

Traitement du primitif chez les patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures métastatique d'emblée

Local Treatment in Patients Presenting with Stage IVc Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

P Gorphe [1], F Nguyen [2], N Basté [1]

1. Département de Cancérologie Cervico-Faciale - Institut Gustave Roussy - Université Paris-Saclay - Villejuif.
2. Département de Radiothérapie - Institut Gustave Roussy - Université Paris-Saclay - Villejuif, France.

Résumé

Le carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures métastatique d'emblée est une présentation rare, qui concerne 4,7 % des patients au diagnostic initial dans notre expérience. Le traitement de ces patients pose d'une part la question du traitement systémique de référence, d'autre part de la place du traitement de la lésion primitive. Il existe de multiples arguments rationnels oncologiques, qu'ils soient théoriques biologiques ou empiriques, à traiter la lésion primitive de façon agressive chez ces patients. Dans l'expérience de l'Institut Gustave Roussy, dans 17 % des cas, le traitement proposé a été curatif d'emblée, associant un traitement agressif locorégional et métastatique. La médiane de survie globale est constatée à 39 mois, avec un taux de survie à 1 an de 68 %, et à 5 ans de 40,7 %. Un traitement systémique a été proposé d'emblée dans 70 % des cas, dont 37 % d'entre eux ont pu compléter un traitement curatif locorégional devant une réponse métastatique complète ; soit 26 % des patients métastatiques d'emblée. Chez les patients présentant une réponse complète au niveau métastatique versus les non répondeurs, la médiane de survie globale est alors de 17 mois versus 7 mois. La survie globale à 1 an est de 68,3 % versus 40,3 %, la survie globale à 5 ans de 15,8 % versus 3,6 %. La situation la plus défavorable concerne 13 % des patients métastatiques d'emblée, celle où l'état général du patient et ses comorbidités ne permettaient pas de proposer un traitement oncologique, les patients étant orientés d'emblée vers des soins de support. La médiane de survie globale était de 2 mois, avec un taux de survie à 1 an de 23 %, et aucune survie à 5 ans. En conclusion, ce sont donc au total 43 % des patients diagnostiqués métastatiques d'emblée qui ont pu bénéficier d'un traitement agressif « curatif » locorégional. Avec l'amélioration des résultats des traitements systémiques, l'essor des traitements d'immunothérapie, et l'allongement de la durée de survie des patients, la préservation de la qualité de vie est un critère majeur à prendre en compte dans la décision thérapeutique.

Mots clés

- ◆ Carcinome épidermoïde
- ◆ Voies aéro-digestives supérieures
- ◆ ORL
- ◆ Métastase
- ◆ Stade IVc
- ◆ Chirurgie
- ◆ Radiothérapie
- ◆ Chimiothérapie

Abstract

Head and neck squamous cell carcinoma patient presenting with distant metastasis stage IVc is rare, concerning 4.7% of patients in our experience. There are many questions unsolved regarding standard systemic treatment administration, as well as the feasibility and benefit of local treatment. However, there is a strong rationale, in terms of tumor biology and empirical treatments, to treat the primary tumor in a curative setting. In the Institute Gustave Roussy experience, upfront curative treatment has been possible to be administered in 17% of patients. Median overall survival was 39 months, with 1-year and 5-year overall survival rates of 68% and 40.7%, respectively. In 70% of patients, no upfront curative treatment was feasible, thus a systemic therapy was initiated. 37% of these patients, so 26% of stage IVc patients, had a complete response to chemotherapy first, and could undergo a subsequent curative locoregional treatment. Median survival was 17 months for complete responders and 7 months for others, with 1-year and 5-year overall survival rates of 68.3% vs. 40.3% and 15.8 vs. 3.6%, respectively. 13% of stage IVc patients could not receive any oncological treatment and followed best supportive care. Median overall survival was 2 months, with 1-year and 5-year overall survival rates of 23% and 0%. In conclusion, 43% of stage IVc patients could receive a locoregional treatment in a curative intent. With the improvement of systemic therapy results, the development of immunotherapy treatments, and increased survival of patients with metastatic disease, preservation of quality of life should be considered a major criterion for treatment decision-making.

Keywords

- ◆ Squamous cell carcinoma
- ◆ Head and neck cancer
- ◆ Local treatment
- ◆ Stage IVc
- ◆ Metastasis
- ◆ Surgery
- ◆ Radiotherapy
- ◆ Chemotherapy

Correspondance

*Philippe Gorphe, Chef de service de chirurgie ORL et Cervico-Faciale - Département de Cancérologie Cervico-Faciale - Hôpital Gustave Roussy - 114, rue Édouard Vaillant 94805 Villejuif
E-mail : Philippe.GORPHE@gustaveroussy.fr*

Introduction : Les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) regroupent les cancers de la cavité buccale, des cavités nasosinusiennes, du rhinopharynx, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, et du larynx. Ils concernent entre 13000 et 16000 nouveaux patients par an en France selon la méthode statistique et l'intégration ou non des cancers des lèvres et les cancers des cavités nasosinusiennes. Dans près de 90 % (88,2 % dans l'expérience de l'Institut Gustave Roussy sur les 20 dernières années), l'histologie montre un carcinome épidermoïde, donc d'origine épithéliale muqueuse, avec des variations de fréquence selon la localisation : le carcinome épidermoïde représente près de 95 % des cancers de l'hypopharynx, de l'oropharynx ou du larynx, 92 % des cancers de la cavité buccale, mais 38 % des cancers des cavités nasosinusiennes et 19 % des cancers du nasopharynx (expérience IGR). L'étiopathogénie est liée avant tout à l'intoxication tabagique et/ou alcoolique, avec néanmoins une épidémiologie croissante récemment des papillomavirus oncogènes qui concernent 75 % des cancers de l'oropharynx dans les pays anglosaxons tels que les USA, le Nord de l'Europe ou l'Angleterre (1). Le carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (CEVADS) est une maladie avant tout locorégionale. Dans 60 % des cas la lésion primitive est localement avancée au diagnostic, et elle s'accompagne d'un taux d'envahissement ganglionnaire cervical clinique et radiologique au diagnostic de 50 % en moyenne (51,2 % à l'IGR). La localisation sur les voies aéro-digestives supérieures, à l'interface entre les fonctions essentielles de communication, d'alimentation, de respiration, et de représentation sociale, font que les circonstances de découverte sont liées aux symptômes locorégionaux : dysphagie, dyspnée, dysphonie, douleurs, tuméfaction cervicale, amaigrissement. Le traitement curatif est locorégional. Il repose historiquement sur une association de chirurgie carcinologique de la lésion primitive et des aires ganglionnaires, avec une radiothérapie postopératoire adjuvante éventuellement potentialisée par du cisplatine concomitant. Une alternative dans les localisations oropharyngées, hypopharyngées et laryngées, en absence de facteurs péjoratifs notamment la lyse osseuse ou cartilagineuse, est une radiothérapie exclusive ou une radiochimiothérapie concomitante d'emblée, à forte dose (70 Grays), potentialisée par un traitement médical, principalement une chimiothérapie (cisplatine concomitant à hautes doses), ou en seconde option un anticorps monoclonal antiEGFR (cetuximab). Le traitement curatif locorégional, du fait de la localisation tumorale sur les VADS, est associé le plus souvent à une lourde toxicité aiguë et une morbidité importante, faisant de la toxicité du traitement un argument décisionnel majeur dans les choix et stratégies de traitement aussi bien pour le patient que pour le praticien. Dans 50 % des cas en moyenne la maladie récidive : la récidive est locorégionale dans 75 % des cas, et métastatique dans 25 % (2). Lorsque la récidive est locorégionale, elle est accessible à une chirurgie de rattrapage dans un cas sur deux. Dans un nombre variable mais très limité de récidives locales non opérables, une réirradiation peut être proposée en première intention. Dans de rares cas de récidives oligométastatiques, notamment pulmonaires, la maladie est accessible à un traitement localisé (lobectomie pulmonaire chirurgicale pour métastase unique, radiofréquence, radiothérapie stéréotaxique) (3,4) mais le plus souvent la récidive métastatique est annonciatrice d'une maladie en cours de dissémination et non accessible à un traitement curatif (5). Les récidives locorégionales non résécables (et non réirradiables) et les récidives métastatiques constituent donc le groupe de patients récurrents/ métastatiques (R/M), pour lesquels le traitement est considéré à visée palliatif et dont le standard est un traitement systémique si l'état général du patient le permet. L'apparition de métastases dans le carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures est donc le plus souvent un événement de l'histoire du cancer, et non une présentation initiale. Cette évolution ou récidive métastatique peut se faire avec, ou le plus souvent sans, récidive locorégionale. Elle est statistiquement liée aux stades T et N initiaux, au site primitif, et au tabagisme. Le standard de traitement systémique aujourd'hui est un schéma à base de sels de platine et 5-fluorouracile en association à du cetuximab, d'après les données publiées en 2008 dans l'étude EXTREME (6). Le pronostic est limité avec une médiane de survie globale de 10,1 mois. Ce groupe R/M est aujourd'hui la cible principale et le bras comparateur des essais industriels d'actualité dans les CEVADS, notamment dans les essais d'immunothérapies.

Le CEVADS métastatique d'emblée est une présentation rare, qui concerne 4,7 % des patients au diagnostic initial dans l'expérience globale de l'IGR, et entre 2 et 17 % dans la littérature (7-11). Le Docteur Bousquet de l'Institut National du Cancer nous a présenté lors de la séance de l'Académie Nationale de Chirurgie du 21 mars 2018 un état des lieux des différentes localisations néoplasiques en France, avec un taux rapporté de 6 % de patients métastatiques d'emblée en 2015 en cancérologie ORL. Il y a bien entendu des différences en fonction des localisations considérées dans le groupe global des cancers ORL, et des différences entre les biais de recrutement d'un centre précis et des statistiques nationales. Des différences sont aussi imputables aux moyens diagnostiques modernes, tels que la systématisation du scanner thoracique dans le bilan d'extension initial plutôt que la seule radiographie thoracique, et la généralisation du PET-scan dans les stades locorégionalement avancés. Ainsi, lorsque l'on reprend la base de données de l'IGR des 20 dernières années (1998-2018) et que l'on considère le taux de patients métastatiques d'emblée par tranches de 5 années, on s'aperçoit qu'entre 1998 et 2003 le taux de patients métastatiques d'emblée est de 2,2 %, alors qu'entre 2013 et 2018 le taux est de 4,7 %. Les sites métastatiques sont pulmonaires dans 70 % des cas, osseux dans 25 %, hépatiques dans 12 %, autres dans 2 % (notamment cérébrales), et multiples dans 15 %. Les facteurs de risque associés statistiquement sont les stades T et N, le site primitif, et l'âge avancé. Il n'y a pas de standard spécifique de traitement, en absence d'essais cliniques sur cette population précise et devant le très faible nombre de publications de séries dans la littérature. Les recommandations générales sont larges, et adaptées au performance status du patient (12). Elles reposent essentiellement sur les niveaux de preuve disponibles pour le traitement des patients du groupe R/M. Le traitement systémique selon le schéma EXTREME est donc le traitement le plus fréquemment utilisé chez le patient présentant un CEVADS métastatique d'emblée naïf de tout traitement.

Rationnel de traitement

Le traitement de ces patients pose d'une part la question du traitement systémique de référence, et d'autre part de la place du traitement de la lésion primitive. Le traitement systémique selon le schéma EXTREME repose sur le cetuximab, validé chez des patients ayant le plus souvent déjà reçu des sels de platine pendant le traitement locorégional initial (5). Néanmoins la biologie tumorale naïve est différente de la biologie tumorale post-traitement. Si le taux de réponse au cetuximab en monothérapie chez les patients R/M est estimé à 20 %, le taux de réponse tumorale naïve à une chimiothérapie néoadjuvante selon le schéma standard TPF associant cisplatine, 5-fluorouracile et docetaxel est en moyenne de 65 à 70 %, mais sans démonstration de bénéfice carcinologique en survie (13,14). Le traitement standard et la séquence thérapeutique chez les patients métastatiques d'emblée et naïfs de tout traitement est donc encore à définir.

Le traitement de la lésion primitive chez ces patients métastatiques d'emblée doit être discuté et évalué, entre un traitement curatif, agressif au niveau locorégional, et un traitement local palliatif. Le traitement dit de « haute-intensité » par quelques auteurs anglo-saxons (11), et que nous appellerons curatif, repose sur les mêmes principes que le traitement curatif chez le patient non métastatique. La chirurgie curative est carcinologique, sur la tumeur primitive et les aires ganglionnaires associées, et a pour objectif une exérèse complète en marges saines. La radiothérapie est normofractionnée en fractionnement standard, à doses curatives de 70 Grays en 7 semaines sur des volumes classiques incluant la lésion primitive et les aires ganglionnaires associées. Le traitement local dit de « faible-intensité » et que nous appellerons palliatif, est un traitement à visée symptomatique. La chirurgie palliative vise à améliorer le confort de vie, traiter une dyspnée, stopper une hémorragie, et repose sur un debulking de la lésion primitive, une trachéotomie, ou une hémostase chirurgicale ou radiologique interventionnelle. La radiothérapie palliative est le plus souvent à visée antalgique, parfois à visée hémostatique, et est le plus souvent hypofractionnée, à des doses comprises le plus souvent entre 20 et 30 Grays en 1 à 2 semaines sur uniquement la tumeur macroscopique (avec parfois des doses jusqu'à 50 Grays dans la littérature). Il n'existe pas de consensus sur les places respectives des traitements locorégionaux curatifs et palliatifs chez les patients présentant un CEVADS naïf de tout traitement métastatique d'emblée.

Il existe pourtant de multiples arguments de rationnel à traiter la lésion primitive de façon agressive chez ces patients. Sur le plan général, la progression locorégionale est associée à une progression des symptômes locorégionaux, à une majoration des douleurs, à une dégradation nutritionnelle, à une altération de l'état général, et à une désocialisation majeure. Le traitement curatif de la lésion primitive trouve donc une justification évidente dans la préservation de la qualité de vie du patient. En outre, le traitement locorégional permettant donc de préserver la qualité de vie et de réduire de dégradation de l'état général du patient, il permet ainsi de conserver plus longtemps un « performance status » compatible avec un traitement systémique efficace. D'autre part, chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures en évolution locorégionale et métastatique, le décès est fréquemment associé à l'évolution du primitif. Mais il existe aussi des arguments théoriques d'ordre biologiques sur lesquels s'appuie le rationnel du traitement locorégional dans la maladie métastatique : la réduction de la charge clonale (15), la rupture de l'essaimage métastatique (16), la réduction de la production tumorale de facteurs de croissance et de cytokines (17), et les modifications du micro-environnement immunitaire (18). Une traduction en est l'effet abscopal, phénomène clinique décrit pour la première fois en 1953, qui est l'observation lors de l'irradiation d'un site tumoral, de la régression d'un autre site tumoral à distance du volume irradié (19). En relation avec des mécanismes immunitaires complexes et encore très mal compris, cet effet est rare et non prédictible. Son importance rationnelle retrouve un regain d'intérêt aujourd'hui avec le développement en recherche clinique de multiples essais thérapeutiques de potentialisation de radiothérapie par immunothérapie néo-adjuvante, concomitante et/ou adjuvante (19). Enfin, la question du traitement curatif du primitif chez le patient d'emblée métastatique pose la question des possibilités de traitement curatif global d'emblée.

Traitement curatif d'emblée locorégional et métastatique

Il est particulièrement important de différencier la maladie oligométastatique de la maladie plurimétastatique. Une maladie oligométastatique est paucisymptomatique (sans ou minimum de symptômes cliniques), un nombre limité de métastases inférieur à 5, un nombre réduit d'organes atteints, et avec une cinétique d'évolutivité basse (20). Ainsi, dans un nombre limité de cas, le traitement peut être proposé dans un objectif curatif d'emblée, associant un traitement agressif locorégional et métastatique. La présentation est au mieux oligométastatique sur un site, idéalement une métastase unique, avec une maladie métastatique accessible à un traitement curatif qui peut être une chirurgie, une radiothérapie ou une radiofréquence. Ce traitement doit bien évidemment être compatible avec une qualité de vie acceptable, chez un patient capable de supporter la morbidité du traitement (performance status ≤ 2). Par exemple, la chirurgie de type lobectomie pulmonaire est souvent proposée en première intention cas de métastase pulmonaire unique chez un patient en bon état général et ayant une bonne fonction respiratoire. L'alternative est une radiothérapie stéréotaxique ou une radiofréquence notamment en cas d'oligométastases pulmonaires ou d'autres localisations accessibles telles que les métastases osseuses. La radiothérapie stéréotaxique en alternative à la métastasectomie chez un patient avec un état général fragile non compatible avec la chirurgie, a montré de bons résultats carcinologiques (20).

Etonnamment, il n'y a pas de données disponibles dans la littérature concernant cette population de patients. Les données publiées de faisabilité et de résultats proviennent des séries de patients traités pour récurrence métastatique après traitement curatif locorégional. Dans l'expérience de l'IGR des vingt dernières années, cette stratégie a concerné 17 % des patients diagnostiqués métastatiques d'emblée. La médiane de survie globale est de 39 mois, avec un taux de survie globale à 1 an de 68 %, à 3 ans de 52 %, et à 5 ans de 40,7 %.

Traitement systémique combiné ou non à un traitement curatif locorégional

Dans la situation la plus fréquente, un traitement curatif d'emblée ne peut être proposé, du fait de la localisation métastatique ou de l'extension, et le patient présente un état général conservé compatible avec un traitement systémique à doses efficaces. Le nombre de séries publiées est réduit (8,9) et comprend un nombre très limité de patients. Deux analyses de registre

américains sont disponibles dans la littérature (10,11). La première (10) est une analyse de la National Cancer Database entre 2003 et 2006 reprenant 2525 patients métastatiques d'emblée. 57 % des patients avaient reçu un traitement systémique, 17,8 % seul et 39,2 % avec un traitement locorégional associé (soit 68,8 % des patients recevant un traitement systémique). La deuxième analyse de registre (11) sur la National Cancer Database entre 2004 et 2012 a identifié 3269 patients métastatiques d'emblée ayant reçu un traitement systémique. 45,7 % d'entre eux avaient reçu un traitement dit de « haute-intensité » ou curatif locorégional. Bien entendu les biais sont nombreux, notamment les biais de sélection (les patients répondeurs au traitement systémique sont plus susceptibles de recevoir le traitement locorégional), et les biais d'immortalité (les patients inclus dans le groupe combiné ont survécu suffisamment pour recevoir le traitement locorégional). Néanmoins il existait un bénéfice en terme de survie globale pour le groupe de traitements combinés, avec une survie globale à 2 ans de 40,5 % versus 20,6 %.

La revue de l'expérience de l'IGR dans les vingt dernières années ne montre pas de différence. 70 % des patients métastatiques d'emblée ont pu recevoir un traitement systémique. La stratégie choisie est celle de la sélection des bons répondeurs à la chimiothérapie systémique : le traitement curatif locorégional est délivré en cas de réponse métastatique complète radiologique (et métabolique plus récemment). Cette réponse est toujours précoce, après le 3^{ème} cycle soit après le 6^{ème} cycle. Elle concerne 37 % des patients recevant un traitement systémique d'emblée, soit 26 % des patients M1 d'emblée. La médiane de survie globale est alors de 17 mois pour les répondeurs complets versus 7 mois pour les autres. La survie globale à 1 an est de 68,3 % versus 40,3 %, la survie globale à 5 ans de 15,8 % versus 3,6 %.

Soins de support

La situation la plus défavorable est celle où l'état général du patient et ses comorbidités ne permettent pas de proposer un traitement oncologique, et les patients sont orientés d'emblée vers des soins de support adaptés à leur symptomatologie. Ces patients représentent 23,9 % des patients métastatiques d'emblée dans l'analyse de registre de la National Cancer Database (10) avec une médiane de survie globale de 2,4 mois.

Les données de l'expérience de l'IGR sont aussi concordantes. 13 % des patients métastatiques d'emblée n'ont pas pu recevoir des traitements oncologiques. Leur médiane de survie globale est de 2 mois, avec un taux de survie globale à 1 an de 23 %, et 0 % à 5 ans.

Conclusion

Le Marquis de Vauban écrivait : « il n'existe pas de forteresse imprenable, il n'y a que des attaques mal menées ». Le CEVADS métastatique d'emblée est une présentation rare, mais qui regroupe des tableaux cliniques multiples, des modalités de traitements différents, et des pronostics très variables. L'analyse de l'expérience de l'Institut Gustave Roussy chez ces patients montre que sur les vingt dernières années 17 % des patients ont pu bénéficier d'un traitement curatif locorégional par stratégie curative d'emblée, et 26 % d'un traitement curatif locorégional après une réponse métastatique complète au traitement systémique en première intention. Ce sont donc au total 43 % des patients diagnostiqués métastatiques d'emblée qui ont pu bénéficier d'un traitement agressif « curatif » locorégional. Une démonstration de bénéfice de niveau A de preuve dans un essai randomisé serait difficile, d'abord en raison de la faible incidence, et pour des raisons éthiques évidentes de perte de chance pour les patients éligibles et de toxicité non justifiables pour les patients non éligibles. Néanmoins, le fort rationnel théorique biologique en faveur du traitement combiné est un argument en faveur d'une évaluation prospective rigoureuse dans les futures stratégies thérapeutiques incluant une modulation de la réponse immunitaire. Enfin, avec l'amélioration des traitements systémiques et l'allongement notable de la durée de survie des patients, la préservation de la qualité de vie est un critère majeur à prendre en compte dans la décision thérapeutique.

Références

1. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24-35. doi:10.1056/NEJMoa0912217
2. Hauswald H, Simon C, Hecht S, Debus J, Lindel K. Long-term outcome and patterns of failure in patients with advanced head and neck cancer. *Radiat Oncol*. 2011;6:70. doi:10.1186/1748-717X-6-70
3. Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G, Hummel M, Ruttiger D et al. Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival? *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2915-2926. doi:10.1245/s10434-008-0001-4
4. Florescu C, Thariat J. Local ablative treatments of oligometastases from head and neck carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;91:47-63. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.01.004
5. Sacco AG, Cohen EE. Current Treatment Options for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:3305-3313. doi:10.1200/JCO.2015.62.0963
6. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-1127. doi:10.1056/NEJMoa0802656
7. Kuperman DJ, Auethavekiat V, Adkins DR, Nussenbaum B, Collins S et al. Squamous cell cancer of the head and neck with distant metastasis at presentation. *Head Neck* 2011;33:714-718. doi:10.1002/hed.21529
8. Ampil FL, Kim DD, Ghali GE, Baluna RG. How intensive should radiotherapy for head and neck cancer with synchronous distant metastases be? Review of cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:730-733. doi:10.1016/j.joms.2011.03.037
9. Guenne C, Fayette J, Cosmidis A, Fuchsmann C, Tartas S, Favrel V, Ceruse P. Curative treatment can be an option for patients with metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:2549-2553. doi:10.2147/DDDT.S70451
10. Schwam ZG, Burtness B, Yarbrough WG, Mehra S, Husain Z, Judson BL. National treatment patterns in patients presenting with Stage IVC head and neck cancer: analysis of the National Cancer Database. *Cancer Med* 2015;4:1828-1835. doi:10.1002/cam4.546
11. Zumsteg ZS, Luu M, Yoshida EJ, Kim S, Tighiouart M et al. Combined high-intensity local treatment and systemic therapy in metastatic head and neck squamous cell carcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2017;123:4583-4593. doi:10.1002/cncr.30933
12. Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, Spencer S, Adkins D et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:761-770. doi:10.6004/jnccn.2017.0101

13. Stokes WA, Amini A, Jones BL, McDermott JD, Raben D et al. Survival impact of induction chemotherapy in advanced head and neck cancer: A National Cancer Database analysis. *Head Neck* 2017;39:1113-1121. doi:10.1002/hed.24739
14. Kiong KL, de Souza NN, Sultana R, Iyer NG. Meta-analysis of induction chemotherapy as selection marker for chemoradiation in the head and neck. *Laryngoscope*. 2018;128:1594-1601. doi: 10.1002/lary.27011.
15. Kaplan RN, Psaila B, Lyden D. Bone marrow cells in the 'pre-metastatic niche': within bone and beyond. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:521-529. doi:10.1007/s10555-006-9036-9
16. Comen E, Norton L, Massague J. Clinical implications of cancer self-seeding. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:369-377. doi:10.1038/nrclinonc.2011.64
17. Hiratsuka S, Watanabe A, Aburatani H, Maru Y. Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nat Cell Biol* 2006; 8:1369-1375. doi:10.1038/ncb1507
18. Danna EA, Sinha P, Gilbert M, Clements VK, Pulaski BA, Ostrand-Rosenberg S. Surgical removal of primary tumor reverses tumor-induced immunosuppression despite the presence of metastatic disease. *Cancer Res* 2004;64:2205-2211.
19. Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, Hesser J, Demaria S, Formenti SC. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:313-322. doi: 10.1038/nrc.2018.6.
20. Sun XS, Michel C, Babin E, De Raucourt D, Pechery A, Gherga E et al. Approach to oligometastatic disease in head and neck cancer, on behalf of the GORTEC. *Future Oncol* 2018;14:877-889. doi:10.2217/fo-2017-0468