

G4 - Tumeurs malignes primitives des glandes salivaires

Argumentaire

La Recommandation pour la Pratique Clinique a été élaborée sur la base des recommandations SOR (standards, options : recommandations) publiés en 2003 et 2008, complétée par une actualisation des données de la littérature et par les avis des experts du groupe de travail du REFCOR.

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

Cette recommandation pour la pratique clinique comporte :

- Un argumentaire bibliographique (45 pages, présent document)
- Un texte des recommandation (14 pages)
- Une synthèse (2 à 4 pages).

Participants

Bureau REFCOR

Dr Philippe AEGERTER (Méthodologiste
Tumorotheque)
Dr Bertrand BAUJAT (Coordinateur REFCOR)
Pr René-Jean BENSADOUN (**Pilote G4 Glandes
salivaires**)
Pr Frédéric CHABOLLE (Secrétaire général SFORL)
Pr Dominique CHEVALIER (Pilote G3 VADS)
Dr Alain COSMIDIS (Pilote G3 VADS)
Pr Jean LACAU SAINT GUILY (**Pilote G4 Glandes
salivaires**)
Pr François JANOT (Pilote G1 Sinus)
Pr Émile REYT (Pilote G2 Oreille)
Pr Olivier STERKERS (Pilote G2 Oreille)
Pr Michel ZANARET (Pilote G1 Sinus)

Groupe de Travail

« Glandes salivaires »

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

Groupe de Lecture

« Glandes salivaires »

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

Organisation : LOb Conseils

Méthode

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

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

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

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

Les Standards et Options

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

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

Les niveaux de preuve

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

(pour plus de détails, cf. Méthodologie de développement des SOR [Fervers et al. 1995 ; Fervers et al. 2001]).

Ajouter éventuellement ici quelques éléments qui précisent l'historique :

Les recommandations SOR initialement publiées en 1997 puis mises à jour en 2003 ont servi de base à ce travail. Ces recommandations ont notamment été complétées par les recommandations du National comprehensive cancer network (NCCN) et celles de la BC cancer agency (BCCA) [NCCN 2001] [BCCA 2002].

Sommaire

SYNTHESE DES STANDARDS, OPTIONS ET RECOMMANDATIONS	6
1. INTRODUCTION.....	17
2. OBJECTIFS	17
3. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION LOCOREGIONAL.....	18
3.1. RESULTATS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	18
3.2. CLINIQUE	18
3.3. IMAGERIE	18
3.4. ANATOMOPATHOLOGIE.....	21
4. BILAN D'EXTENSION A DISTANCE.....	24
4.1. RESULTAT DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	24
4.2. CLINIQUE	24
4.3. IMAGERIE	24
4.4. GANGLION SENTINELLE.....	24
4.5. CONCLUSION	24
4.6. COMMENTAIRES.....	24
4.7. BILAN D'EXTENSION A DISTANCE : CONFRONTATION	24
4.8. AU TOTAL : BILAN D'EXTENSION A DISTANCE.....	24
5. FACTEURS PROGNOSTIQUES	26
5.1. INTRODUCTION.....	26
5.2. RESULTATS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	26
5.3. FACTEURS CLINIQUES - IMMUNO - HISTOLOGIQUES.....	26
5.4. FACTEURS GENETIQUES.....	28
5.5. CONCLUSION	28
5.6. COMMENTAIRES.....	29
5.7. FACTEURS PRONOSTIQUES : CONFRONTATION	29
5.8. AU TOTAL : QUELS FACTEURS PRONOSTIQUES FAUT-IL CONSIDERER ?	29
6. CLASSIFICATION	30
6.1. CLASSIFICATION TNM ET STADES.....	30
6.2. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE PAR GRADES	30
6.3. COMMENTAIRES.....	31
6.4. AU TOTAL : QUELLE CLASSIFICATION UTILISER POUR DEFINIR LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ?	31
7. TRAITEMENT	32
7.1. STADE I (T1A-T2A N0 M0) DE BAS GRADE (CF ARBRE DE DECISION 1 2008)	32
7.1.1. RESULTAT DE LA RECHERCHE ET DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE.....	32
7.1.2. VALIDITE DES RECOMMANDATIONS ETABLIES EN 2003	32
7.1.3. RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE 2007.....	32
7.2. STADE I (T1A-T2A N0 M0) DE HAUT GRADE (CF ARBRE DE DECISION 2 2008)	32
7.2.1. RESULTAT DE LA RECHERCHE ET DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE.....	32

7.2.2.	<u>VALIDITE DES RECOMMANDATIONS ETABLIES EN 2003</u>	32
7.2.3.	<u>RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE 2007</u>	32
7.3.	STADE II (T1B-T2B-T3A N0 M0) DE BAS GRADE (CF ARBRE DE DECISION 3 2008)	33
7.3.1.	<u>RESULTAT DE LA RECHERCHE ET DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE</u>	33
7.3.2.	<u>VALIDITE DES RECOMMANDATIONS ETABLIES EN 2003</u>	33
7.3.3.	<u>RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE 2007</u>	33
7.4.	STADE II (T1B-T2B-T3A N0 M0) DE HAUT GRADE OU STADE III (T3B-T4A N0 M0, TOUT T (SAUF T4B) N1 M0) DE BAS GRADE (CF ARBRE DE DECISION 4 2008)	33
7.4.1.	<u>SANS ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE</u>	33
7.4.2.	<u>AVEC ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE</u>	33
7.5.	STADE III (T3B-T4A N0 M0, TOUT T (SAUF T4B) N1 M0) DE HAUT GRADE AVEC TUMEUR RESECABLE (CF ARBRE DE DECISION 5 2008)	34
7.5.1.	<u>RESULTAT DE LA RECHERCHE ET DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE</u> ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.	37
7.5.2.	<u>VALIDITE DES RECOMMANDATIONS ETABLIES EN 2003</u>	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.37
7.5.3.	<u>RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE 2007</u>	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.38
7.6.	STADE IV NON METASTATIQUE (CF ARBRE DE DECISION 6 2008)	35
7.6.1.	<u>STADE IV NON METASTATIQUE (TOUT T N2-N3 M0)</u> ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.	39
7.6.2.	<u>STADE IV NON METASTATIQUE (T4B TOUT N TOUT GRADE)</u>	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.39
7.7.	STADE IV METASTATIQUE AVEC METASTASES PULMONAIRES (CF ARBRE DE DECISION 7 2008) 36	
7.7.1.	<u>RESULTAT DE LA RECHERCHE ET DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE</u> ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.	40
7.7.2.	<u>VALIDITE DES RECOMMANDATIONS ETABLIES EN 2003</u>	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.40
7.7.3.	<u>RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE 2007</u>	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.41
7.8.	PATIENT NON OPERABLE (CF ARBRE DE DECISION 8) / TUMEUR NON RESECABLE (CF ARBRE DE DECISION 9 2008)	37
7.8.1.	<u>RESULTAT DE LA RECHERCHE ET DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE</u> ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.	41
7.8.2.	<u>VALIDITE DES RECOMMANDATIONS ETABLIES EN 2003</u>	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.41
7.8.3.	<u>RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE 2007</u>	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.42
7.9.	PATIENT EN RECIDIVE LOCOREGIONALE (CF ARBRE DE DECISION 10 2008)	37
7.9.1.	<u>RESULTAT DE LA RECHERCHE ET DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE</u> ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.	42
7.9.2.	<u>VALIDITE DES RECOMMANDATIONS ETABLIES EN 2003</u>	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.42
7.9.3.	<u>RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE 2007</u>	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.43

Synthèse des Standards, Options et Recommandations

BILAN DIAGNOSTIQUE LOCOREGIONAL

(cf. Arbre 1 du SOR 2003)

L'examen clinique doit évaluer les mensurations de la lésion, l'extension locorégionale et les manifestations traduisant des signes de malignité (paralysie faciale, trismus, perméation cutanée, etc.). En cas de tumeurs malignes des glandes salivaires accessoires (pharynx et larynx notamment), l'examen clinique sera complété par un examen endocavitaire, éventuellement sous anesthésie générale, pour permettre des prélèvements biopsiques.

Les examens paracliniques pouvant être proposés sont la TDM cervicofaciale ou l'échographie haute résolution. L'IRM peut également être proposée comme une alternative à l'échographie haute résolution et à la TDM. Une TDM peut être utile pour mieux explorer les ganglions après une IRM. Il est recommandé d'évaluer la sialo-IRM et la sialo-TDM.

Il n'y a pas d'indication actuelle de la TEP-FDG dans le bilan diagnostique des patients atteints d'une tumeur des glandes salivaires en dehors d'essais cliniques (standard, accord d'experts).

DIAGNOSTIC ANATOMOCYTOPATHOLOGIQUE

(cf. Arbre 1 du SOR 2003)

Un examen histologique extemporané doit être réalisé lors de l'exérèse chirurgicale afin de préciser le diagnostic de malignité. Il n'y a pas d'attitude standard dans le cas où un diagnostic préopératoire s'avère nécessaire.

L'aspiration à l'aiguille fine peut être un complément à l'examen histologique extemporané réalisé lors de l'exérèse chirurgicale dans le cas où un prélèvement diagnostique préopératoire s'avère nécessaire pour préciser l'indication de traitement (option, niveau de preuve B2).

BILAN D'EXTENSION A DISTANCE

(cf. Arbre 1 du SOR 2003)

Un bilan de l'état général, un bilan nutritionnel et des grandes fonctions métaboliques, un bilan clinique, biologique et par imagerie doivent être réalisés pour définir les critères généraux d'opérabilité et de résécabilité.

Le bilan clinique d'extension à distance doit rechercher d'éventuelles adénopathies secondaires cervicales (notion de relais ganglionnaires successifs) et métastases systémiques, notamment pulmonaire. Une radiographie du thorax (face et profil) doit être pratiquée dans ce but. Le bilan peut être complété par un panoramique dentaire en cas de tumeur d'une glande sub-mandibulaire, par l'IRM et la sialodensitométrie. L'imagerie complémentaire peut être pratiquée pour apprécier l'extension extraglandulaire

La radiographie du thorax (face et profil) ou un scanner thoracique peuvent être proposés pour réaliser le bilan d'extension à distance.

FACTEURS PRONOSTIQUES

Document initial 1997

Les facteurs pronostiques à considérer pour définir les situations cliniques et les stratégies thérapeutiques sont le stade clinique et la taille tumorale (standard, niveau de preuve B2).

Le grade histologique, l'envahissement périnerveux, la qualité de l'exérèse chirurgicale et la présence ou non d'une radiothérapie postopératoire doivent également être utilisés (standard, niveau de preuve C).

Mise à jour 2003

Les marqueurs biologiques et génétiques ne doivent être recherchés que dans le cadre de l'évaluation prospective de leur valeur pronostique (recommandation). Leur utilisation n'apporte pas d'aide à la décision thérapeutique.

Mise à jour 2008/2009

Pas de changements.

CLASSIFICATION

(cf. Arbres 2 et 3 du SOR 2003)

Document initial 1997

Le staging clinique TNM AJCC/UICC reste le plus pratique et le plus adapté à la décision du protocole thérapeutique (standard, accord d'experts) (cf. Arbre 2). La classification histologique présentée, regroupée en tumeurs malignes de bas grade et de haut grade doit être utilisée (standard, accord d'experts) (cf. Arbre 3).

Mise à jour 2003

Les classifications complètes de l'OMS et de l'AFIP peuvent être également utilisées.

Mise à jour 2008/2009

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

PLACE DE LA CHIRURGIE

Document initial 1997

Pour les tumeurs des glandes salivaires, il est indiqué de pratiquer une exérèse chirurgicale complète qui devra être élargie dans le cas d'une tumeur des glandes salivaires accessoires (standard). En cas d'extension aux éléments nobles, une chirurgie élargie mutilante peut être envisagée (nerf VII, fosse infratemporale, mandibule, bas du crâne) (option). En présence d'un envahissement capsulaire, une exérèse extracapsulaire doit être envisagée. En cas de métastases pulmonaires isolées, la chirurgie des métastases peut être envisagée.

Le curage ganglionnaire homolatéral est un standard pour les tumeurs classées T2 de haut grade, T3a de haut grade, T3b et T4a et une option pour les tumeurs classées T1a et T3a de bas grade. Le curage ganglionnaire cervical doit être pratiqué en cas de stade N clinique (standard).

Mise à jour 2003

En l'absence de paralysie préopératoire et en cas d'envahissement macroscopique du VII, la préservation du nerf facial suivie d'une radiothérapie postopératoire ou l'exérèse du nerf facial peuvent être proposées (options). En présence d'un déficit facial préopératoire, la résection-greffe, si elle est possible, est l'attitude thérapeutique appropriée. La réparation par greffe ou par transposition nerveuse sera associée aussi systématiquement que possible à la chirurgie d'exérèse.

En cas de N0 clinique et radiologique, il n'y a pas d'attitude standard concernant le curage ganglionnaire. En 2003, plusieurs attitudes peuvent être envisagées : curage homolatéral (ou bilatéral), curage sous-digastrique (IIa) suivi d'un examen histologique extemporané ou curage des niveaux IIa, IIb, III, IV et V (options). Il est recommandé de pratiquer un curage de principe pour les tumeurs T2, T3, T4 de haut grade et T4b. En cas de lésion tumorale médiane, il est recommandé de réaliser un curage bilatéral.

Mise à jour 2008/2009

Pas de changements.

CRITERES D'OPERABILITE ET DE RESECABILITE

Document initial 1997

Les critères d'opérabilité et de résecabilité n'étaient pas abordés de manière explicite lors de l'élaboration initiale du document.

Mise à jour 2003

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

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

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

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

Pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs des glandes salivaires, la stratégie à adopter est identique en cas de non résécabilité ou de non opérabilité (accord d'experts) (cf. Arbre 11).

Mise à jour 2008/2009

Pas de changements.

MODALITES D'IRRADIATION

Document initial 1997

Les modalités d'irradiation n'étaient pas abordées de manière explicite lors de l'élaboration initiale du document.

Mise à jour 2003

Il n'y a pas de technique d'irradiation standard. La technique d'irradiation de ces tumeurs peut être une irradiation conformationnelle avec dosimétrie prévisionnelle 3D (avec ou non modulation d'intensité) ou une irradiation 2D. L'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est recommandée pour les équipes bénéficiant de l'ensemble des techniques requises, dans toutes les indications de la radiothérapie aux photons. En hadronthérapie, une dosimétrie 3D est préconisée.

Mise à jour 2008/2009

Pas de changements.

PLACE DE LA RADIOTHERAPIE POUR LES PATIENTS AYANT EU UNE CHIRURGIE COMPLETE

Document initial 1997

La radiothérapie postopératoire aux photons n'est pas indiquée pour les tumeurs de bas grade de stades I et II complètement réséquées (standard, niveau de preuve B2).

La radiothérapie postopératoire aux photons est indiquée dans les tumeurs de haut grade de stades II, III et IV et dans les tumeurs de bas grade de stades III et IV (standard, niveau de preuve B2).

La hadronthérapie n'est pas indiquée après chirurgie complète (standard, niveau de preuve D).

Mise à jour 2003

Pas de changement.

Mise à jour 2008/2009

Pas de changements.

PLACE DE LA RADIOTHERAPIE POUR LES PATIENTS OPERES - CHIRURGIE MACROSCOPIQUEMENT OU MICROSCOPIQUEMENT INCOMPLETE

Document initial 1997

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

La hadronthérapie ou la radiothérapie aux photons peuvent être proposées (options).

La hadronthérapie peut être préférée en cas de gros reliquat tumoral (recommandation).

Mise à jour 2003

Pas de changement.

Mise à jour 2008/2009

Pas de changements.

PLACE DE LA RADIOTHERAPIE POUR LES PATIENTS NON OPERABLES ET/OU NON RESECABLES ET/OU RECIDIVANTS

Document initial 1997

Il n'y a pas d'attitude thérapeutique standard. La radiothérapie aux photons et la hadronthérapie peuvent être proposées chez les patients non opérables (options, niveau de preuve B2).

La hadronthérapie exclusive ou une chirurgie de réduction tumorale suivie d'une radiothérapie aux photons peuvent être proposées pour des patients récidivants ou dont la tumeur n'est pas complètement résecable (options, niveau de preuve C).

Mise à jour 2003

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

Mise à jour 2008/2009

Pas de changements.

PLACE DE LA CHIMIOOTHERAPIE

Document initial 1997

La chimiothérapie ne doit pas être utilisée chez les patients porteurs d'un cancer des glandes salivaires quel que soit son stade (y compris métastatique), en dehors d'essais cliniques (standard, niveau de preuve D).

Les chimiothérapies ne doivent être envisagées qu'au sein d'essais thérapeutiques multicentriques (recommandation, accord d'experts), évaluant notamment de nouveaux médicaments.

Mise à jour 2003

Pas de changements.

Mise à jour 2008/2009

Pas de changements.

SURVEILLANCE

Document initial 1997

Il n'existe pas à l'heure actuelle de données de la littérature permettant de définir le rythme et le contenu des bilans pour la surveillance des patients atteints de tumeurs des glandes salivaires.

Une surveillance mensuelle après traitement est préconisée pendant les six premiers mois (pendant trois mois pour les formes de bas grade de stades I et II). Cette surveillance est ensuite espacée, trimestrielle puis semestrielle pendant trois à quatre ans, puis annuelle.

Le bilan complémentaire comprendra une radiographie du thorax (face et profil), tous les six mois, puis tous les ans (recommandations, accord d'experts).

Mise à jour 2003

En l'absence de données et connaissant l'évolution des tumeurs, le groupe d'experts recommande une surveillance trimestrielle la première année (pendant 2 ans pour les

formes de haut grade) puis semestrielle pendant 3 ans (5 ans pour le formes de haut grade).

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

Il est recommandé de surveiller les séquelles et les complications liées aux traitements (chirurgie et/ou radiothérapie).

Mise à jour 2008/2009

Pas de changements.

Pour en savoir plus :

Airoldi M, Fornari G, Pedani F, Marchionatti S, Gabriele P, Succo G et al. Paclitaxel and carboplatin for recurrent salivary gland malignancies. *Anticancer Res.* 2000;20(5C):3781-3.

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

Al Khafaji BM, Nestok BR, Katz RL. Fine-needle aspiration of 154 parotid masses with histologic correlation: ten-year experience at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer* 1998;84(3):153-9.

Alibek S, Zenk J, Bozzato A, Lell M, Grunewald M, Anders K, Rabe C, Iro H, Bautz W, Gress H. The value of dynamic MRI studies in parotid tumors. *Acad Radiol.* 2007;14:701-10

Armstrong JG, Harrison LB, Spiro RH, Fass DE, Strong EW, Fuks ZY. Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116(3):290-3.

Badoual C, Rousseau A, Heudes D, et al. Evaluation of frozen section diagnosis in 721 parotid gland lesions. *Histopathology* 2006 ;49:538-40.

Baglin AC, Wassef M. Cytoponction des glandes salivaires : le pour et le contre. *Ann Pathol.* 2007;27:1S78-80.

Barnes L, Ellis GL, Auclair PL. *Atlas of tumor pathology. Third series, fascicle 17. Tumors of the salivary glands.* Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1996.

Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. eds. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours.* Lyon: IARC Press, 2005.

Barnes L, Rao U, Krause J, Contis L et al: Salivary duct carcinoma. A clinicopathologic and DNA analysis of 13 cases with review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:64-73.

Barnett TA, Kapp DS, Goffinet DR. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. Management of recurrent, advanced, or persistent disease with hyperthermia and radiation therapy. *Cancer* 1990;65(12):2648-56.

BC Cancer Agency. *Cancer Management Guidelines > Head and Neck* [online]. Available: URL: <http://www.bccancer.bc.ca/NR/exeres/7BC029D8-6F2F-4047-9BF0-18CFFC150455.htm>.

Behboudi A, Enlund F, Winnes M, et al. Molecular classification of mucoepidermoid carcinomas-prognostic significance of the MECT1-MAML2 fusion oncogene. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45:470-81.

Bensadoun RJ et al. Recommandations pour la pratique clinique : Actualisation 2003 Standards, Options, Recommandations. Prise en charge thérapeutique du patient atteint d'une tumeur maligne des glandes salivaires (lymphomes, sarcomes et mélanomes exclus), rapport complet. Bull Cancer Jan 2004;91(numéro spécial):S3-52.

Bensadoun RJ, Blanc-Vincent MP, Chauvel P, Dassonville O, Demard F. Standards, options et recommandations pour les patients atteints de tumeurs malignes des glandes salivaires (lymphomes inclus). In: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, ed. Recommandations pour la pratique clinique en oncologie [Cédérom]. 2 ed. Paris: FNCLCC, John Libbey EUROTEXT; 1998. Standards, Options & Recommandations.

Bensadoun RJ, Blanc-Vincent MP, Chauvel P, Dassonville O, Demard F. Standards, options et recommandations pour les patients atteints de tumeurs malignes des glandes salivaires (lymphomes inclus). In: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, ed. Recommandations pour la pratique clinique en oncologie Paris: FNCLCC, Monographie John Libbey EUROTEXT; 1999. Standards, Options & Recommandations.

Bensadoun RJ, Blanc-Vincent MP, Chauvel P, Dassonville O, Gory-Delabaere G, Demard F. Malignant tumours of the salivary glands. Br J Cancer 2001;84 Suppl 2:42-8.

Bensadoun RJ, Dassonville O, Rousmans S. Standards, Options, Recommandations 2008. Prise en charge thérapeutique du patient atteint d'une tumeur maligne des glandes salivaires (lymphomes, sarcomes et mélanomes exclus), rapport abrégé. Bull Cancer Juil-Août 2008;95(7):735-49.

Bialek EJ, Jakubowski W, Zajkowski P, Szopinski KT, Osmolski A. US of the Major Salivary Glands: Anatomy and Spatial Relationships, Pathologic Conditions, and Pitfalls. RadioGraphics 2006;26:745-63.

Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C et al. Standards, Options et Recommandations 2002 pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG en oncologie (rapport intégral). Bull Cancer 2003;90(numéro spécial):S1-S112.

Bragg CM, Conway J, Robinson MH. The role of intensity-modulated radiotherapy in the treatment of parotid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;52(3):729-38.

Brandwein M, Ivanov K et al: Mucoepidermoïde carcinoma: A clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading. Am J Surg Pathol. 2001;25:835-45.

Calearo C, Pastore A, Storchi OF, Polli G. Parotid gland carcinoma: analysis of prognostic factors. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1998;107(11Pt1):969-73.

Castle JT, Thompson LD, Frommelt RA, Wening BM, Kessler HP. Polymorphous low-grade adenocarcinoma. A clinicopathologic study of 164 cases. Cancer 1999;86:207-19.

Chan MK, McGuire LJ, King W, Li AK, Lee JC. Cytodiagnosis of 112 salivary gland lesions. Correlation with histologic and frozen section diagnosis. Acta Cytol. 1992;36(3):353-63.

Cohen MB, Fisher PE, Holly EA, Ljung BM, Lowhagen T, Bottles K. Fine needle aspiration biopsy diagnosis of mucoepidermoid carcinoma. Statistical analysis. Acta Cytol. 1990;34(1):43-9.

Cristallini EG, Ascani S, Farabi R, Liberati F, Maccio T, Peciarolo A et al. Fine needle aspiration biopsy of salivary gland, 1985-1995. Acta Cytol. 1997;41(5):1421-5.

de CARVALHO, Soares JM, Rapoport A, de Andrade Sobrinho J, Fava C, Walder F, Menezes MB, Coelho Negri SL. Perioperative frozen section examination in parotid gland tumors. Sao Paulo Medical Journal 1999;117(6):233-7.

de Ru JA, van Leeuwen MS, van Benthem PP, Velthuis BK, Sie-Go DM, Hordijk GJ. Magnetic resonance imaging and ultrasound add anything to the preoperative workup of parotid gland tumors? J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:945-52.

Eida S, Sumi M, Sakihama N, Takahashi H, Nakamura T. Apparent diffusion coefficient mapping of salivary gland tumors: prediction of the benignancy and malignancy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:116-21.

Ellis GL, Auclair PL. Tumor of salivary glands. Armed Forces Institute of Pathology ed. 1996.

Filopoulos E, Angeli S, Daskalopoulou D, Kelessis N, Vassilopoulos P. Pre-operative evaluation of parotid tumours by fine needle biopsy. *Eur J Surg Oncol*. 1998; 24(3):180-3.

Fonseca I, Soares J. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary glands. A study of 22 cases. *Virch Arch A Pathol Anat*. 1993;422(5):389-96.

Frankenthaler RA, Luna MA, Lee SS, Ang KK, Byers RM, Guillamondegui OM et al. Prognostic variables in parotid gland cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(11):1251-6.

Freier K, Flechtenmacher C, Walch A, et al. Differential KIT expression in histological subtypes of adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary gland. *Oral Oncol*. 2005;41:934-9.

Garden AS, el-Naggar AK, Morrison WH, Callender DL, Ang KK, Peters et al. Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(1):79-85.

Goode RK, Auclair PL, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer* 1998;82(7):1217-24.

Gritzmann N, Rettenbacher T, Hollerweger A, Macheiner P, Hübner E. Sonography of the salivary glands. *Eur Radiol*. 2003 May;13(5):964-75.

Guzzo M, Di PS, Grandi C, Molinari R. Salivary duct carcinoma: clinical characteristics and treatment strategies. *Head Neck* 1997;19(2):126-33.

Habermann CR, Gossrau P, Graessner J, Arndt C, Cramer MC, Reitmeier F, Jaehne M, Adam G. Diffusion-weighted echo-planar MRI: a valuable tool for differentiating primary parotid gland tumors? *Rofo*. 2005 Jul;177(7):940-5.

Halimi P, Gardner M, Petit F. Tumors of the salivary glands *Cancer Radiother*. 2005 Jun;9(4):251-60.

Hamper K, Lazar F, Dietel M, Caselitz J, Berger J, Arps H et al. Prognostic factors for adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a retrospective evaluation of 96 cases. *J Oral Pathol Med*. 1990;19(3):101-7.

Hisatomi M, Asaumi J, Yanagi Y, Unetsubo T, Maki Y, Murakami J, Matsuzaki H, Honda Y, Konouchi H. Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced MRI in the salivary gland tumors. *Oral Oncol*. 2007;43:940-7.

Hosokawa Y, Shirato H, Kagei K, Hashimoto S, Nishioka T, Tei K et al. Role of radiotherapy for mucoepidermoid carcinoma of salivary gland. *Oral Oncol*. 1999;35(1):105-11.

Huang M, Ma D, Sun K, Yu G, Guo C, Gao F. Factors influencing survival rate in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1997;26(6):435-9.

Ide F, Mishima K, Tanaka A, Saito I, Kusama K. Mucoinous adenocarcinoma of minor salivary glands: a high grade malignancy prone to lymph node metastasis. *Virchows Arch*. 2009;454:55-60.

Jafari A, Royer B, Lefevre M, Corlieu P, Périé S, St Guily JL. Value of the cytologic diagnosis in the treatment of parotid tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140(3): 381-5

Jan IS, Chung PF, Weng MH, Huang MS, Lee YT, Cheng TY, Ro JY, Kuo SH. Analysis of fine-needle aspiration cytology of the salivary gland. *J Formos Med Assoc*. 2008;107(5):364-70.

Johns ME, Goldsmith MM. Current management of salivary gland tumors. Part 2. *Oncology (Huntingt)* 1989;3(3):85-91.

Kapadia SB, Dusenbery D, Dekker A. Fine needle aspiration of pleomorphic adenoma and adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin. *Acta Cytol.* 1997;41(2):487-92.

Kaplan MJ, Johns ME, Cantrell RW. Chemotherapy for salivary gland cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;95(2):165-70.

Kim KH, Sung MW, Yun JB, Han MH, Baek CH, Chu KC et al. The significance of CT scan or MRI in the evaluation of salivary gland tumors. *Auris Nasus Larynx* 1998;25(4):397-402.

Kraft M, Lang F, Mihaescu A, Wolfensberger M. Evaluation of clinician-operated sonography and fine-needle aspiration in the assessment of salivary gland tumours. *Clin Otolaryngol.* 2008 Feb;33(1):18-24.

Lacau St Guily J, Brasnu D, et Coll du ORL Cancer groupe Ile de France. Recommandations pour la prise en charge des cancers ORL et des voies aérodigestives supérieures [online sur site de Soc Fr ORL ret CCF]. 02/2008.

Laskawi R, Rodel R, Zirk A, Arglebe C. Retrospective analysis of 35 patients with acinic cell carcinoma of the parotid gland. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56(4):440-3.

Layfield LJ, Gopez E, Hirschowitz S. Cost efficiency analysis for fine-needle aspiration in the workup of parotid and submandibular gland nodules. *Diagn Cytopathol.* 2006;34:734-8.

Lewis J, Olsen K, Sebo T. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases. *Human Pathol.* 2001;32:596-604.

Liu T, Zhu E, Wang L, Okada T, Yamaguchi A, Okada N. Abnormal expression of Rb pathway-related proteins in salivary gland acinic cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2005;36:962-70.

Lopes MA, Santos GC, Kowalski LP. Multivariate survival analysis of 128 cases of oral cavity minor salivary gland carcinomas. *Head & Neck* 1998;20(8):699-706.

Marandas P, Janot F, Schwaab G, Martinez F, Domenge C, Susinghi A. Tumeurs malignes de la parotide. A propos de 69 cas traités à l'institut Gustave-Roussy de 1975 à 1984. In: Lacomme Y, Leroux-Robert J, eds. *Actualités de carcinologie cervico-faciale. Tumeurs des glandes salivaires.* Masson ed. Paris: 1990. p. 147-155.

Matsuba HM, Thawley SE, Devineni VR, Levine LA, Smith PG. High-grade malignancies of the parotid gland: effective use of planned combined surgery and irradiation. *Laryngoscope* 1985;95(9Pt1):1059-63.

Miglianico L, Eschwege F, Marandas P, Wibault P. Cervico-facial adenoid cystic carcinoma: study of 102 cases. Influence of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13(5):673-8.

Mukunyadzi P, Bardales RH, Palmer HE, Stanley MW. Tissue effects of salivary gland fine-needle aspiration. Does this procedure preclude accurate histologic diagnosis? *Am J Clin Pathol.* 2000 Nov;114(5):741-5.

Muller S, Barnes L. Basal cell adenocarcinoma of the salivary. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer* 1996;78:2471-7.

Nagel H, Hotze HJ, Laskawi R, Chilla R, Droese M. Cytologic diagnosis of adenoid cystic carcinoma of salivary glands. *Diagn Cytopathol.* 1999;20(6):358-66.

Nagel H, Laskawi R, Buter JJ, Schroder M, Chilla R, Droese M. Cytologic diagnosis of acinic-cell carcinoma of salivary glands. *Diagn Cytopathol.* 1997;16(5):402-12.

NCCN, National Comprehensive Cancer Network. Head and neck cancers. Practice guidelines in Oncology™ v2. 2008 [online]. Available: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

NCI, National Cancer Institut. Salivary gland cancer (PDQ(r)): Treatment [online]. 2005. Available: URL: www.cancer.gov.

North CA, Lee DJ, Piantadosi S, Zahurak M, Johns ME. Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;18(6):1319-26.

Nutting CM, Rowbottom CG, Cosgrove VP, Henk JM, Dearnaley DP, Robinson MH et al. Optimisation of radiotherapy for carcinoma of the parotid gland: a comparison of conventional, three-dimensional conformal, and intensity- modulated techniques. *Radiother Oncol* 2001;60(2):163-72.

O'Brien CJ, Soong SJ, Herrera GA, Urist MM, Maddox WA. Malignant salivary tumors- Analysis of prognostic factors and survival. *Head Neck Surg*. 1986; 9(2):82-92.

ONCOLOR. Référentiels : tumeurs des glandes salivaires [online]. 23/09/2002.

Rehnan AG, Gleave EN, Slevin NJ, McGurk M. Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. *Br J Cancer* 1999;80(8):1296-300.

Rodriguez-Bigas MA, Sako K, Razack MS, Shedd DP, Bakamjian VY, Castillo NB et al. Recurrent malignant salivary gland neoplasms. *J Surg Oncol*. 1989;42(2):92-5.

Rosenwald JC, Gaboriaud G, Pontvert D. La radiotherapie conformationnelle: principes et classification. [Conformal radiotherapy: principles and classification]. *Cancer Radiother*. 1999;3(5):367-77.

Rowbottom CG, Nutting CM, Webb S. Beam-orientation optimization of intensity-modulated radiotherapy: clinical application to parotid gland tumours. *Radiother Oncol*. 2001;59(2):169-77.

Sartoretti-Schefer S, Sartoretti C, Wichmann W, Valavanis A. Anatomie und Pathologie der Glandula parotis. Korrelation mit der Magnetresonanztomographie (MRT). [Anatomy and pathology of the parotid gland. Correlation with magnetic resonance tomography]. *Radiologe* 1995;35(11):848-65.

Savera AT, Sloman A, Huvos AG, Klimstra DS. Myoepithelial carcinoma of the salivary glands. A clinicopathologic study of 25 patients. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:761-74.

Seifert G, Sobin LH. The World Health Organization's Histological Classification of Salivary Gland Tumors. A commentary on the second edition. *Cancer* 1992;70(2):379-85.

Simpson RH. Classification of tumours of the salivary glands. *Histopathology* 1994;24(2):187-91.

Slakova A, Leivo I et al. Cell proliferation correlates with prognosis in acinic cell carcinomas of salivary gland origin. Immunohistochemical study of 30 cases using MIB 1 antibody in formalin-fixes paraffin sections. *J Pathol*. 1994;173:13-21.

Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg*. 1986;8(3):177-84.

Spitz MR, Batsakis JG. Major salivary gland carcinoma. Descriptive epidemiology and survival of 498 patients. *Arch Otolaryngol*. 1984;110(1):45-9.

Spitz MR, Fueger JJ, Goepfert H, Newell GR. Salivary gland cancer. A case-control investigation of risk factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116(10):1163-6.

START Oncology in Europe. Major and minor salivary gland tumours (Last update July 2008) [online].

http://startoncology.axenso.it/capitoli/interno_capitoli/default.jsp?menu=professional&ID=97&language=eng.

Stewart FW, Foote FW, Becker WF. Muco-epidermoid tumors of salivary glands. *Ann Surg* 1945; 122(5):820-44.

Suzuki M, Ichimiya I, Matsushita F, Mogi G. Histological features and prognosis of patients with mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. *J Laryngol Otol.* 1998;112(10):944-7.

Sykes AJ, Slevin NJ, Birzgalis AR, Gupta NK. Submandibular gland carcinoma; an audit of local control and survival following adjuvant radiotherapy. *Oral Oncol.* 1999;35(2):187-90.

Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, White RA. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer* 1984;54:1062-9.

Tabor EK, Curtin HD. MR of the salivary glands. *Radiol Clin North Am.* 1989;27(2):379-92.

Vander PV, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB, Keus RB, Hart AA. Stage as major long term outcome predictor in minor salivary gland carcinoma. *Cancer* 2000;89(6):1195-204.

Vander PV, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB, Loftus-Coll BM, Keus et al. Prognostic factors for long term results of the treatment of patients with malignant submandibular gland tumors. *Cancer* 1999;85(10):2255-64.

Vander PV, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB, Loftus-Coll BM, Keus et al. The development of a prognostic score for patients with parotid carcinoma. *Cancer* 1999;85(9):2057-67.

Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro RH. Radiation therapy in adenoid-cystic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984;10(2):221-3.

Wambersie A, Landlberg T. ICRU Report 62: prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50) [online]. 1999. Available: URL: http://www.icru.org/index.php?option=com_content&task=view&id=72&Itemid=9.

Wang CC, Goodman M. Photon irradiation of unresectable carcinomas of salivary glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(3):569-76.

Witten J, Hybert F, Hansen HS. Treatment of malignant tumors in the parotid glands. *Cancer* 1990;65(11):2515-20.

WONG DSY, Frozen section during parotid surgery revisited: efficacy of its applications and changing trends of indications. *Head and Neck* 2002;24:191-7.

Yabuuchi H, Fukuya T, Tajima T, Hachitanda Y, Tomita K, Koga M. Salivary gland tumors: diagnostic value of gadolinium-enhanced dynamic MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology.* 2003;226:345-54.

Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Setoguchi T, Okafuji T, Soeda H, Sakai S, Hatakenaka M, Nakashima T, Oda Y, Honda H. Parotid gland tumors: can addition of diffusion-weighted MR imaging to dynamic contrast-enhanced MR imaging improve diagnostic accuracy in characterization? *Radiology* 2008 Dec;249(3):909-16.

Yarpalvi R, Fontenla DP, Tyerech SK, Boselli LR, Beitler JJ. Parotid gland tumors: a comparison of postoperative radiotherapy techniques using three dimensional (3D) dose distributions and dose-volume histograms (DVHS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(1):43-9.

Yerli H, Agildere AM, Aydin E, Geyik E, Haberal N, Kaskati T, Oguz D, Ozluoglu LN. Value of apparent diffusion coefficient calculation in the differential diagnosis of parotid gland tumors. *Acta Radiol.* 2007 Nov;48(9):980-7.

Introduction

L'incidence des tumeurs des glandes salivaires est faible, inférieure à 1/100 000, sans disparité géographique notable [Johns et al. 1989]. Ces tumeurs représentent un peu moins de 5 % des tumeurs de la tête et du cou.

On distingue glandes salivaires principales (parotide, sub-mandibulaire [classique sous-maxillaire] et sublinguale) et glandes salivaires accessoires (au niveau notamment du palais, du plancher buccal, de la base de la langue, des trigones rétromolaires, des régions périamygdaliennes, des parois pharyngées, du larynx et des sinus de la face) [Spiro et al. 1991].

La glande parotide est le site le plus fréquent des tumeurs des glandes salivaires principales (GSP), le palais le site le plus fréquent des tumeurs des glandes salivaires accessoires (GSA). Approximativement, 20-25 % des tumeurs parotidiennes, 35-40 % des tumeurs des glandes sub-mandibulaires, 50 % des tumeurs salivaires du palais, 95-100 % des tumeurs des glandes sublinguales sont malignes [Theriault et al. 1986] [Myers et al. 1996] (cf. Tableau 1). Les cancers des canaux salivaires (localisation surtout parotidienne) sont d'individualisation plus récente et de haute malignité [Guzzo et al. 1997]. Les métastases des cancers des glandes salivaires sont observées dans environ 20 % des cas [Myers et al. 1996].

Certains facteurs de risque ont été évoqués : antécédent d'irradiation de la région cervico-faciale [Spitz et al. 1990], tabac pour les carcinomes épidermoïdes (notamment des GSA) [Spitz et al. 1984].

La prise en charge des patients atteints d'une tumeur des glandes salivaires n'a fait l'objet d'aucune conférences de consensus, ni de méta-analyses spécifiques. Peu de données à haut niveau de preuve existent dans la littérature scientifique du fait de la faible fréquence de ces tumeurs. Des recommandations internationales ont été établies en 2001 et 2002 par le National comprehensive cancer network (NCCN) d'une part et par la BC Cancer Agency (BCCA) d'autre part [NCCN 2001] [BCCA 2002]. Des recommandations françaises ont également été publiées en 1997 puis mises à jour en 2003 (mettre la ref.).

Parmi les thèmes abordés dans le présent document, plusieurs thèmes font l'objet de controverses sur l'interprétation des données :

- La place de la hadronthérapie, notamment dans les formes résécables. Pour les formes non résécables, par contre, la hadronthérapie a fait l'objet d'une évaluation clinique et économique conduite par l'Agence Nationale pour le développement de l'Évaluation Médicale en 1995 [ANAES 1995]. L'émergence de nouvelles modalités d'irradiation aux photons telles que la radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) rend encore plus actuelle cette controverse.
- La place du diagnostic anatomopathologique par aspiration à l'aiguille fine, ou cytoponction.
- Les critères de résécabilité, qui doivent être clairement définis afin de limiter les indications opératoires inutiles.

Les principales questions posées par le groupe de travail ont été les suivantes :

- Quelle est la place de la ponction cytologique avec aspiration à l'aiguille fine dans le diagnostic préopératoire ?
- Comment actualiser le grading des tumeurs malignes des glandes salivaires ?
- Quelle est la place du traitement chirurgical des aires ganglionnaires cervicales ?
- Quelle est la place de l'irradiation postopératoire (quelles indications, quelles techniques, quelle place pour l'IMRT, etc.) ?
- Quelle est la place de la hadronthérapie dans le traitement des tumeurs malignes des glandes salivaires non résécables ?
- Quelle technique d'imagerie doit être utilisée dans le bilan diagnostique et notamment quelle est la place de l'IRM dans cette indication ?

1. Diagnostic et bilan d'extension locorégional

Douze articles ont été revus pour le diagnostic par imagerie dont 10 revues narratives de la littérature, 3 essais prospectifs et 2 études rétrospectives.

Quarante-deux articles ont été revus sur le thème du diagnostic anatomopathologique.

	Nbre d'études analysées	références
Diagnostic par imagerie	15	[Bruneton et al. 1993 ; NIH 1988 ; Tabor et al. 1989 ; Katz 1991 ; Larsson 1991 ; Weber 1992 ; Freling 1994 ; Steiner 1994 ; Sartoretti-Scheffer et al. 1995 ; Schratte et al. 1994] [Rinast et al. 1989] [Keyes et al. 1994 ; Okamura et al. 1998] [Gritzmans 1989] [Kim et al. 1998]
Diagnostic anatomopathologique	42	[Morgan et al. 1988 ; Cohen et al. 1990 ; Chan et al. 1992] [Batsakis et al. 1989 ; Santucci et al. 1989 ; Young 1989 ; Batsakis et al. 1990 ; Batsakis et al. 1990A ; Batsakis et al. 1990B ; Seifert et al. 1990] [Cristallini et al. 1997 ; Kapadia et al. 1997 ; Nagel et al. 1997 ; Tew et al. 1997 ; Alkhafaji et al. 1998 ; Filopoulos et al. 1998]. + ajouter les références de 24 études ajoutées dans la mise à jour 2008/2009

1.1. Clinique

Les signes cliniques et de découverte sont en général, la détection d'un nodule ou d'une tuméfaction, en région parotidienne ou sous-maxillaire, ou d'un nodule sous-muqueux (sublingual, basilingual, palatin, etc.). Cette tuméfaction est très généralement indolore (84 % des cas) [Fitzpatrick et al. 1986]. Parfois, le diagnostic clinique peut être réalisé sur la base de signes d'emprunt liés à la localisation : diagnostic d'une tumeur des sinus de la face ou des fosses nasales, dysphagie, voire dysphonie. Plus rarement, le diagnostic initial est lié à une paralysie faciale ou une adénopathie prévalente.

L'examen clinique doit évaluer les dimensions de la lésion (mensurations) et apprécier son extension locale. Il recherchera des signes évocateurs de malignité (paralysie faciale, trismus, perméation cutanée, etc.). Dans le cas des tumeurs malignes des GSA (pharynx, larynx, notamment), il sera complété par un examen endocavitaire (éventuellement sous anesthésie générale permettant des prélèvements biopsiques).

1.2. Imagerie

L'échographie, méthode simple et peu coûteuse, est pour certains l'examen complémentaire de référence [Gritzmans 1989 ; Rinast et al. 1989 ; Katz 1991 ; Bruneton et al. 1993 ; Steiner 1994]. D'après Bruneton et al. l'échographie haute résolution présenterait un intérêt dans l'approche du diagnostic de bénignité ou de malignité [Bruneton et al. 1993]. Elle peut éventuellement être couplée à une cytoponction guidée [Bruneton et al. 1993].

Selon Gritzmans et Rinast, l'échographie est à préférer à la sialographie dans le bilan préopératoire des tumeurs de la parotide (sensibilité et spécificité comparables, mais échec de l'opacification en sialographie non exceptionnel) [Gritzmans 1989 ; Rinast et al. 1989], la

sialographie n'étant pratiquée qu'en cas de doute à l'échographie (exemple : parotide pseudotumorale). La sialographie est un examen difficile à réaliser et à interpréter, pénible pour le patient et présentant de nombreux faux négatifs (40 %) [Rinast et al. 1989] [Schratter et al. 1994]. Elle reste indiquée dans le diagnostic différentiel entre tumeur parotidienne et affection inflammatoire. Le taux d'échec de la méthode dans cette indication est de l'ordre de 10 % et l'inconvénient majeur de cette exploration est qu'elle demeure très dépendante de l'opérateur.

Devant un nodule simple, isolé, des glandes salivaires (parotide ou sous maxillaire) l'échographie présente l'avantage de confirmer qu'il s'agit bien d'une lésion à point de départ salivaire ; elle est souvent la première technique d'imagerie envisagée [Gritzmann et al. 2003] par sa facilité d'accès et les renseignements qu'elle apporte ; associée à la cytoponction sous contrôle échographique, elle représente pour certains, la seule imagerie utile en termes économiques [Kraft et al. 2008]. Les éléments pouvant faire craindre le caractère malin sont des contours irréguliers ou une hypervascularisation en Doppler.

L'étude des chaînes ganglionnaires cervicales est fondamentale et doit être systématique lors du bilan échographique d'un nodule parotidien : il s'agit de l'examen avec la valeur prédictive positive de malignité la plus élevée [de Ru 2007].

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

L'exploration des chaînes ganglionnaires est systématique lors de tout bilan tomodensitométrique ORL (grâce aux scanners multibarettes permettant une exploration complète de la base du crâne à l'orifice cervical en moins de 15 secondes) ; par contre elle nécessite la réalisation d'acquisitions supplémentaires cervicales lors d'une IRM parotidienne.

Le scanner apprécie de façon comparable l'extension tumorale intraglandulaire et présente l'avantage de fournir des images pouvant être notamment utilisées pour la dosimétrie si l'indication de radiothérapie est posée [Rinast et al. 1989 ; Larsson 1991 ; Weber 1992 ; Freling 1994]. Le scanner est intéressant dans l'estimation de l'extension tumorale profonde, par exemple au niveau de la fosse infratemporale ou des espaces parapharyngés, dans l'estimation de l'extension au complexe tympano-méatal et à l'oreille moyenne, à l'articulation temporo-mandibulaire (ATM), à la base du crâne, à l'os mandibulaire et aux muscles masticateurs [Weber 1992]. L'examen est plus sensible s'il est couplé à la sialographie (sialotomodensitométrie) [Rinast et al. 1989] ou à la scintigraphie [Larsson 1991]. L'invasion du tissu osseux est mieux visualisée au scanner [Weber 1992].

En IRM, les lésions malignes non inflammatoires prennent le contraste au gadolinium [NIH 1988 ; Tabor et al. 1989 ; Weber 1992 ; Freling 1994 ; Sartoretti-Schefer et al. 1995]. De plus, elles ont un contour en général irrégulier [Tabor et al. 1989]. L'IRM semble plus performante que le scanner dans la détection des glandes salivaires [Weber 1992]. L'IRM pourrait donner des indications supplémentaires dans l'extension aux tissus mous, en particulier pour les tumeurs du lobe profond de la parotide [Tabor et al. 1989] [Sartoretti-Schefer et al. 1995].

Une série rétrospective publiée en 1998 comparant le scanner et l'IRM a porté sur 147 patients porteurs d'une masse localisée au niveau des glandes salivaires pour lesquels le diagnostic histologique a été confirmé. Les patients ont subi soit un scanner (120 patients), soit une IRM (31 patients), soit les 2 examens (4 patients) et les résultats de l'imagerie ont été confrontés à ceux de l'histologie. Les résultats n'ont pas montré de différence entre le scanner et l'IRM pour faire le diagnostic de malignité avec des sensibilités et spécificités respectives de 93 % et 61 % pour le scanner et 83 % et 63 % pour l'IRM.

Même si certains réfutent en 2007 l'intérêt d'imagerie complémentaire [de Ru 2007], la réalisation d'imagerie en coupe reste souvent indiquée, essentiellement l'IRM de par sa meilleure résolution en contraste tissulaire. Jusqu'à présent l'absence d'hypersignal T2 (habituel dans l'adénome pléomorphe) sans hypersignal T1 (habituel dans l'adénome

pléomorphe) faisait craindre une lésion maligne. L'application de séquences récentes (diffusion) [Eida et al. 2007 ; Habermann et al. 2005 ; Yerli et al. 2007] donnerait également des éléments pouvant orienter vers une lésion maligne en montrant une diminution du coefficient apparent de diffusion liée à la cellularité plus importante des lésions malignes comparativement aux lésions bénignes. De même, les séquences dynamiques de perfusion [Alibek et al. 2007 ; Yabuuchi et al. 2003 ; Hisatomi et al. 2007] pourraient aider à une meilleure caractérisation des masses salivaires ; l'association des deux techniques tend à être discutée [Yaabuchi et al. 2008].

En revanche, devant une masse à l'évidence maligne (clinique ou cytologie) se pose le problème du bilan d'extension avec IRM qui donne des indications supplémentaires dans l'extension aux tissus mous, en particulier pour les tumeurs du lobe profond de la parotide [Tabor et al. 1989 ; Sartoretti-Schefer et al. 1995] ou périnerveuse notamment sur le nerf facial [Halimi et al. 2005]. L'extension osseuse corticale sera mieux appréciée en TDM alors que l'importance de l'extension médullaire sera mieux évaluée en IRM (disparition de l'hyper signal T1 spontané de la graisse)

La scintigraphie au technétium présente peu d'intérêt en pathologie tumorale, sauf pour la détection de rares cancers occultes [Weber 1992].

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

Le panoramique dentaire dans le bilan préthérapeutique des tumeurs des glandes sub-mandibulaires est de plus en plus remplacé par l'exploration tomographique dès lors qu'il existe un doute clinique.

Deux essais publiés en 1994 et 1998 ont étudié la possibilité de réaliser le diagnostic de malignité des masses parotidiennes en utilisant le fluorodéoxyglucose (FDG) [Keyes et al. 1994 ; Okamura et al. 1998]. Il existe une accumulation physiologique du FDG au niveau des glandes salivaires, ce qui rend difficile la détection des cancers de petite taille ou faiblement fixants (cf. SOR pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons en oncologie [Bourguet et al. 2003]). Grâce à l'analyse visuelle des images TEP, Keyes et al. constatent sur une série de 26 patients une sensibilité de 100 % mais une spécificité de 42 %. Aucune aide n'a été apportée par le calcul du SUV (standard uptake value). L'exactitude est inférieure à celle de l'examen clinique avec interrogatoire du patient (69 % versus 85 %) [Keyes et al. 1994]. Okamura et al. ont repris la même problématique et ont retrouvé chez 28 patients une fixation élevée dans les cancers et les tumeurs de Warthin, avec un large chevauchement des valeurs de SUV avec celles des adénomes bénins. Les auteurs concluent également que la TEP ne permet pas de différencier les tumeurs parotidiennes bénignes des tumeurs malignes [Okamura et al. 1998].

Conclusion

Les données de la littérature sont en faveur de l'IRM. L'IRM semble plus performante que le scanner dans la détection et la délimitation des tumeurs des glandes salivaires (coupes coronales) et dans la distinction entre adénopathie et vaisseaux sanguins. Les nouvelles séquences (diffusion, perfusion) permettront d'augmenter les performances de cet examen. La plupart des experts continuent cependant à reconnaître une meilleure performance du scanner pour les ganglions et le scanner est globalement plus accessible que l'IRM. Le bilan par imagerie est indispensable pour préciser l'indication opératoire.

L'utilisation de la TEP-FDG n'a pas montré de modification dans la prise en charge des tumeurs des glandes salivaires. Les données de la littérature disponibles ne permettent pas de conclure sur la place de cet examen dans le diagnostic et le bilan d'extension locorégional.

1.3. Anatomopathologie

Prenant naissance chez l'embryon après la sixième semaine, les glandes salivaires dérivent des bourgeons épithéliaux de la muqueuse buccopharyngée, tous endodermiques, sauf ceux de la parotide qui sont ectodermiques. À la différence des autres glandes salivaires, la parotide subit une encapsulation tardive qui peut rester incomplète ; son développement s'effectue en même temps que celui du tissu lymphoïde, d'où la fréquence de l'intrication des tissus lymphoïde et salivaire dans la loge parotidienne [Batsakis et al. 1989].

D'un point de vue histologique, les glandes salivaires comprennent une partie sécrétrice constituée d'acini, un système canalaire excréteur et d'un tissu conjonctif de soutien. Les différents types de tumeurs des glandes salivaires dérivent de ces zones tissulaires : tumeurs bénignes (adénome pléiomorphe ou tumeur mixte, adénome monomorphe, myoépithéliome) qui ne sont pas ici considérées et tumeurs malignes, elles-mêmes subdivisées en néoplasies de bas grade, de grade intermédiaire et de haut grade et en néoplasie de pronostic incertain [Morgan et al. 1988 ; Santucci et al. 1989 ; Batsakis et al. 1990 ; Batsakis et al. 1990A ; Batsakis et al. 1990B ; Seifert et al. 1990 ; Seifert et al. 1992 ; Barnes et al. 2005].

L'examen anatomopathologique de la pièce biopsique, ou plus souvent de la pièce opératoire (si possible incluse en totalité), a pour objectif d'affirmer le diagnostic de néoplasie maligne, de préciser son type histologique et si possible son grade [Batsakis et al. 1990 ; Batsakis et al. 1990A ; Batsakis et al. 1990B]. Le pathologiste déterminera aussi l'éventuelle présence de marges de résection envahies, d'invasion tumorale périneurale, vasculaire, ou d'un envahissement de la capsule ou des tissus mous.

En cas de curage ganglionnaire il convient de préciser le nombre de ganglions totaux, la taille et le site exact des ganglions métastatiques (curage orienté en zones - recommandation-) et la présence ou non de rupture capsulaire.

La pathologie tumorale des glandes salivaires se caractérise par sa très grande richesse morphologique. En effet, la dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), établie en 2005, reconnaît 24 types différents de tumeurs épithéliales malignes et 12 types de tumeurs épithéliales bénignes (Tableau 1 en annexe). Le premier essai de grading histologique des tumeurs malignes des glandes salivaires remonte à l'article publié par Stewart et al en 1945 [Stewart et al. 1945], sur les carcinomes muco-épidermoïdes des glandes salivaires. Depuis, l'OMS 2005 de la tête et du cou propose de classer les tumeurs malignes des glandes salivaires selon trois grades histologiques : faible, intermédiaire et haut grade (tableau X). Ces grades sont corrélés de façon indépendante au stade clinique et ? au potentiel métastasant loco-régional et à distance. La mortalité varie en conséquence de 6 à 97 % à plus ou moins long terme avec des évolutions fatales parfois à plus de 15 ans (notamment pour l'adénocarcinome adénoïde kystique).

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

[Barnes et al. 2005 ; Barnes et al. 1996]

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

Le geste opératoire thérapeutique est adapté au résultat de cet examen histologique extemporané (chirurgie élargie ou non). L'indication opératoire repose donc sur le diagnostic clinique et sur l'imagerie, avec ou non présomption sur la nature maligne de la lésion.

La biopsie opératoire est à proscrire dans les tumeurs des glandes salivaires principales (en dehors d'exceptionnelles tumeurs majeures) mais une biopsie exérèse à visée diagnostique est envisageable dans les tumeurs développées dans les glandes salivaires accessoires (massif facial par exemple).

Pour certaines localisations de tumeurs des GSA accessibles (langue, palais, oropharynx), une biopsie simple peut être effectuée en première intention, à but diagnostique, éventuellement suivie de l'exérèse glandulaire complète après réponse de l'examen extemporané.

Avant intervention chirurgicale, le diagnostic de malignité peut être approché par la cytoponction à l'aiguille fine (Fine Needle Aspiration ou FNA). Au début des années 1990, certaines études lui accordent une valeur diagnostique comparable à celle de l'analyse sur coupes congelées [Young 1989 ; Cohen et al. 1990 ; Chan et al. 1992], avec une sensibilité proche de 90 % et une spécificité autour de 75 % [Young 1989]. Dans l'étude de Chan et al. la fiabilité de la FNA est maximale dans le diagnostic différentiel entre tumeur bénigne et inflammation et moins bonne dans le diagnostic d'une tumeur maligne [Chan et al. 1992]. Les résultats publiés à partir de 1997 montrent des sensibilités et spécificités respectives variant de 64 à 97 % et de 86 à 100 % pour le diagnostic de malignité des masses parotidiennes [Cristallini et al. 1997] [Nagel et al. 1997] [TEW et al. 1997] [Al Khafaji et al. 1998] [Filopoulos et al. 1998] (cf. Tableau 2). Certains auteurs ont également évalué la sensibilité de cette technique pour établir le diagnostic histologique des carcinomes adénoïdes kystiques (ACC) rapportant des résultats de sensibilité de 68 à 91 % [Kapadia et al. 1997] [Nagel et al. 1997] [Nagel et al. 1999]. Selon les séries les plus récentes, la sensibilité varie de 73 % à 93 % et la spécificité de 85 % à 98 % [Baglin et al. 2007] avec un risque d'ensemencement exceptionnel [Mukunyadzi et al. 2000]. La cytoponction à l'aiguille permet souvent d'apporter un diagnostic rapide et fiable pour un cytopathologiste entraîné.

Il existe également un intérêt économique, avec un coût faible, et une réduction du nombre d'interventions chirurgicales si cet examen conforte le chirurgien dans un diagnostic de bénignité. En effet, la technique de FNA permet de diminuer quelque soit le site (parotide ou sous mandibulaire) le nombre d'interventions inutiles de 37 à 43 % pour une pathologie bénignes non tumorale (cytopathologie 2006). Le cytodagnostic pré-opératoire permettrait ainsi une économie de 25 % par patient pris en charge pour un nodule des glandes salivaires [Layfield et al. 2006]. Elle permet donc d'éviter une intervention inutile en cas de bénignité sur certains terrains fragiles. En cas de diagnostic de malignité, elle permet d'améliorer la prise en charge psychologique et thérapeutique du patient en le prévenant d'une possible nécessité de sacrifier le nerf facial et/ou de réaliser un curage ganglionnaire dans le même temps opératoire.

Les faux négatifs de la cytoponction à l'aiguille fine sont, entre autres: un matériel non satisfaisant (3 à 12 %) car pauci cellulaire, un mauvais site de ponction, une tumeur kystique, etc. De façon générale, les faux négatifs sont inhérents à la nature même très polymorphe hétérogène de la grande majorité des carcinomes des glandes salivaires. Des faux positifs ont été rapportés en cytologie entre le diagnostic de cystadénolymphome (tumeur de Warthin) et celui de métastase ganglionnaire intra parotidienne d'un carcinome épidermoïde [Jan et al. 2008].

L'étude de facteurs biologiques pronostiques, cinétiques ou moléculaires, sur prélèvement biopsique pourra compléter l'arsenal diagnostique.

L'examen extemporané, bien qu'il soit très controversé dans les pays anglo-saxons, garde sa place dans la prise en charge des tumeurs des glandes salivaires. En effet, avec une sensibilité de 74 %, une spécificité de 99 %, un taux de faux-négatifs de 3,5 % et un taux de faux-positifs de 0,83 %, l'examen extemporané est une technique fiable pour différencier les tumeurs malignes des tumeurs bénignes quand un diagnostic pré-opératoire n'a pas pu être posé. Cependant, le diagnostic de sous-type histologique est parfois plus hasardeux, compte-tenu du grand polymorphisme architectural des tumeurs des glandes salivaires.

L'examen extemporané garde aussi son intérêt pour l'analyse des marges opératoires [de Carvalho et al. 1999 ; Badoual et al. 2006].

Conclusion

La cytoponction à l'aiguille fine est un examen performant pour décider de la prise en charge thérapeutique. En cas de chirurgie d'exérèse elle ne dispense de l'examen extemporané.

La sensibilité de l'examen extemporané est estimée à 62,5 % et sa spécificité à 99 %. Le typage histologique précis est parfois difficile du fait du caractère très polymorphe de ces carcinomes.

Recommandations pour le bilan diagnostique locorégional initial

L'examen clinique standard doit évaluer les mensurations de la lésion, l'extension locorégionale et les manifestations traduisant des signes de malignité (paralysie faciale, trismus, perméation cutanée, etc.).

En cas de tumeurs malignes des glandes salivaires accessoires (pharynx et larynx notamment), l'examen clinique sera complété par un examen endocavitaire, éventuellement sous anesthésie générale, pour permettre des prélèvements biopsiques.

Les examens paracliniques qui peuvent être proposés sont la TDM cervicofaciale, l'échographie haute résolution et l'IRM. Il n'y a pas d'indication actuelle de la TEP-FDG dans la prise en charge des patients atteints d'une tumeur des glandes salivaires en dehors d'essais cliniques (accord professionnel). Il est recommandé de baser le choix de l'examen paraclinique sur les caractéristiques de la tumeur.

L'échographie haute résolution doit être pratiquée par des équipes habituées à cette méthode (accord professionnel).

L'imagerie complémentaire, IRM ou TDM, peut être pratiquée dans le but de détecter les signes évocateurs de malignité (lyse osseuse, prise de contraste scanographique, etc.). Une TDM peut être utile pour mieux explorer les ganglions après une IRM. Il est recommandé d'évaluer la sialo-IRM et la sialo-TDM.

Recommandations pour le diagnostic anatomopathologique

Un examen histologique extemporané doit être réalisé lors de l'exérèse chirurgicale afin de préciser le diagnostic de malignité, la qualité de l'exérèse. Le typage histologique précis est parfois difficile du fait du caractère très polymorphe de ces carcinomes. La sensibilité de l'examen extemporané est estimée à 62,5 % et sa spécificité à 99 %. Un prélèvement pour congélation en tumorothèque devra être réalisé lorsque la taille de la lésion et les possibilités locales le permettent.

La cytoponction à l'aiguille fine (si possible sous contrôle échographique) peut être réalisée lorsqu'un diagnostic préopératoire est nécessaire.

2. Bilan d'extension à distance

Aucune nouvelle donnée bibliographique concernant le bilan d'extension des patients atteints d'une tumeur des glandes salivaires n'a été sélectionnée pour la mise à jour 2008 de ce document.

2.1. Clinique

Le bilan clinique d'extension à distance doit être cervical, à la recherche d'adénopathies secondaires (notion de relais ganglionnaires successifs), et somatique complet, à la recherche de métastases systémiques (poumons essentiellement).

Un bilan de l'état général, bilan nutritionnel et des grandes fonctions métabolique, clinique et biologique fournira les critères généraux d'opérabilité ou d'inopérabilité.

2.2. Imagerie

Pour ces tumeurs, l'atteinte métastatique, de loin la plus fréquente, est l'atteinte parenchymateuse pulmonaire. Elle doit être recherchée systématiquement dans les tumeurs de haut grade.

Le bilan radiologique de base devra donc comprendre la radiographie du thorax (face/profil), complétée par un scanner thoracique en cas de doute diagnostique [Johns et al. 1989].

Les autres examens complémentaires sont guidés par l'éventualité de signes cliniques associés (échographie hépatique et abdominale, scintigraphie osseuse, etc.)

2.3. Ganglion sentinelle

Il n'existe pas de données de la littérature permettant l'utilisation de cette technique en routine dans la prise en charge des patients porteurs d'une tumeur des glandes salivaires, en dehors des mélanomes. Les mélanomes ne sont pas abordés dans ce document. La technique du ganglion sentinelle est donc à évaluer pour toutes les autres types de tumeurs des glandes salivaires.

Conclusion

Les seules données de la littérature ne permettent pas d'établir des recommandations sur le bilan d'extension à distance à la recherche de métastases. La pratique quotidienne laisse néanmoins une place au scanner en tant qu'alternative à la radiographie du thorax dans cette indication.

Dans les cylindromes (CAK), l'intérêt de la détection de métastases pulmonaires multiples asymptomatiques reste discuté dans la mesure où aucun traitement efficace n'est actuellement disponible.

Recommandations pour le bilan d'extension à distance

(cf. arbre 1 du SOR 2003)

Un bilan de l'état général, un bilan nutritionnel et des grandes fonctions métaboliques, un bilan clinique, biologique et par imagerie doivent être réalisés pour définir les critères généraux d'opérabilité ou d'inopérabilité.

Le bilan d'extension à distance doit rechercher d'éventuelles adénopathies secondaires cervicales (notion de relais ganglionnaires successifs), et métastases systémiques, notamment pulmonaires.

Une radiographie du thorax (face et profil) ou un scanner thoracique doit être pratiqué (accord professionnel).

Il est recommandé d'effectuer un bilan d'imagerie complémentaire pour apprécier l'extension extraglandulaire.

3. Facteurs pronostiques

L'identification de facteurs pronostiques permet de mieux comprendre l'évolution de la maladie et permet de définir les différentes situations cliniques et les stratégies thérapeutiques correspondantes.

Deux catégories de paramètres à valeur pronostique ont été étudiées dans ce chapitre :

- les facteurs cliniques et histologiques
- les facteurs liés aux traitements.

Vingt-cinq études ayant étudié la valeur pronostique de facteurs cliniques et/ou histologiques ont été sélectionnées [Levitt et al. 1981 ; Borthne et al. 1986 ; Fitzpatrick et al. 1986 ; Spiro 1986 ; Theriault et al. 1986 ; Santucci et al. 1989 ; Batsakis et al. 1990B ; Hamper et al. 1990 ; North et al. 1990 ; Seifert et al. 1990 ; Frankenthaler et al. 1991 ; Spiro et al. 1991 ; Stern et al. 1993 ; Huang et al. 1997 ; Spiro et al. 1997 ; Calearo et al. 1998 ; Goode et al. 1998 ; Laskawi et al. 1998 ; Lopes et al. 1998 ; Hosokawa et al. 1999 ; Renehan et al. 1999 ; Vander et al. 1999 ; Vander et al. 1999A ; Vander et al. 2000 ; Suzuki et al. 1998]. Cinq des ces études ont fait une analyse statistique multivariée du poids pronostique des facteurs étudiés [Frankenthaler et al. 1991 ; Lopes et al. 1998 ; Hosokawa et al. 1999 ; Renehan et al. 1999].

Six études ayant étudié la valeur pronostique de facteurs biologiques (E-cadherin, p53, HER-2/neu, Ki-67, *tumor associated antigen*, AgNOR, etc.) ont également été sélectionnées [Karja et al. 1997 ; Nordgard et al. 1997 ; Xie et al. 1997 ; Suzuki et al. 1998 ; Franchi et al. 1999 ; Plambeck et al. 1999].

Seules les études en analyses multivariées ont servi de base à l'analyse des nouvelles données.

3.1. Facteurs cliniques - immuno - histologiques

Document initial 1997

Trois études ont montré que le stade clinique au diagnostic et le grade histologique de malignité quelle que soit la localisation (GSA ou GSP) sont les deux facteurs pronostiques principaux des tumeurs des glandes salivaires pour le taux de survie et/ou le contrôle locorégional [Fitzpatrick et al. 1986 ; Theriault et al. 1986 ; Frankenthaler et al. 1991]. Les tumeurs malignes des glandes salivaires de bas grade et de stade précoce sont habituellement curables par la chirurgie exclusive [Chang et al. 1989] et leur pronostic est plus favorable pour ce qui est des tumeurs de la parotide, moins favorable pour les glandes sub-mandibulaires, moins favorable encore pour les tumeurs des glandes sublinguales et accessoires (larynx et sinus de la face notamment) [Spiro 1986].

Les grosses tumeurs mal limitées ou les tumeurs de haut grade conservent un pronostic plus péjoratif et sont au mieux traitées par résection chirurgicale suivie de radiothérapie postopératoire [North et al. 1990], ou par hadronthérapie exclusive [Griffin et al. 1988 ; Potter et al. 1990]. Là encore, le pronostic dépend du site d'émergence, de l'histologie, de l'invasion ou non du nerf facial, de la fixation ou non à la peau et aux tissus mous, de l'atteinte ganglionnaire [Borthne et al. 1986 ; Spiro 1986].

Les principaux résultats de ces études sont présentés dans le Tableau 3 et dans le Tableau 4.

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

Mise à jour 2003

Caractéristiques cliniques

La valeur pronostique de l'âge a été prise en compte dans trois études [Lopes et al. 1998 ; Renehan et al. 1999 ; Hosokawa et al. 1999] selon différents critères. Deux études ont évalué la valeur pronostique de l'âge sur la survie globale et la survie sans récurrence [Lopes et al. 1998 ; Renehan et al. 1999], et une étude a réalisé cette évaluation sur le taux de survie et le contrôle local [Hosokawa et al. 1999]. Ce facteur n'est pas retrouvé comme étant un facteur pronostique indépendant pour les différents critères évalués.

Deux de ces études ont étudié la valeur pronostique du sexe sur le risque de décès et de récurrence locorégionale [Lopes et al. 1998] ou sur le contrôle local et taux de survie [Hosokawa et al. 1999]. Les résultats obtenus sont discordants : ce facteur n'a pas été retrouvé comme significatif dans l'étude de Lopes et al. [Lopes et al. 1998]. En revanche, sa valeur pronostique apparaît significative ($p < 0,05$) sur le taux de survie (en faveur des femmes) dans l'étude de Hosokawa et al. [Hosokawa et al. 1999] (cf. Tableau 6). Le sexe masculin a une valeur pronostique péjorative ($p < 0,05$) sur le stade N et le grade de la tumeur dans cette étude [Hosokawa et al. 1999].

Types et grades histologiques

La valeur pronostique du grade histologique pour le contrôle général et la survie a été prise en compte dans les trois études [Renehan et al. 1999 ; Lopes et al. 1998 ; Hosokawa et al. 1999]. Les résultats de ces études sont hétérogènes (cf. Tableau 5 et Tableau 6).

Dans l'étude de Lopes et al., le type histologique ressort comme étant un facteur prédictif significatif de la survie sans récurrence, mais pas sur la survie globale. Les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes adénoïdes kystiques ont été associés à une survie sans récurrences inférieures [Lopes et al. 1998].

Dans l'étude de Renehan et al., l'importance du type histologique est également significative, mais uniquement sur la survie globale [Renehan et al. 1999]. Les tumeurs de haut grade et les carcinomes adénoïdes kystiques ont présenté un pronostic plus défavorable que les tumeurs de bas grade.

Dans l'étude de Hosokawa et al., il a été montré qu'au sein d'une population de carcinomes muco-épidermoïdes, les tumeurs de haut grade pouvaient affecter négativement le taux de survie ; aucune donnée n'est disponible dans cette étude concernant l'influence du grade histologique sur le contrôle local [Hosokawa et al. 1999].

Mise à jour 2008/2009

Les facteurs associés à un mauvais pronostic sont la taille élevée, la résection incomplète et certaines localisations (glande sous maxillaire, lobe profond de la parotide) [Barnes et al. 2005 ; Freier et al. 2005 ; Seifert et al. 1992 ; Ellis et al. 1996]. Plusieurs études ont porté sur la recherche de marqueurs phénotypiques pronostiques. Aucun de ces marqueurs n'est actuellement reconnu comme consensuels (c-erb2, MUC, c-kit...) sauf KI67 qui permet d'évaluer l'index de prolifération.

Stades

Le stade tumoral n'a pas été directement pris en compte dans les 3 études [Lopes et al. 1998] [Hosokawa et al. 1999] [Renehan et al. 1999]. Les critères étudiés ont été la taille tumorale (stade T) [Renehan et al. 1999 ; Lopes et al. 1998] et l'envahissement ganglionnaire (stade N) [Lopes et al. 1998 ; Hosokawa et al. 1999] (cf. Tableau 5 et Tableau 6).

Les résultats concernant la valeur pronostique de la taille de la tumeur sont hétérogènes entre les 2 études. Seule l'une des deux études a retrouvé une importance significative de la taille de la tumeur à la fois sur la survie sans récurrence et sur la survie globale [Renehan et al. 1999]. La différence a été observée en défaveur des tumeurs de taille supérieure ou égale à 4 cm par rapport aux tumeurs de taille inférieure à 4 cm (RR = 8,17 [2,4-27,5] pour la survie globale).

Les études de Lopes et al. et de Hosokawa et al. ont étudié la valeur pronostique de l'envahissement ganglionnaire [Lopes et al. 1998 ; Hosokawa et al. 1999]. Le stade clinique N a été retrouvé comme un facteur indépendant pour la survie sans récurrence et la survie globale dans l'étude de Lopes et al. [Lopes et al. 1998] et l'étude de Hosokawa et al. a

montré que la présence d'un envahissement ganglionnaire était un facteur pronostique péjoratif sur le taux de survie ($p < 0,05$) [Hosokawa et al. 1999].

Type de résection

La valeur pronostique du type de résection a été étudiée dans deux études [Renehan et al. 1999 ; Lopes et al. 1998]. Les résultats n'ont pas montré de valeur pronostique du type de chirurgie sur la survie sans récurrence. Concernant la survie globale, les résultats sont hétérogènes. Seule une des études a retrouvé une importance significative du type de chirurgie en faveur de la résection complète [Lopes et al. 1998] (cf. Tableau 5).

Traitements complémentaires

La valeur pronostique de la radiothérapie postopératoire a été étudiée dans deux des trois études [Hosokawa et al. 1999 ; Renehan et al. 1999] (cf. Tableau 5 et Tableau 6). Les résultats de ces deux études sont hétérogènes. Dans l'étude de Renehan et al., la radiothérapie postopératoire a été retrouvée comme ayant une importance significative avec une valeur positive sur le contrôle local mais pas sur la survie [Renehan et al. 1999]. En revanche, les résultats ont été non significatifs dans l'étude de Hosokawa et al. Cette étude a montré que la radiothérapie postopératoire était plus fréquemment effectuée lorsque les marges d'exérèse étaient positives [Hosokawa et al. 1999].

Autres critères :

- invasion perineurale : indice significatif sur la survie [Renehan et al. 1999]
- invasion osseuse : indice significatif sur le contrôle locorégional mais non significatif sur la survie globale [Lopes et al. 1998]
- extension locorégionale : indice non significatif sur la survie globale et sans récurrence [Renehan et al. 1999].

3.2. Facteurs génétiques

Document initial 1997

D'autres facteurs biologiques et moléculaires sont recherchés [El Naggar et al. 1990], notamment avec les techniques de cytométrie en flux, la valeur du contenu cellulaire en ADN (ploïdie) et celle du pourcentage de cellules en phase S (cinétique de prolifération). Une corrélation a été retrouvée entre le grade histologique et le contenu en ADN [Batsakis et al. 1990]. Bien que pour l'heure aucun lien n'ait été démontré avec la survie des patients, ces critères biologiques semblent être appelés à devenir des facteurs pronostiques utiles, complétant les classifications clinique et histologique, et susceptibles d'orienter la stratégie thérapeutique.

Mise à jour 2003

L'ensemble des nouvelles données n'apporte pas d'élément indiscutable nouveau : E-cadherin [Franchi et al. 1999], régions de réorganisation nucléolaire [Xie et al. 1997], Ki67 [Nordgard et al. 1997] expression de la p53 [Karja et al. 1997], antigènes associés à la tumeur [Plambeck et al. 1999] expression de HER-2/neu [Suzuki et al. 1998] sont autant de facteurs pronostiques retrouvés, sans qu'aucun ne puisse constituer actuellement de test prédictif fiable pouvant modifier la stratégie thérapeutique.

Mise à jour 2008/2009

Carcinome mucoépidermoïde : la découverte de la translocation $t(11;19)(q21;p13)$ survenant dans plus de 50 % des carcinomes mucoépidermoïdes a permis d'établir un sous-groupe de tumeurs au pronostic particulièrement favorable [Behboudi et al. 2006].

Quelques données sur les mécanismes moléculaires survenant dans l'oncogenèse des carcinomes à cellules acineuses sont décrites. Un des éléments clés est la phosphorylation de la protéine Rb (pour Rétinoblastome) suite à une surexpression de la cycline D1, protéine impliquée dans le cycle cellulaire [Liu et al. 2005].

Conclusion

Le stade clinique et la taille tumorale sont significativement liés à la survie globale et à la survie sans récurrence (niveau de preuve B2).

Le grade histologique, l'envahissement périnerveux, la qualité de l'excision chirurgicale et la réalisation d'une radiothérapie postopératoire sont également des facteurs qui ont été évalués dans certaines études comme des facteurs indépendants prédictifs de la survie ou du contrôle local (niveau de preuve C).

Toute la stratégie thérapeutique est basée sur les facteurs pronostiques cliniques et histologiques mais les facteurs liés au traitement doivent également être pris en compte pour une optimisation du résultat carcinologique. L'utilisation des facteurs pronostiques biologiques et génétiques n'apporte pas d'aide à la décision thérapeutique.

Recommandations : Quels facteurs pronostiques faut-il considérer ?

Les facteurs pronostiques à considérer pour définir les situations cliniques et les stratégies thérapeutiques sont le stade clinique et la taille tumorale

Le grade histologique, l'envahissement périnerveux, la qualité de l'excision chirurgicale et la présence ou non d'une radiothérapie postopératoire doivent également être utilisés.

Les marqueurs biologiques et génétiques ne doivent être recherchés que dans le cadre de l'évaluation prospective de leur valeur pronostique.

4. Classification

4.1. Classification TNM et stades

Les tumeurs des glandes salivaires sont classées en fonction de leur taille, de leur mobilité et, pour la parotide, en fonction de l'invasion ou non du nerf facial [Levitt et al. 1981 ; Spiro et al. 1975].

La classification TNM clinique et paraclinique préthérapeutique [AJCC 1997] est complétée par une classification TNM « postchirurgicale » dans laquelle interviennent les constatations opératoires et anatomopathologiques de la pièce : pTNM. Il existe également une classification clinique par stade. Ces classifications sont présentées dans le Tableau 7 et le Tableau 8.

4.2. Classification histologique par grades

Cette classification a pour objectif de préciser le degré de malignité de la tumeur, dont dépend en partie la stratégie thérapeutique globale, et aboutit au choix d'une classification simple avec regroupement de lésions de pronostic sensiblement identique dont le traitement sera comparable (distinction haut grade / bas grade). Cette classification simplifiée permet d'appréhender la grande majorité des situations cliniques. [Simpson 1994 ; Simpson 1995 ; Batsakis et al. 1990 ; Batsakis et al. 1990A ; Batsakis et al. 1990B].

Les classifications complètes de l'OMS et de l'AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*) peuvent être également utilisées [Seifert et al. 1992 ; Ellis et al. 1996] mais les recommandations présentés dans ce rapport ne sont pas basés exclusivement sur ces classifications. La stratégie thérapeutique proposée ici repose sur la classification présentée dans le Tableau 9.

En France, les adénocarcinomes et les carcinomes adénoïdes kystiques sont les tumeurs les plus fréquentes, précédant les tumeurs muco-épidermoïdes.

Tableau 10 : Classification histologique par grade

(page 50, SOR 2008 et consensus d'experts)

Grade	Catégorie/description
BAS GRADE Risque de récurrence Métastases <10-15 % Décès < 1 %	Carcinome muco-épidermoïde de faible grade
	Carcinome à cellules acineuses sans contingent dédifférencié
	Adénocarcinome polymorphe de bas grade
	Cystadénocarcinome / Cystadénocarcinome cribiforme de bas grade
	Adénocarcinome à cellules basales
	Adénocarcinome SAI de bas grade
	Adénocarcinome à cellules claires
	Carcinome épithelial-myoépithelial
	Carcinome sur adénome pléomorphe non invasif (capsule respectée) ou avec invasion minimale (<1,5 mm)
GRADE INTERMEDIAIRE Récurrence fréquentes	Carcinome muco-épidermoïde de grade intermédiaire
	Carcinome à cellules acineuses sans contingent dédifférencié avec Ki67>10 %
	Carcinome adénoïde kystique cribiforme et/ou trabéculaire

Métastases >10-15 %	Carcinome sébacé avec atypies discrètes à modérées
HAUT GRADE Métastases fréquentes	Carcinome muco-épidermoïde de haut grade
	Carcinome adénoïde kystique avec contingent massif > 30 %
	Adénocarcinome SAI de haut grade
	Carcinome canalaire salivaire
	Carcinome dédifférencié
	Carcinome sur adénome pléomorphe massivement invasif
	Carcinome à grandes cellules
	Carcinome à petites cellules
	Carcinome épidermoïde
	Carcinome sébacé avec atypies marquées
Adénocarcinome mucineux	

Il existe des lésions de pronostic incertain pour lesquelles les données de la littérature sont trop peu nombreuses et/ ou contradictoires pour pouvoir les classer formellement dans une des trois catégories précédentes. Ces diagnostics doivent impérativement faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire. Il s'agit notamment des adénocarcinomes cribriformes de la langue, des carcinomes myoépithéliaux, des carcinomes oncocytaires et des carcinomes lympho-épithéliaux [Barnes et al. 1994 ; Barnes et al. 2005 ; Brandwein et al. 2001 ; Castle et al. 1999 ; Fonseca et al. 1993 ; Ide et al. 2009 ; Lewis et al. 2001 ; Muller et al. 1996 ; Saveria et al. 2000 ; Slakova et al. 1994 ; Spiro 1997]

Recommandations : Quelle classification utiliser pour définir la stratégie thérapeutique ?

(cf. arbre 2 du SOR 2003)

Le stade clinique TNM AJCC/UICC reste le plus pratique et le plus adapté à la décision du protocole thérapeutique (accord professionnel). Les limites de l'utilisation de la classification TNM résident néanmoins dans le fait que le T est basé uniquement sur la taille alors que l'envahissement de proximité (nerf par exemple) est un élément important dans le traitement, ses séquelles et résultats.

La classification histologique regroupée en tumeurs malignes de bas grade, tumeurs malignes de haut grade, et tumeurs malignes de grade intermédiaire doit être utilisée (accord professionnel).

Les classifications complètes de l'OMS et de l'AFIP peuvent éventuellement ? être également utilisées.

5. Traitement

Le groupe REFCOR reconnaît la validité des recommandations SOR 2007-2008, qui sont présentées sous forme actualisée et simplifiée dans le document intitulé « texte des recommandations ».

5.1. Stade I (T1a-T2a N0 M0) de bas grade (cf arbre de décision 1, 2008)

Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer des glandes salivaires de stade I (T1a-T2a N0 M0) de bas grade

L'exérèse chirurgicale est le traitement de référence des stades I de bas grade. Elle doit être complète si la tumeur est localisée aux GSP et élargie si la tumeur est localisée aux GSA.

La chirurgie tumorale sans radiothérapie postopératoire est le traitement de référence si la résection macroscopiquement et microscopiquement complète est possible et en l'absence de ganglions envahis.

Une radiothérapie postopératoire tumorale et ganglionnaire doit venir compléter la chirurgie tumorale si la résection est macroscopiquement ou microscopiquement incomplète ou en présence de ganglions envahis. L'irradiation postopératoire peut être réalisée par photonthérapie de haute énergie ou par hadronthérapie. L'hadronthérapie sera préférée en cas de reliquat tumoral macroscopiquement volumineux.

En cas de lésions médianes, un curage ganglionnaire bilatéral peut être envisagé.

Aucune chimiothérapie ne doit être proposée.

5.2. Stade I (T1a-T2a N0 M0) de haut grade (cf arbre de décision 2, 2008)

Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer des glandes salivaires de stade I (T1a-T2a N0 M0) de haut grade

L'exérèse chirurgicale est le traitement de référence des stades I de haut grade. Elle doit être complète si la tumeur est localisée aux GSP et extracapsulaire s'il existe une capsule ou une pseudocapsule. L'exérèse devra être élargie si la tumeur est localisée aux GSA.

Une chirurgie élargie mutilante pourra être discutée si la tumeur est étendue aux éléments nobles (nerf VII, fosse infra temporale, mandibule, base du crâne).

Une radiothérapie postopératoire tumorale et ganglionnaire doit venir compléter la chirurgie tumorale si la résection est macroscopiquement ou microscopiquement incomplète ou en présence de ganglions envahis. L'irradiation postopératoire peut être réalisée par photonthérapie de haute énergie ou par hadronthérapie. L'hadronthérapie sera préférée en cas de reliquat tumoral macroscopiquement volumineux.

Un curage ganglionnaire (homolatéral ou bilatéral en cas de lésions médianes) peut être discuté.

Aucune chimiothérapie ne doit être proposée.

5.3. Stade II (T1b-T2b-T3a N0 M0) de bas grade (cf arbre de décision 3, 2008)

Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer des glandes salivaires de stade II (T1b-T2b-T3a N0 M0) de bas grade

L'exérèse chirurgicale est le traitement de référence des stades II de bas grade. Elle doit être complète si la tumeur est localisée aux GSP et élargie si la tumeur est localisée aux GSA. Une chirurgie élargie mutilante pourra être discutée si la tumeur est étendue aux éléments nobles (nerf VII, fosse infra temporale, mandibule, base du crâne).

La chirurgie tumorale sans radiothérapie postopératoire est le traitement de référence si la résection macroscopiquement et microscopiquement complète est possible et en l'absence de ganglions envahis.

Une radiothérapie postopératoire tumorale et ganglionnaire doit venir compléter la chirurgie tumorale si la résection est macroscopiquement ou microscopiquement incomplète ou en présence de ganglions envahis. L'irradiation postopératoire peut être réalisée par photonthérapie de haute énergie ou par hadronthérapie. L'hadronthérapie sera préférée en cas de reliquat tumoral macroscopiquement volumineux.

Un curage ganglionnaire (homolatéral ou bilatéral en cas de lésions médianes) peut être discuté. Un curage ganglionnaire cervical fonctionnel pourra également être discuté.

Aucune chimiothérapie ne doit être proposée.

5.4. Stade II (T1b-T2b-T3a N0 M0) de haut grade ou stade III (T3b-T4a N0 M0, tout T (sauf T4b) N1 M0) de bas grade (cf arbre de décision 4, 2008)

Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer des glandes salivaires de stade II (T1b-T2b-T3a N0 M0) de haut grade sans envahissement ganglionnaire de stade III (T3b-T4a N0 M0, tout T (sauf T4b) N1 M0) de bas grade sans envahissement ganglionnaire

La chirurgie tumorale ET ganglionnaire est le traitement de référence des stades II de haut grade et des stades III de bas grade. L'exérèse chirurgicale devra être complète si la tumeur est localisée aux GSP et élargie si la tumeur est localisée aux GSA. Une chirurgie élargie mutilante pourra être discutée si la tumeur est étendue aux éléments nobles (nerf VII, fosse infra temporale, mandibule, base du crâne).

Le curage ganglionnaire pourra être bilatéral (si lésions médianes) ou complet (conservateur ou non) et homolatéral à l'adénopathie cliniquement envahie en cas de lésion N1.

Une radiothérapie postopératoire tumorale et ganglionnaire devra compléter la chirurgie en cas de résection macroscopiquement ou microscopiquement incomplète ou en présence de ganglions envahis. Cette irradiation peut être réalisée par photonthérapie de haute énergie ou par hadronthérapie. L'hadronthérapie sera préférée en cas de reliquat tumoral macroscopiquement volumineux.

Une radiothérapie postopératoire (par photonthérapie uniquement) pourra également être discutée même en cas de résection macroscopiquement et microscopiquement complète et en l'absence de ganglions envahis.

- curage ganglionnaire (en option)

Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer des glandes salivaires de stade II (T1b-T2b-T3a N0 M0) de haut grade avec envahissement ganglionnaire de stade III (T3b-T4a N0 M0, tout T (sauf T4b) N1 M0) de bas grade avec envahissement ganglionnaire

Standards

- chirurgie tumorale et ganglionnaire suivie d'une radiothérapie postopératoire.
- pas de chimiothérapie.

Modalités de l'exérèse chirurgicale

Standards

- exérèse chirurgicale complète si tumeur localisée aux GSP
- exérèse chirurgicale élargie si tumeur localisée aux GSA.

Option

Chirurgie élargie mutilante si tumeur étendue aux éléments nobles (nerf VII, fosse infra temporale, mandibule, base du crâne).

Modalités du curage ganglionnaire

Standard

Il n'y a pas d'attitude Standard.

Options

- curage ganglionnaire bilatéral si lésions médianes.
- curage complet homolatéral conservateur.

Modalités de la radiothérapie postopératoire

Standard

Il n'y a pas d'attitude Standard.

Options

- en cas de résection macroscopiquement ou microscopiquement incomplète ou présence de ganglions envahis : photonthérapie de haute énergie ou hadronthérapie si reliquat tumoral macroscopiquement volumineux ;
- en cas de résection macroscopiquement et microscopiquement complète et absence de ganglions envahis : pas de hadronthérapie.

5.5. Stade III (T3b-T4a N0 M0, tout T (sauf T4b) N1 M0) de haut grade avec tumeur résécable
(cf arbre de décision 5, 2008)

Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer des glandes salivaires de stade III (T3b-T4a N0 M0, tout T (sauf T4b) N1 M0) de haut grade avec tumeur résécable

Standards (tumeur de stade T1-T2 N1) :

- Chirurgie tumorale et ganglionnaire suivie d'une radiothérapie postopératoire si tumeur de stade T1-T2 N1 ;
- Pas de standard pour les tumeurs de stades autres que T1-T2 N1.

Options (tumeur de stade autre que T1-T2 N1) :

- chirurgie

- hadronthérapie en première intention si, a priori, la chirurgie complète n'est pas envisageable.

Modalités de l'exérèse chirurgicale

Standard

Exérèse chirurgicale complète.

Option

Chirurgie élargie mutilante si tumeur étendue aux éléments nobles (nerf VII, fosse infra temporale, mandibule, base du crâne).

Modalités de la radiothérapie postopératoire

Standards

Photonthérapie de haute énergie.

Il n'y a pas d'attitude standard

Options

- en cas de résection macroscopiquement ou microscopiquement incomplète ou présence de ganglions envahis : photonthérapie de haute énergie ou hadronthérapie si reliquat tumoral macroscopiquement volumineux ;
- en cas de résection macroscopiquement et microscopiquement complète et absence de ganglions envahis : pas de hadronthérapie.

5.6. Stade IV non métastatique (cf arbre de décision 6, 2008)

Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer des glandes salivaires de stade IV non métastatique (tout T N2-N3 M0) avec tumeur facilement résécable (T1-T2)

Standards

Chirurgie tumorale et ganglionnaire suivie d'une radiothérapie postopératoire (au moins des ganglions).

Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer des glandes salivaires de stade IV non métastatique (tout T N2-N3 M0) avec tumeur non facilement résécable

Standard

Il n'y a pas d'attitude Standard.

Options

- chirurgie élargie mutilante suivie d'une radiothérapie postopératoire
- hadronthérapie exclusive si réalisable
- photonthérapie de haute énergie en technique conformationnelle 3D lorsque la hadronthérapie exclusive n'est pas réalisable.

Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer des glandes salivaires de stade IV non métastatique (T4b tout N tout grade) avec tumeur résécable

Standards

- chirurgie tumorale suivie d'une radiothérapie postopératoire
- adronthérapie en première intention si, a priori, la chirurgie complète n'est pas envisageable

- photonthérapie de haute énergie en technique conformationnelle 3D lorsque la hadronthérapie exclusive n'est pas réalisable.

Option

Curage ganglionnaire.

Modalités de l'exérèse chirurgicale

Standard

Il n'y a pas d'attitude standard.

Option

Chirurgie élargie mutilante si tumeur étendue aux éléments nobles (nerf VII, fosse infra temporale, mandibule, base du crâne).

Modalités du curage ganglionnaire

Standard

Il n'y a pas d'attitude Standard.

Option

Curage ganglionnaire homolatéral.

Modalités de la radiothérapie postopératoire

Standard

Il n'y a pas de Standard.

Options

- en cas de résection macroscopiquement ou microscopiquement incomplète ou présence de ganglions envahis : photonthérapie de haute énergie ou hadronthérapie si reliquat tumoral macroscopiquement volumineux;
- en cas de résection macroscopiquement et microscopiquement complète et absence de ganglions envahis : pas de hadronthérapie.

5.7. Stade IV métastatique avec métastases pulmonaires (cf arbre de décision 7, 2008)

Prise en charge thérapeutique du patient atteint d'un cancer des glandes salivaires de stade IV métastatique avec métastases pulmonaires résécables

Prise en charge de la tumeur primitive

Se reporter aux Standards et Options concernant le stade IV non métastatique (du SOR 2008)

Prise en charge des métastases pulmonaires

Standard

Il n'y a pas d'attitude Standard.

Options

- chirurgie tumorale et ganglionnaire
- chirurgie suivie d'une hadronthérapie si reliquat tumoral macroscopiquement volumineux
- traitements palliatifs.

Prise en charge thérapeutique du patient atteint d'un cancer des glandes salivaires de stade IV métastatique avec métastases pulmonaires non résécables

Prise en charge de la tumeur primitive et des métastases pulmonaires

Standard

Traitements palliatifs.

Options

- radiothérapie
- chirurgie de réduction tumorale
- chimiothérapie si tumeur de haut grade.

**5.8. Patient non opérable (cf arbre de décision 8) /
tumeur non résécable (cf arbre de décision 9, 2008)**

Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'une tumeur non résécable des glandes salivaires

Standard

Il n'y a pas d'attitude Standard.

Options

- chirurgie de réduction tumorale suivie d'une radiothérapie postopératoire aux photons de haute énergie
- hadronthérapie exclusive
- photonthérapie de haute énergie en technique conformationnelle 3D lorsque la hadronthérapie exclusive n'est pas réalisable
- chimiothérapie si tumeur de haut grade.

Prise en charge thérapeutique d'un patient non opérable atteint d'un cancer des glandes salivaires

Standard

Il n'y a pas d'attitude Standard.

Options

- traitements palliatifs
- radiothérapie avec deux modalités (Options) :
 - hadronthérapie exclusive si réalisable
 - photonthérapie de haute énergie en technique conformationnelle 3D dans les autres cas.

**5.9. Patient en récurrence locorégionale
(cf arbre de décision 10, 2008)**

Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer des glandes salivaires en récurrence locorégionale opérable après chirurgie seule

Une reprise chirurgicale suivie d'une radiothérapie postopératoire ou une neutronthérapie exclusive (si la chirurgie est refusée ou refusée) peuvent être envisagés.

Un curage ganglionnaire uni ou bilatéral peut être discuté en cas de récurrence ganglionnaire.

Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer des glandes salivaires en récurrence locorégionale opérable après traitement autre que chirurgie seule (radiothérapie exclusive ou chirurgie suivie d'une irradiation)

La reprise chirurgicale est le traitement de référence en cas de récurrence locorégionale après un traitement par radiothérapie exclusive ou chirurgie suivie de radiothérapie.

Si la chirurgie est refusée ou refusée par le patient, plusieurs options thérapeutiques peuvent être discutées :

- un curage uni ou bilatéral si récurrence ganglionnaire
- une radiothérapie à dose limitée par l'irradiation antérieure. Trois modalités peuvent s'envisager pour cette radiothérapie : une irradiation par hadronthérapie, une ré-irradiation à base de photons ou une ré-irradiation à base d'électrons
- une chimiothérapie si tumeur de haut grade.

La reprise chirurgicale reste néanmoins le traitement de référence pour ces patients. Il est donc essentiel de tenter de convaincre le patient d'accepter cette reprise chirurgicale s'il n'y a pas d'indication d'inopérabilité.

Prise en charge thérapeutique d'un patient non opérable atteint d'un cancer des glandes salivaires en récurrence locorégionale

Dans le cas d'un patient non opérable en récurrence locorégionale, 3 options thérapeutiques peuvent être discutées :

- une radiothérapie aux photons associée à une hyperthermie localisée
- une hadronthérapie exclusive
- une chimiothérapie si tumeur de haut grade.

Annexes

Tableau 1

Classification de l'ensemble des tumeurs des glandes salivaires selon l'organisation mondiale de la santé (2005) [Barnes et al. 2005].

<u>Tumeurs épithéliales malignes</u>
Carcinome à cellules acineuses
Carcinome mucoépidermoïde
Carcinome adénoïde kystique
Adénocarcinome polymorphe de bas grade
Carcinome épithélial myoépithélial
Carcinome à cellules claires SAI
Adénocarcinome à cellules basales
Carcinome sébacé
Lymphadénocarcinome sébacé
Cystadénocarcinome
Cystadénocarcinome cribiforme de bas grade
Adénocarcinome mucineux
Carcinome oncocytaire
Carcinome canalaire salivaire
Adénocarcinome SAI
Carcinome myoépithélial
Carcinome ex-adénome pléomorphe
Carcinosarcome
Adénome pléomorphe métastasiant
Carcinome épidermoïde
Carcinome à petites cellules
Carcinome à grandes cellules
Carcinome lymphoépithélial
Sialoblastome
<u>Tumeurs épithéliales bénignes</u>
Adénome pléomorphe
Myoépithéliome
Adénome à cellules basales
Tumeur de Warthin
Oncocytome
Adénome canaliculaire
Adénome sébacé
Lymphadénome sébacé ou non
Papillome canalaire
Papillome canalaire inversé
Papillome intracanalair
Sialadénome papillifère
Cystadénome
<u>Tumeurs des tissus mous</u>
Hémangiome
<u>Tumeurs hématologiques</u>
Lymphome de Hodgkin
Lymphome B diffus à grandes cellules
Lymphome B extraganglionnaire de la zone marginale
<u>Tumeurs secondaires</u>

Références bibliographiques

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

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

Al Khafaji BM, Nestok BR, Katz RL. Fine-needle aspiration of 154 parotid masses with histologic correlation: ten-year experience at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer* 1998;84(3):153-9.

Alibek S, Zenk J, Bozzato A, Lell M, Grunewald M, Anders K, Rabe C, Iro H, Bautz W, Gress H. The value of dynamic MRI studies in parotid tumors. *Acad Radiol.* 2007;14:701-10.

Badoual C, Rousseau A, Heudes D, et al. Evaluation of frozen section diagnosis in 721 parotid gland lesions. *Histopathology* 2006 ;49:538-40.

Baglin AC, Wassef M. Cytoponction des glandes salivaires : le pour et le contre. *Ann Pathol.* 2007;27:1S78-80.

Barnes L, Ellis GL, Auclair PL. Atlas of tumor pathology. Third series, fascicle 17. Tumors of the salivary glands. Washington: Armed forces institute of pathology, 1996.

Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press, 2005.

Barnes L, Rao U, Krause J, Contis L et al. Salivary duct carcinoma. A clinicopathologic and DNA analysis of 13 cases with review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:64-73.

Batsakis JG, Luna MA, el Naggar A. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: III. Adenoid cystic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990;99(12):1007-9.

Batsakis JG, Luna MA, el Naggar AK. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: II. Acinic cell carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990;99(11):929-33.

Batsakis JG, Luna MA. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: I. Mucoepidermoid carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990;99(10Pt1):835-8.

Batsakis JG, Regezi JA, Luna MA, el Naggar A. Histogenesis of salivary gland neoplasms: a postulate with prognostic implications. *J Laryngol Otol.* 1989;103(10):939-44.

BCCA, BC Cancer agency. Head and neck - salivary gland tumour [online]. 2002. Available: URL: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/HeadnNeck/SalivaryGlandTumour.htm>.

Behboudi A, Enlund F, Winnes M, et al. Molecular classification of mucoepidermoid carcinomas-prognostic significance of the MECT1-MAML2 fusion oncogene. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45:470-81.

Borthne A, Kjellevoid K, Kaalhus O, Vermund H. Salivary gland malignant neoplasms: treatment and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12(5):747-54.

Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C et al. Standards, Options et Recommandations 2002 pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG en cancérologie (rapport intégral). *Bull Cancer* 2003;90(numéro spécial):S1-S112.

Brandwein M, Ivanov K et al. Mucoepidermoide carcinoma: A clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:835-45.

Bruneton JN, Mourou MY. Ultrasound in salivary gland disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1993;55(5):284-9.

Calearo C, Pastore A, Storchi OF, Polli G. Parotid gland carcinoma: analysis of prognostic factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107(11Pt1):969-73.

Castle JT, Thompson LD, Frommelt RA, Wening BM, Kessler HP. Polymorphous low-grade adenocarcinoma. A clinicopathologic study of 164 cases. *Cancer* 1999;86:207-19.

Chan MK, McGuire LJ, King W, Li AK, Lee JC. Cytodiagnosis of 112 salivary gland lesions. Correlation with histologic and frozen section diagnosis. *Acta Cytol*. 1992;36(3):353-63.

Chang EZ, Lee WC. Surgical treatment of salivary gland tumors. *J Oral Maxillofac Surg*. 1989;47(6):555-8.

Cohen MB, Fisher PE, Holly EA, Ljung BM, Lowhagen T, Bottles K. Fine needle aspiration biopsy diagnosis of mucoepidermoid carcinoma. Statistical analysis. *Acta Cytol*. 1990;34(1):43-9.

Cristallini EG, Ascani S, Farabi R, Liberati F, Maccio T, Peciarolo A et al. Fine needle aspiration biopsy of salivary gland, 1985-1995. *Acta Cytol*. 1997;41(5):1421-5.

de CARVALHO, Soares JM, Rapoport A, de Andrade Sobrinho J, Fava C, Walder F, Menezes MB, Coelho Negri SL. Perioperative frozen section examination in parotid gland tumors. *Sao Paulo Medical Journal* 1999;117(6):233-7.

de Ru JA, van Leeuwen MS, van Benthem PP, Velthuis BK, Sie-Go DM, Hordijk GJ. Magnetic resonance imaging and ultrasound add anything to the preoperative workup of parotid gland tumors? *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:945-52.

Douglas JG, Lee S, Laramore GE, Austin-Seymour M, Koh W, Griffin TW. Neutron radiotherapy for the treatment of locally advanced major salivary gland tumors. *Head & Neck* 1999;21(3):255-63.

Eida S, Sumi M, Sakihama N, Takahashi H, Nakamura T. Apparent diffusion coefficient mapping of salivary gland tumors: prediction of the benignancy and malignancy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:116-21.

el Naggat AK, Batsakis JG, Luna MA, McLemore D, Byers RM. DNA flow cytometry of acinic cell carcinomas of major salivary glands. *J Laryngol Otol*. 1990;104(5):410-6.

Ellis GL, Auclair PL. Tumor of salivary glands. *Armed Forces Institute of Pathology ed*. 1996.

Fervers B, Bonichon F, Demard F, Heron JF, Mathoulin S, Philip T et al. Methodologie de développement des standards, options et recommandations diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie. [Methodology of the development of diagnostic and therapeutic standards, options and recommendations in oncology]. *Bull Cancer* 1995;82(10):761-7.

Fervers B, Hardy J, Blanc-Vincent MP, Theobald S, Bataillard A, Farsi F, et al. SOR: project methodology. *Br J Cancer* 2001;84(Suppl 2):8-16.

Filopoulos E, Angeli S, Daskalopoulou D, Kelessis N, Vassilopoulos P. Pre-operative evaluation of parotid tumours by fine needle biopsy. *Eur J Surg Oncol*. 1998; 24(3):180-3.

Fitzpatrick PJ, Theriault C. Malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986;12(10):1743-7.

Fonseca I, Soares J. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary glands. A study of 22 cases. *Virch Arch A Pathol Anat*. 1993;422(5):389-96.

Franchi A, Gallo O, Bocciolini C, Franchi L, Paglierani M, Santucci. Reduced E-cadherin expression correlates with unfavorable prognosis in adenoid cystic carcinoma of salivary glands of the oral cavity. *Am J Clin Pathol*. 1999;111(1):43-50.

Frankenthaler RA, Luna MA, Lee SS, Ang KK, Byers RM, Guillaumondegui OM, et al. Prognostic variables in parotid gland cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(11):1251-6.

Freier K, Flechtenmacher C, Walch A, et al. Differential KIT expression in histological subtypes of adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary gland. *Oral Oncol*. 2005;41:934-9.

Freling NJ. Bildgebung von Speicheldrüsen. CT und MRT. [Imaging of the salivary glands. CT and MRI]. *Radiologe* 1994;34(5):264-72.

Goode RK, Auclair PL, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer* 1998;82(7):1217-24.

Griffin TW, Pajak TF, Laramore GE, Duncan W, Richter MP, Hendrickson FR et al. Neutron vs photon irradiation of inoperable salivary gland tumors: results of an RTOG-MRC Cooperative Randomized Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15(5):1085-90.

Griffin TW. Optimal treatment for salivary gland tumors [Comment on: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Aug;21(3):569-76]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(3):857-8.

Gritzmann N. Sonography of the salivary glands. *Am J Roentgenol.* 1989;153(1):161-6.

Guzzo M, Di Palma S, Grandi C, Molinari R. Salivary duct carcinoma: clinical characteristics and treatment strategies. *Head & Neck* 1997;19(2):126-33.

Habermann CR, Gossrau P, Graessner J, Arndt C, Cramer MC, Reitmeier F, Jaehne M, Adam G. Diffusion-weighted echo-planar MRI: a valuable tool for differentiating primary parotid gland tumors? *Rofo.* 2005 Jul;177(7):940-5.

Halimi P, Gardner M, Petit F. Tumors of the salivary glands. *Cancer Radiother.* 2005 Jun;9(4):251-60.

Hamper K, Lazar F, Dietel M, Caselitz J, Berger J, Arps H et al. Prognostic factors for adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a retrospective evaluation of 96 cases. *J Oral Pathol Med.* 1990;19(3):101-7.

Hisatomi M, Asaumi J, Yanagi Y, Unetsubo T, Maki Y, Murakami J, Matsuzaki H, Honda Y, Konouchi H. Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced MRI in the salivary gland tumors. *Oral Oncol.* 2007;43:940-7.

Hosokawa Y, Shirato H, Kagei K, Hashimoto S, Nishioka T, Tei K et al. Role of radiotherapy for mucoepidermoid carcinoma of salivary gland. *Oral Oncol.* 1999;35(1):105-11.

Huang M, Ma D, Sun K, Yu G, Guo C, Gao F. Factors influencing survival rate in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1997;26(6):435-9.

Ide F, Mishima K, Tanaka A, Saito I, Kusama K. Mucoinous adenocarcinoma of minor salivary glands: a high grade malignancy prone to lymph node metastasis. *Virchows Arch.* 2009;454(1):55-60.

Jan IS, Chung PF, Weng MH, Huang MS, Lee YT, Cheng TY, Ro JY, Kuo SH. Analysis of fine-needle aspiration cytology of the salivary gland. *J Formos Med Assoc.* 2008;107(5):364-70.

Johns ME, Goldsmith MM. Incidence, diagnosis, and classification of salivary gland tumors. Part 1. *Oncology (Williston Park)* 1989;3(2):47-56.

Kapadia SB, Dusenbery D, Dekker A. Fine needle aspiration of pleomorphic adenoma and adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin. *Acta Cytol.* 1997;41(2):487-92.

Karja VJ, Syrjanen KJ, Kurvinen AK, Syrjanen SM. Expression and mutations of p53 in salivary gland tumours. *J Oral Pathol Med.* 1997;26(5):217-23.

Katz P. Intérêt de l'échographie en pathologie salivaire. [Value of echography in salivary pathology]. *J Radiol.* 1991;72(5):271-7.

Keyes JWJ, Harkness BA, Greven KM, Williams DW, Watson NE, Jr., McGuirt WF. Salivary gland tumors: pretherapy evaluation with PET. *Radiology* 1994;192(1):99-102.

Kim KH, Sung MW, Yun JB, Han MH, Baek CH, Chu KC et al. The significance of CT scan or MRI in the evaluation of salivary gland tumors. *Auris Nasus Larynx* 1998;25(4):397-402.

Kraft M, Lang F, Mihaescu A, Wolfensberger M. Evaluation of clinician-operated sonography and fine-needle aspiration in the assessment of salivary gland tumours. *Clin Otolaryngol.* 2008 Feb;33(1):18-24.

- Larsson SG. Comparison of methods of imaging the salivary glands. *Curr Opin Radiol.* 1991;3(1):76-83.
- Laskawi R, Rodel R, Zirk A, Arglebe C. Retrospective analysis of 35 patients with acinic cell carcinoma of the parotid gland. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56(4):440-3.
- Layfield LJ, Gopez E, Hirschowitz S. Cost efficiency analysis for fine-needle aspiration in the workup of parotid and submandibular gland nodules. *Diagn Cytopathol.* 2006;34:734-8.
- Levitt SH, McHugh RB, Gomez-Marin O, Hyams VJ, Soule EH, Strong EW et al. Clinical staging system for cancer of the salivary gland: a retrospective study. *Cancer* 1981;47(11):2712-24.
- Lewis J, Olsen K, Sebo T. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases. *Human Pathol.* 2001;32:596-604.
- Liu T, Zhu E, Wang L, Okada T, Yamaguchi A, Okada N. Abnormal expression of Rb pathway-related proteins in salivary gland acinic cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2005;36:962-70.
- Lopes MA, Santos GC, Kowalski LP. Multivariate survival analysis of 128 cases of oral cavity minor salivary gland carcinomas. *Head & Neck* 1998;20(8):699-706.
- Morgan DW, Crocker J, Watts A, Shenoj PM. Salivary gland tumours studied by means of the AgNOR technique. *Histopathology* 1988;13(5):553-9.
- Mukunyadzi P, Bardales RH, Palmer HE, Stanley MW. Tissue effects of salivary gland fine-needle aspiration. Does this procedure preclude accurate histologic diagnosis? *Am J Clin Pathol.* 2000 Nov;114(5):741-5.
- Muller S, Barnes L. Basal cell adenocarcinoma of the salivary. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer* 1996 78:2471-7.
- Myers EN, Suen JY. Saunders WB, ed. *Cancer of the head and neck.* Third edition ed. Philadelphia: 1996.
- Nagel H, Hotze HJ, Laskawi R, Chilla R, Droese M. Cytologic diagnosis of adenoid cystic carcinoma of salivary glands. *Diagn Cytopathol.* 1999;20(6):358-66.
- Nagel H, Laskawi R, Buter JJ, Schroder M, Chilla R, Droese M. Cytologic diagnosis of acinic-cell carcinoma of salivary glands. *Diagn Cytopathol.* 1997;16(5):402-12.
- NCCN, National Comprehensive Cancer Network. *Head and Neck Cancers. Practice guidelines in oncology v1.2001* [online]. 2001. Available: URL: http://www.nccn.org/physician_gls/index.html.
- NIH, National Institutes of Health. Consensus conference. Magnetic resonance imaging. *JAMA* 1988;259(14):2132-8.
- Nordgard S, Franzen G, Boysen M, Halvorsen TB. Ki-67 as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma assessed with the monoclonal antibody MIB1 in paraffin sections. *Laryngoscope* 1997;107(4):531-6.
- North CA, Lee DJ, Piantadosi S, Zahurak M, Johns ME. Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;18(6):1319-26.
- Okamura T, Kawabe J, Koyama K, Ochi H, Yamada R, Sakamoto H et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of parotid mass lesions. *Acta Oto-Laryngologica* 1998;538(Supplement):209-13.
- Plambeck K, Friedrich RE, Bahlo M, Bartel-Friedrich S, Klapdor R. TNM staging, histopathological grading, and tumor-associated antigens in patients with a history of mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Anticancer Res.* 1999;19(4A):2397-2404.
- Potter R, Naszaly A, Hemprich A, Haverkamp U, Al Dandashi C, Hover KH et al. Neutron radiotherapy in adenoidcystic carcinoma: preliminary experience at the Munster neutron facility. *Strahlenther Onkol.* 1990;166(1):78-85.

Renehan AG, Gleave EN, Slevin NJ, McGurk M. Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. *Br J Cancer* 1999;80(8):1296-300.

Rinast E, Gmelin E, Hollands-Thorn B. Digital subtraction sialography, conventional sialography, high- resolution ultrasonography and computed tomography in the diagnosis of salivary gland diseases. *Eur J Radiol.* 1989;9(4):224-30.

Santucci M, Bondi R. New prognostic criterion in adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin. *Am J Clin Pathol.* 1989;91(2):132-6.

Sartoretti-Schefer S, Sartoretti C, Wichmann W, Valavanis A. Anatomie und Pathologie der Glandula parotis. Korrelation mit der Magnetresonanztomographie (MRT). [Anatomy and pathology of the parotid gland. Correlation with magnetic resonance tomography]. *Radiologe.* 1995;35(11):848-65.

Savera AT, Sloman A, Huvos AG, Klimstra DS. Myoepithelial carcinoma of the salivary glands. A clinicopathologic study of 25 patients. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:761-74.

Schratter M, Steiner E, Imhof H. [Conventional roentgen diagnosis of the salivary glands. Still of clinical value or "traditional care"-]. *Radiologe.* 1994 May;34(5):248-53.

Seifert G, Brocheriou C, Cardesa A, Eveson JW. WHO International Histological Classification of Tumours. Tentative Histological Classification of Salivary Gland Tumours. *Pathol Res Pract.* 1990;186(5):555-81.

Seifert G, Sobin LH. The World Health Organization's Histological Classification of Salivary Gland Tumors. A commentary on the second edition. *Cancer* 1992;70(2):379-85.

Simpson RH. Classification of salivary gland tumours--a brief histopathological review. *Histol Histopathol.* 1995;10(3):737-46.

Simpson RH. Classification of tumours of the salivary glands. *Histopathology* 1994;24(2):187-91.

Slakova A, Leivo I et al. Cell proliferation correlates with prognosis in acinic cell carcinomas of salivary gland origin. Immunohistochemical study of 30 cases using MIB 1 antibody in formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol.* 1994;173:13-21.

Spiro RH, Armstrong J, Harrison L, Geller NL, Lin SY, Strong EW. Carcinoma of major salivary glands. Recent trends. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115(3):316-21.

Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Cancer of the parotid gland. A clinicopathologic study of 288 primary cases. *Am J Surg.* 1975;130(4):452-9.

Spiro RH, Thaler HT, Hicks WF, Kher UA, Huvos AH, Strong EW. The importance of clinical staging of minor salivary gland carcinoma. *Am J Surg.* 1991;162(4):330-6.

Spiro RH. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg.* 1997;174(5):495-8.

Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg.* 1986;8(3):177-84.

Spitz MR, Batsakis JG. Major salivary gland carcinoma. Descriptive epidemiology and survival of 498 patients. *Arch Otolaryngol.* 1984;110(1):45-9.

Spitz MR, Fueger JJ, Goepfert H, Newell GR. Salivary gland cancer. A case-control investigation of risk factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116(10):1163-6.

Steiner E. Speicheldrusensonographie. [Ultrasound imaging of the salivary glands]. *Radiologe* 1994;34(5):254-63.

Stern SJ, Suen JY. Salivary gland tumors. *Curr Opin Oncol.* 1993;5(3):518-25 .

Stewart FW, Foote FW, Becker WF. Muco-epidermoid tumors of salivary glands. *Ann Surg.* 1945;122(5):820-44.

Suzuki M, Ichimiya I, Matsushita F, Mogi G. Histological features and prognosis of patients with mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. *J Laryngol Otol.* 1998;112(10):944-7.

Tabor EK, Curtin HD. MR of the salivary glands. *Radiol Clin North Am.* 1989;27(2):379-92.

Tew S, Poole AG, Philips J. Fine-needle aspiration biopsy of parotid lesions: comparison with frozen section. *Aust N Z J Surg.* 1997;67(7):438-41.

Theriault C, Fitzpatrick PJ. Malignant parotid tumors. Prognostic factors and optimum treatment. *Am J Clin Oncol.* 1986;9(6):510-6.

Vander Poorten VL, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB, Keus RB, Hart AA. Stage as major long term outcome predictor in minor salivary gland carcinoma. *Cancer* 2000;89(6):1195-204.

Vander Poorten VL, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB, Loftus-Coll BM, Keus et al. Prognostic factors for long term results of the treatment of patients with malignant submandibular gland tumors. *Cancer* 1999;85(10):2255-64.

Vander Poorten VL, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB, Loftus-Coll BM, Keus et al. The development of a prognostic score for patients with parotid carcinoma. *Cancer* 1999;85(9):2057-67. (A)

Weber AL. Imaging of the salivary glands. *Curr Opin Radiol.* 1992;4(1):117-22.

Xie X, Nordgard S, Halvorsen TB, Franzen G, Boysen M. Prognostic significance of nucleolar organizer regions in adenoid cystic carcinomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123(6):615-20.

Yabuuchi H, Fukuya T, Tajima T, Hachitanda Y, Tomita K, Koga M. Salivary gland tumors: diagnostic value of gadolinium-enhanced dynamic MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology.* 2003;226:345-54.

Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Setoguchi T, Okafuji T, Soeda H, Sakai S, Hatakenaka M, Nakashima T, Oda Y, Honda H. Parotid gland tumors: can addition of diffusion-weighted MR imaging to dynamic contrast-enhanced MR imaging improve diagnostic accuracy in characterization? *Radiology.* 2008 Dec;249(3):909-16.

Yerli H, Agildere AM, Aydin E, Geyik E, Haberal N, Kaskati T, Oguz D, Ozluoglu LN. Value of apparent diffusion coefficient calculation in the differential diagnosis of parotid gland tumors. *Acta Radiol.* 2007 Nov;48(9):980-7.

Young JA. Fine needle aspiration cytology of salivary glands. *Ear Nose Throat J.* 1989;68(2):120-9.