprez F, Berwouts D, De Neve W, Bonte K et al.
Distant metastases in head and neck cancer.
Head Neck. 2017 ; 39 : 1733–43.
- Egloff AM, Lee J-W, Langer CJ, Quon H et al.
Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and radiation in unresectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Eastern cooperative oncology group trial E3303.
Clin Cancer Res. 2014 ; 20 : 5041–51.
- Eisbruch A, Harris J, Garden AS, Chao CKS et al.
Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22).
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 ; 76 : 1333–8.
- Farrag TY, Lin FR, Cummings CW, et al.
Importance of routine evaluation of the thyroid gland prior to open partial laryngectomy.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 ; 132 (10) : 1047-1051.
- Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al.

Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck.
N Engl J Med. 2016 ; 375 (19) : 1856-1867.

- Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF et al.
Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study.
J Clin Oncol. 1992 ; 10 : 1245-51.
- Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH et al.
Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer.
J Clin Oncol. 2013 ; 31 : 845-52.
- Fulcher CD, Haigentz M, Ow TJ, Education Committee of the American Head and Neck Society (AHNS).
AHNS Series: Do you know your guidelines? Principles of treatment for locally advanced or unresectable head and neck squamous cell carcinoma.
Head Neck. 2018 ; 40 : 676-86.
- Genet D, Cupissol D, Calais G, Bontemps P et al.
Docetaxel plus 5-fluorouracil in locally recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II multicenter study.
Am J Clin Oncol. 2004 ; 27 : 472-6.
- Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MHA et al.
Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group.
J Clin Oncol. 2005 ; 23 : 3562-7.
- Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A et al.
Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial.
Lancet. 2019 ; 393 : 40-50.
- Graff P, Woisard V, Racadot S, Thariat J et al.
Head and neck intensity-modulated radiation therapy: Normal tissues dose constraints. Pharyngeal constrictor muscles and larynx.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 : 452-8.
- Grégoire V, Evans M, Le Q-T, Bourhis J et al.
Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines.
Radiother Oncol. 2018 ; 126 : 3-24.
- Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C et al.
Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study.
Ann Oncol. 2015 ; 26 : 1941-7.
- Guimas V, Thariat J, Graff-Cailleau P, Boisselier P et al.
Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer, dose constraint for normal tissue: Cochlea vestibular apparatus and brainstem.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 : 475-83.
- Haerle SK, Schmid DT, Ahmad N, Hany TF, Stoeckli SJ.
The value of (18)F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma.
Oral Oncol. 2011 ; 47 (7) : 653-659.
- Hansen EK, Roach M.
Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology.
New York, NY : Springer Science+Business Media, LLC; 2010.
- Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, Virk SA et al.
Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy.
Eur J Surg Oncol. 2017 ; 43 : 42-51.
- Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, Groen HJM et al.
Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis.
Eur Radiol. 2017 ; 27 : 138-48.
- Hosni A, Huang SH, Xu W, Su J et al.
Distant Metastases Following Postoperative Intensity-Modulated Radiotherapy for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma.
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 ; 143 : 368-75.
- Isles MG, McConkey C, Mehanna HM.

A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy.

Clin Otolaryngol. 2008 ; 33 : 210–22.

- Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, Sridhar KS et al.
A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.
J Clin Oncol. 1992 ; 10 : 257–63.
- Jacobs JR, Ahmad K, Casiano R, Schuller DE et al.
Implications of positive surgical margins.
Laryngoscope. 1993 ; 103 (1 Pt 1) : 64–8.
- Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al.
Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation.
J Natl Cancer Inst. 2016 ; 108.
- Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al.
Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma.
J Clin Oncol. 2008 ; 26 (34) : 5518–5523.
- Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, William WN et al.
Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase II prospective trial.
J Clin Oncol. 2010 1 ; 28 : 8–14.
- Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U.
Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck.
Am J Surg. 1987 ; 154 : 439–42.
- Kuperman DI, Auethavekiat V, Adkins DR, Nussenbaum B et al.
Squamous cell cancer of the head and neck with distant metastasis at presentation.
Head Neck. 2011 ; 33 : 714–8.
- Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q et al.
Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis.
Lancet Oncol. 2017 ; 18 : 1221–37.
- Lapeyre M, Biau J, Racadot S, Moreira JF et al.
Radiotherapy for oral cavity cancers.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 Suppl : S116–125.
- Lapeyre M, Toledano I, Bourry N, Bailly C et al.
Target volume delineation for head and neck cancer intensity-modulated radiotherapy.
Cancer Radiother. 2011 ; 15 : 466–72.
- Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Poh SS et al.
International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma.
Radiother Oncol. 2018 ; 126 : 25–36.
- Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M et al.
Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study.
J Clin Oncol. 2013 ; 31 : 853–9.
- León X, Pedemonte G, García J, López M.
Elective treatment of the neck for second primary tumors of the head and neck.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 ; 271 : 1187–90.
- León X, Quer M, Orús C, del Prado Venegas M, López M.
Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control.
Head Neck. 2000 ; 22 (7) : 680–686.
- Leto CJ, Sharbel D, Wang CW, Bone TM et al.
Workup of Suspected Chest Metastases on 18F-FDG-PET/CT in Head and Neck Cancer: Worth the Wait?
Ear Nose Throat J. 2019 ; 98 : 158–64.
- Liauw SL, Mancuso AA, Morris CG, Amdur RJ et al.
Definitive radiotherapy for head-and-neck cancer with radiographically positive retropharyngeal nodes: incomplete radiographic response does not necessarily indicate failure.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 ; 66 : 1017–21.
- Machtay M, Natwa M, Andrej J, Hyslop T et al.
Pretreatment FDG-PET standardized uptake value as a prognostic factor for outcome in head and neck cancer.
Head Neck. 2009 ; 31 : 195–201.
- Maeda M, Yamashita T, Matsunobu T, Araki K et al.
Outpatient oral chemotherapy with S-1 for unresectable or distant metastatic head and neck cancer.

- Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong 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 05 ; 393 (10166) : 51–60.
- Merlano MC, Denaro N, Galizia D, Garrone O.
How I treat squamous ENT cancer.
ESMO Open. 2019 ; 4 (Suppl 2) : e000542. Published 2019 Jul 16.
- Mesía R, Vázquez S, Grau JJ, García-Sáenz JA et al.
A Phase 2 Open Label, Single-Arm Trial to Evaluate the Combination of Cetuximab Plus Taxotere, Cisplatin, and 5-Fluorouracil as an Induction Regimen in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 1 ; 94 : 289–96.
- Mesurole B, Mignon F, Meingan P, Domenge C et al.
Head and neck cancer patients with pulmonary nodules: value and role of CT-guided transthoracic needle aspiration biopsies.
Head Neck. 2003 ; 25 : 889–94.
- Morimoto K, Demizu Y, Hashimoto N, Mima M et al.
Particle radiotherapy using protons or carbon ions for unresectable locally advanced head and neck cancers with skull base invasion.
Jpn J Clin Oncol. 2014 ; 44 : 428–34.
- Nakahara S, Takenaka Y, Ogawa K, Nishiike S et al.
Phase II study of docetaxel, cisplatin, and concurrent radiation followed by platinum-based adjuvant chemotherapy for technically unresectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma.
Int J Clin Oncol. 2016 ; 21 : 1030–7.
- Nishijima W, Takooda S, Tokita N, Takayama S et al.
Analyses of distant metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck and lesions above the clavicle at autopsy.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993 ; 119 : 65–8.
- 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.
- Ojiri H, Mendenhall WM, Stringer SP, Johnson PL et al.
Post-RT CT results as a predictive model for the necessity of planned post-RT neck dissection in patients with cervical metastatic disease from squamous cell carcinoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 ; 52 : 420–8.
- Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al.
Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo.
J Natl Cancer Inst. 1994 ; 86 (4) : 265-272.
- Pareek V, Sharma JN, Eng Y, et al.
Distinguishing head and neck cancer metastasis from second primary squamous lung cancer in the genomic era.
Journal of Clinical Oncology. 2016 ; 34 : 15_suppl, e17506-e17506
- Paydarfar JA, Birkmeyer NJ.
Complications in head and neck surgery: a meta-analysis of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 ; 132 : 67–72.
- Peyrade F, Cupissol D, Geoffrois L, Rolland F et al.
Systemic treatment and medical management of metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: review of the literature and proposal for management changes.
Oral Oncol. 2013 ; 49 : 482–91.
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L.
Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer.
Lancet. 2000 18 ; 355 : 949–55.
- Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group.
Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients.
Radiother Oncol. 2009 ; 92 (1) : 4-14.
- Pointreau Y, Lizée T, Bensadoun R-J, Boisselier P et al.
Intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. Dose constraint for salivary gland and mandible.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 : 445–51.
- Prendes BL, Aubin-Pouliot A, Egbert N, Ryan WR.
Elective lymphadenectomy during salvage for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiation.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 ; 151 : 462–7.

- Rosko A, Birkeland A, Shuman A, Prince M et al.
Positron emission tomography-CT prediction of occult nodal metastasis in recurrent laryngeal cancer.
Head Neck. 2017 ; 39 : 980-7.
- Sadighi S, Keyhani A, Harirchi I, Garajei A et al.
Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Squamous Carcinoma of Oral Cavity: a Pilot Study.
Acta Med Iran. 2015 ; 53 : 380-6.
- Sahu P, Patil VM, Joshi A, Noronha V et al.
Neoadjuvant chemotherapy and surgical margin in technically unresectable buccal mucosa cancers.
Oral Oncol. 2015 ; 51 : e91-92.
- Sanabria A, Silver CE, Olsen KD, Medina JE et al.
Is elective neck dissection indicated during salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma?
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 ; 271 : 3111-9.
- Schmaltz H, Borel C, Ciftci S, Takeda-Raguin C et al.
Induction chemotherapy before surgery for unresectable head and neck cancer.
B-ENT. 2016 ; 12 : 29-32.
- Silverman DA, Puram SV, Rocco JW, Old MO et al.
Salvage laryngectomy following organ-preservation therapy - An evidence-based review.
Oral Oncol. 2019 ; 88 : 137-44.
- Solares CA, Fritz MA, Esclamado RM.
Oncologic effectiveness of selective neck dissection in the N0 irradiated neck.
Head Neck. 2005 ; 27 : 415-20.
- Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N et al.
Phase I trial of combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) in patients with locally advanced or recurrent/metastatic head and neck cancer.
Ann Oncol. 2011 ; 22 : 175-80.
- Tahara M, Kiyota N, Mizusawa J, Nakamura K et al.
Phase II trial of chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin for unresectable locally advanced head and neck cancer (JCOG0706).
Cancer Sci. 2015 ; 106 : 726-33.
- Tao Y, Auperin A, Sire C, Martin L et al.
Improved Outcome by Adding Concurrent Chemotherapy to Cetuximab and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-01 Phase III Randomized Trial.
J Clin Oncol. 2018 ; JCO2017762518.
- Teknos TN, Grecula J, Agrawal A, Old MO et al.
A phase 1 trial of Vorinostat in combination with concurrent chemoradiation therapy in the treatment of advanced staged head and neck squamous cell carcinoma.
Invest New Drugs. 2019 ; 37 : 702-10.
- Temam S, Koka V, Mamelle G, Julieron M et al.
Treatment of the N0 neck during salvage surgery after radiotherapy of head and neck squamous cell carcinoma.
Head Neck. 2005 ; 27 : 653-8.
- Thariat J, Racadot S, Pointreau Y, Boisselier P et al.
Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancers: Dose effects on the ocular, orbital and eyelid structures.
Cancer Radiother. 2016 ; 20 : 467-74.
- Vachani A, Nebozhyn M, Singhal S, et al.
A 10-gene classifier for distinguishing head and neck squamous cell carcinoma and lung squamous cell carcinoma.
Clin Cancer Res. 2007 ; 13 (10) : 2905-2915
- Van Den Bovenkamp K, Noordhuis MG, Oosting SF, van der Laan BF a. M et al.
Clinical outcome of salvage neck dissections in head and neck cancer in relation to initial treatment, extent of surgery and patient factors.
Clin Otolaryngol. 2017 ; 42 : 693-700.
- Van der Putten L, de Bree R, Kuik DJ, Rietveld DHF et al.
Salvage laryngectomy: oncological and functional outcome.
Oral Oncol. 2011 ; 47 : 296-301.
- Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T et al.
Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer.
N Engl J Med. 2007 ; 357 : 1695-704.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E et al.
Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer.
N Engl J Med. 2008 ; 359 : 1116-27.

- Weiss J, Gilbert J, Deal AM, Weissler M et al.
Induction chemotherapy with carboplatin, nab-paclitaxel and cetuximab for at least N2b nodal status or surgically unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck.
Oral Oncol. 2018 ; 84 : 46–51.
- Yao M, Smith RB, Graham MM, Hoffman HT et al.
The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 ; 63 : 991–9.
- Zafereo ME, Hanasono MM, Rosenthal DI, Sturgis EM et al.
The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx.
Cancer. 2009 ; 115 : 5723–33.
- Zenga J, Gross J, Fowler S, et al.
Salvage of recurrence after surgery and adjuvant therapy: A systematic review.
Am J Otolaryngol. 2018 ; 39 (2) : 223-227.