



HAL
open science

Cohorte prospective de 470 patients atteints de Carcinome Adénoïde Kystique de la tête et du cou inclus dans la base du REFCOR : Analyse pronostique et évaluation des stratégies thérapeutiques

Sarah Atallah

► To cite this version:

Sarah Atallah. Cohorte prospective de 470 patients atteints de Carcinome Adénoïde Kystique de la tête et du cou inclus dans la base du REFCOR : Analyse pronostique et évaluation des stratégies thérapeutiques. Cancer. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASR013 . tel-04689999

HAL Id: tel-04689999

<https://theses.hal.science/tel-04689999>

Submitted on 6 Sep 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Cohorte prospective de 470 patients
atteints de carcinome adénoïde kystique
de la tête et du cou inclus dans la base du
REFCOR : Analyse pronostique et
évaluation des stratégies thérapeutiques

*Analysis of a prospective cohort of 470 Head and Neck Adenoid Cystic
Carcinoma: prognosis analysis and therapeutic strategies evaluation*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École Doctorale n° 570, Santé Publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Santé publique – Recherche clinique.
Graduate School : Santé Publique. Référent : Faculté de médecine.

Thèse préparée dans l'unité de recherche **CESP (Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm)**, sous la direction de **Bertrand BAUJAT**, Professeur des universités – Praticien hospitalier et la co-direction de **Anne AUPERIN**, docteure en médecine, PhD.

Thèse soutenue à Paris, le 27 septembre 2022, par

Sarah ATALLAH

Composition du Jury

Joseph GLIGOROV Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Sorbonne Université, INSERM U938, Institut Universitaire de Cancérologie, AP-HP, Hôpital Tenon.	Président
Beatrix BARRY Professeure des Universités – Praticienne Hospitalière, Université de Paris, AP-HP, Hôpital Bichat.	Rapporteur et examinatrice
Fabrice CARRAT Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Sorbonne Université, INSERM, iPLESP, AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Unité de Santé publique.	Rapporteur et examineur
Sébastien VERGEZ Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Institut universitaire du cancer de Toulouse - Oncopole, Centre hospitalier universitaire de Toulouse.	Examineur
Isabelle WAGNER Docteure en médecine – Praticienne Hospitalière, Sorbonne Université, AP-HP, Hôpital Tenon.	Invitée
Bertrand BAUJAT Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Sorbonne Université, AP-HP, Hôpital Tenon.	Directeur de thèse

Titre : Cohorte prospective de 470 patients atteints de carcinome adénoïde kystique de la tête et du cou inclus dans la base du REFCOR : Analyse pronostique et évaluation des stratégies thérapeutiques.

Mots clés : Carcinome adénoïde kystique ; Épidémiologie ; Survie sans évènement ; Score de propension ; Curage cervical ; Radiothérapie adjuvante.

Résumé :

Introduction : Le carcinome adénoïde kystique (CAK) est un cancer rare survenant à tout âge avec une prédominance féminine. Aucun facteur de risque n'est connu. Bien que de croissance lente, il se caractérise par des récidives multiples et tardives. La chirurgie suivie de radiothérapie (RT) est le gold standard, mais la nécessité d'un curage cervical prophylactique (CC) ou d'une RT adjuvante chez les petits stades restent débattus. Les traitements des stades inopérables ou métastatiques restent du domaine de la recherche clinique. Le Réseau d'Expertise Français des Cancers Orl Rares (REFCOR) gère une base de données à partir de laquelle a été constituée la cohorte de CAK étudiée. Après une revue systématique sur les traitements aux stades récidivants ou métastatiques, les objectifs de cette thèse ont été d'étudier :

Axe 1 : Les caractéristiques épidémiologiques de la population et les facteurs pronostiques.

Axe 2 : L'influence du CC sur la Survie sans évènement (SSE) chez les patients cN0.

Axe 3 : L'influence sur la SSE d'une radiothérapie post-opératoire (RT) chez les patients T1-T2 N0.

Matériel et méthodes : Une cohorte prospective multicentrique a été constituée de 2009 à 2018. Les analyses ont été menées sur logiciel R après un contrôle qualité des données.

Axe 1 : Le critère de jugement principal était la SSE.

Axe 2 : Parmi les patients cN0 M0 opérés, une comparaison de la SSE entre les groupes ayant reçu ou non un CC (CC+/CC-) a été réalisée par score de propension.

Axe 3 : Parmi les patients T1-T2 N0 M0, opérés, une comparaison de la SSE entre les groupes ayant bénéficié ou non d'une RT a été réalisée par score de propension.

Résultats : Axe 1 : Sur 470 patients : âge moyen = 55 ans ; 59,4 % de femmes ; 60 % des tumeurs localisées aux glandes salivaires accessoires ; 58 % de stades T3 T4 ; 89 % cN0 ; 21 % grade III histologique.

Les taux de survie globale, sans récurrence, sans métastase et SSE à 5 ans étaient respectivement 85 %, 64 %, 62 % et 50 %.

Après ajustement, l'âge \geq à 65 ans, l'IMC $<$ 16,5 et l'envahissement ganglionnaire cN+ sont les facteurs de mauvais pronostic identifiés.

Axe 2 : Sur 322 patients cN0, 46 % ont eu un CC. Parmi eux, 7 présentaient un envahissement ganglionnaire histologique. Après score de propension, la durée médiane de SSE des patients CC+ était de 72 mois (intervalle de confiance (IC à 95 % [48-81]), contre 73 mois (IC 95 % [52-85]) pour les patients CC- (HR = 1,33 ; IC 95 % [0,82-2,16] ; p = 0,2).

Axe 3 : Sur 115 patients T1-T2, 64 % ont eu une RT. Après score de propension, le taux de SSE à 4 ans du groupe RT était de 72 % [0,58 - 1] versus 50 % [0,30 - 0,84] pour le groupe sans RT (HR = 1,67 ; IC 95 % [0,24 - 1,5] ; p = 0,3).

Conclusion :

L'âge, l'IMC et le stade N sont les principaux facteurs de mauvais pronostic sur la SSE. La réalisation d'un CC chez les patients cN0 n'apporte pas de bénéfice en SSE ce qui suggère d'y surseoir. La RT post-opératoire à modulation d'intensité est le traitement de référence. A propos de son indication dans les petits stades, il existe une tendance à une meilleure SSE chez les patients T1T2N0 ayant bénéficié d'une RT post-opératoire. Il n'y a actuellement aucun consensus sur un schéma de chimiothérapie ou de thérapies ciblées dans le CAK. Les mutations MYB-NFIB, Notch 1 offrent des opportunités thérapeutiques. L'ouverture d'un espace Jupyter dédié au sein de l'entrepôt de données de santé APHP grâce à des fonds européens obtenus via le réseau EURACAN nous donne une belle perspective pour la recherche sur les cancers rares et en particulier le CAK.

Title: Analysis of a prospective cohort of 470 Head and Neck Adenoid Cystic Carcinoma: prognosis analysis and therapeutic strategies evaluation.

Keywords: Adenoid cystic carcinoma; Epidemiology; Event free survival; Propensity score; Neck dissection; Adjuvant radiotherapy.

Abstract:

Introduction: Adenoid cystic carcinoma (ACC) is a rare cancer occurring at any age with a female predominance. No risk factors are known. Although slow growing, it is characterized by multiple and late recurrences. Surgery followed by radiotherapy (RT) is the gold standard, but the need for prophylactic neck dissection (ND) or adjuvant RT in small stages remains debated. Treatments for inoperable or metastatic stages remain in the field of clinical research. From a database managed by The French Network of Expertise for Rare head and neck Cancers (REFCOR), a CAK cohort studied was constituted. After a systematic review on treatments at recurrent or metastatic stages, the objectives of this thesis were to study:

Axis 1: Epidemiological characteristics of the population and prognostic factors

Axis 2: The influence of CC on Event-Free Survival (EFS) in cN0 patients.

Axis 3: The influence on EFS of postoperative radiotherapy (RT) in patients T1-T2 N0.

Material and methods: A multicenter prospective cohort was formed from 2009 to 2018. Analyses were conducted on R software after data quality control.

Axis 1: The primary outcome was EFS.

Axis 2: Among the operated cN0 M0 patients, a comparison of the EFS between the groups who received or did not receive a NC (ND+/ND-) was carried out by propensity score.

Axis 3: Among the patients T1-T2 N0 M0, operated, a comparison of the EFS between the groups who benefited or not from a RT was carried out by propensity score.

Results: Axis 1: Out of 470 patients: average age = 55 years; 59.4% women; 60% of tumors localized to the accessory salivary glands; 58% of T3 T4; 89% cN0; 21% of grade III histological.

The overall survival rates, without recurrence, without metastasis and EFS at 5 years were 85%, 64%, 62% and 50%, respectively. After adjustment, age ≥ 65 , BMI < 16.5 and cN+ lymph node invasion are the factors of poor prognosis identified.

Axis 2: Out of 322 cN0 patients, 46% had ND. Of these, 7 had histological lymph node invasion. After propensity score, the median duration of EFS for ND+ patients was 72 months (95% confidence interval (CI) [48-81]), compared with 73 months (95% CI [52-85]) for ND- patients (HR = 1.33; 95% CI [0.82-2.16]; p = 0.2).

Axis 3: Out of 115 T1-T2 patients, 64% had RT. After propensity score, the 4-year EFS rate of the RT group was 72% [0.58 - 1] versus 50% [0.30 - 0.84] for the group without RT (HR = 1.67; 95% CI [0.24 - 1.5]; p = 0.3).

Conclusion: Age, BMI and stage N are the main unfavorable prognostic factors on EFS. The realization of a ND in cN0 patients does not seem to provide any benefit in terms of EFS, which would suggest that it should be postponed. Intensity-modulated postoperative RT is the reference treatment. Regarding its indication in the early stages, there is a trend for better EFS in T1T2N0 patients who have undergone postoperative RT. There is currently no consensus on a chemotherapy regimen or targeted therapies in ACC. MYB-NFIB, Notch 1 mutations offer therapeutic opportunities. The opening of a dedicated Jupyter space within the APHP health data warehouse thanks to European funds obtained through the EURACAN network gives us a great prospect for research on rare cancers and in particular ACC.

université
PARIS-SACLAY

ÉCOLE DOCTORALE
Santé Publique
(EDSP)



Laboratoire de recherche : UMR 1018/Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations – Villejuif

Remerciements

A Monsieur le Professeur Joseph GLIGOROV

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie.

Votre profond intérêt pour la cancérologie, vos qualités humaines et scientifiques sont autant d'éléments qui m'ont conduite naturellement à vous demander de présider ce jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Fabrice CARRAT

Vous me faites l'honneur de juger mon travail et je vous en remercie.

J'ai pu bénéficier durant mon master de recherche de votre expertise en épidémiologie et de vos qualités pédagogiques qui m'ont inspirée dans la réalisation de ce projet de thèse.

A Madame la Professeure Beatrix BARRY

Vous me faites l'honneur de juger mon travail et je vous en remercie.

Je n'ai pas eu la chance de pouvoir compter parmi vos élèves mais vous avez été et êtes toujours du fait de votre parcours, de vos qualités d'enseignements et de votre investissement en cancérologie une source d'inspiration qui me pousse à avancer.

A Monsieur le Professeur Sébastien VERGEZ,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie.

J'ai eu la chance grâce à ce projet de recherche de pouvoir vous rencontrer et échanger sur des questions de cancérologie. Votre investissement en cancérologie, vos qualités scientifiques et votre implication au sein du REFCOR sont d'autant d'éléments qui m'ont conduite à vous demander de

juger mon travail. J'espère que j'aurai la chance de pouvoir échanger avec vous sur des projets de cancérologie à l'avenir.

A Madame la Docteure Isabelle WAGNER,

Tu me fais l'honneur de juger mon travail et je t'en remercie. 10 ans après m'avoir fait découvrir notre spécialité, j'ai la chance de pouvoir travailler à tes côtés. Merci de me pousser à me dépasser quotidiennement, de me soutenir en toutes circonstances et de savoir me faire changer de direction quand ce n'est pas le bon chemin. Tu es une vraie source d'inspiration pour moi.

A mon Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Bertrand BAUJAT,

Je te remercie d'avoir accepté pour la seconde fois la difficile tâche de m'accompagner dans la réalisation d'une seconde thèse. Ta disponibilité, ton écoute et tes remarques toujours précieuses qui ont été d'un soutien sans faille m'ont permis d'aboutir à ce travail qui me paraissait insurmontable il y a 4 ans. Ta rigueur chirurgicale et ton professionnalisme, m'ont permis de devenir un médecin et chirurgien accompli. Je suis fier d'avoir été ton élève et aujourd'hui ta consœur.

A ma co-directrice de thèse

Madame la Docteur Anne AUPERIN

Je vous remercie d'avoir accepté de co-encadrer ce travail de thèse. Vos conseils avisés méthodologiques m'ont permis d'avancer sereinement dans la construction des analyses.

A l'Adenoid Cystic Carcinoma Research Foundation (ACCRF), à Jeff Kaufman et son équipe
pour la remise d'un Grant Awards pour ce projet de thèse.

A Emilie LANOY, Je vous remercie pour votre aide dans la réflexion méthodologique du score de propension.

A mes tutrices et encadrantes de thèse de l'EDSP, Alexandra ROUQUETTE et Laurence MEYER,
merci de m'avoir accompagnée avec bienveillance durant toute la durée de cette thèse.

Au REFCOR, à tous les médecins, ARC et TEC ayant participé à la constitution de cette base de données. Vous avez permis à ce travail de voir le jour et je vous en remercie.

A Emmanuelle VAZ, Je te remercie pour les photographies d'histologie de CAK. C'est un réel plaisir de pouvoir travailler avec toi.

A mes co-chefs, Aude EXCOFFIER, Cassandre GASNE, Diane PETIT et Etienne DAUZIER.

Merci de m'avoir soutenue durant ces trois dernières années, et particulièrement dans cette dernière ligne droite. Merci d'avoir su me pousser (hors des murs), de m'avoir supportée et de m'avoir permis d'avancer (et de finir) cette thèse, surtout quand je sais ce que cela peut impliquer au quotidien. Merci d'être des piliers professionnels, des camarades sur qui on peut compter. Cela aura été un réel honneur de pouvoir travailler à vos côtés.

A toute l'équipe ORL et chirurgie cervico-faciale de Tenon,

Merci de m'avoir entourée pendant ces trois dernières années. Vous avez su m'apporter réconfort et soutien au quotidien et je vous en remercie. J'ai un immense respect pour votre travail qui permet de prendre en charge nos patients en synergie, avec bienveillance et empathie. Merci de votre investissement personnel et humain.

A mes relecteurs, Anne-Myriam et Fabrice. *Merci d'avoir pris de votre temps pour relire ce travail et de m'avoir permis d'y apporter une belle touche finale grâce à vos conseils avisés.*

A mes internes, *vous m'avez aidée trois dernières années à passer ces étapes de thèse, merci pour ces semestres passés à vos côtés, votre bonne humeur, votre investissement dans le service et votre soutien :*

A Barbara Cadre, Juliette Hershkovitch et An-Xuan Nguyen ; Julia Fanchette, Stéphane Gargula et Diane Petit ; Vianney Genin, Quentin Hennocq, Morgane Marc et Naira Mkrtchyan ; Eleonore De Bressieux, Jean Fanet, Ambre La Rosa et Sarah Plantin ; Adrien Dubois, Guillaume Dupuch et Alexandre Tendron ; Laureline Desabres, Baptiste Sabran et Vincent Sounthakith.

A mes amis, mes compagnons de vie

Merci de toujours répondre présents au quotidien et ce, malgré mes projets professionnels qui impactent nos moments de vie et deviennent parfois envahissants. Sans vous, je ne pourrais pas avancer ni m'évader. Vous êtes une bouffée d'air frais qui me permet de respirer et de devenir une meilleure personne.

A Alan, merci pour ton soutien, ces moments de discussions et d'échange qui sont le fondement de notre amitié. Merci de me pousser à réfléchir et de m'aider à me construire, d'être ce grand frère qui pousse à me dépasser.

A Charlotte, merci pour ces moments de rire, de discussion et de complicité qui nous permettent de s'évader et de se sentir plus fortes. Merci pour ton soutien inébranlable et ce malgré la distance. A Marc-Antoine, merci pour tous ces moments partagés et ces discussions qui nous font avancer.

A Clémence, merci d'être cette femme intelligente et forte que j'admire tant et qui m'inspire. Merci d'être présente en toutes circonstances, de m'avoir accompagnée dans cette dernière ligne droite de rédaction qui aurait été particulièrement difficile sans toi (et bien sûr merci d'avoir fini les muffins).

A Chloé, merci de me pousser à m'améliorer et à donner le meilleur de moi-même depuis tant d'années malgré les contraintes et le temps qui passe. Merci d'être cette femme tenace qui nous oblige à sortir du conformisme et à être soi-même.

A Emeline, merci pour ton soutien et ta présence dans les moments de doute depuis l'internat.

A Marie S., merci pour ta présence, ton écoute et ton soutien malgré la distance. Merci pour ces moments partagés où l'on échange sur la vie. Ton énergie inépuisable nous rend tous tellement heureux. A Nicolas, merci de nous faire toujours autant rire et de prendre soin de Marie.

A Marine, pour ton soutien constant, ta sensibilité et ta profonde générosité depuis ces dernières années.

A Maxime, merci pour nos discussions philosophiques sur le sens des choses et pour ta passion contagieuse de l'apprentissage. Merci à Marie L., de prendre soin de toi et pour ces moments partagés tous les quatre à refaire le monde.

A Nicolas, « Jack », merci pour tous ces moments de partage et de réflexion sur la vie qui me poussent à grandir. Merci pour ton soutien inébranlable ces dernières années.

A Vincent, merci pour ton soutien durant ces trois années de clincats, nos échanges d'expérience et nos discussions sont toujours une vraie source d'inspiration.

A Dominique et Alain, merci de m'avoir accueillie aussi chaleureusement dans votre famille et avec tant de bienveillance. Je suis heureuse de vous avoir rencontrés et de pouvoir faire partie de votre famille. Merci pour votre soutien infini qui nous pousse à être plus forts et à devenir meilleurs.

A mes parents, Merci d'avoir été ce soutien inébranlable, de m'avoir supportée durant ces longues années d'études, et ce, malgré les moments de fatigue, de divergence et de doute. Vous avez toujours su prendre le temps de comprendre ce que je faisais, pour pouvoir me conseiller et me rassurer quand il le fallait. Je suis fière d'être votre fille, fière d'avoir gravi ces étapes grâce à votre soutien. Les mots ne suffisent pas pour vous prouver mon éternel respect et inlassable admiration. J'espère savoir garder ce cap de vie que vous avez su tenir toute votre vie sans faiblir. Merci d'être cet exemple de tolérance, de force, et de valeurs qui inspire ma vie.

A ma sœur, Anne-Myriam, mon Roc, ma « presque » jumelle. Ton intelligence, ta générosité et tes qualités d'écoute font de toi un exemple pour moi. Tu n'as cessé d'être ce modèle qui pousse à m'améliorer sur le plan personnel et professionnel. Nos dix ans de différence ne cessent de s'effacer et avec le temps, on finit par nous surnommer « les jumelles ». Merci d'avoir toujours su répondre à mes doutes pendant ces longues années et de m'avoir soutenue sans le moindre jugement dans tous les domaines. Merci d'avoir été aussi présente durant ces trois dernières années, ton soutien a été d'une grande force pour moi.

A Romain, mon âme sœur, mon 919, mon mari. Merci de toujours savoir trouver les mots, de m'aider à avancer et de nous permettre de nous construire. Tes facilités d'écoute, ton altruisme et ta bienveillance font de toi cet être exceptionnel qui rassemble au quotidien et que j'admire tant. Merci tout simplement d'être toi, d'être à mes côtés et de me soutenir inlassablement dans toutes les étapes que j'entreprends. Merci d'avoir su me soutenir et m'accompagner durant ces trois années de thèse. Tu as su t'investir avec force et courage dans une reconversion qui nous pousse tous à se surpasser. Douze mots qui seront à jamais gravés dans notre histoire et te parleront simplement.

Table des matières

Table des matières	11
Liste des tableaux	15
Liste des figures.....	16
Liste des abréviations.....	17
INTRODUCTION GENERALE	20
1. Généralités	20
2. Histoire naturelle du carcinome adénoïde kystique (CAK).....	20
3. Revue de la littérature systématique	21
3.1. Méthode.....	21
3.2. Historique.....	23
3.3. Histologie	24
3.3.1 Description.....	24
3.3.2 Classification histopronostique.....	25
3.3.3 Immunohistochimie	26
3.4. Oncogenèse	26
3.5. Bilan lésionnel.....	28
3.6. Traitement.....	29
3.6.1 Chirurgie.....	30
3.6.2 Radiothérapie	31
3.6.2.1 Radiothérapie post-opératoire (RTPO).....	31
3.6.2.2 Radiothérapie exclusive	31
3.6.2.3 Techniques de radiothérapie.....	32
3.6.3 Chimiothérapie.....	33
3.6.4 Thérapies ciblées.....	36
3.6.5 Immunothérapie.....	39

3.6.6	Essais en cours	39
4.	Hypothèses et objectifs de recherche	40
4.1.	REFCOR : notre base de travail.....	40
4.2.	Epidémiologie et facteurs pronostiques	40
4.3.	Faut-il réaliser un curage ganglionnaire chez les patients N0 ?	41
4.4.	Faut-il proposer une radiothérapie post-opératoire chez les stades T1 T2 ?	43
	AXE I :	44
	EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES	44
1.	Introduction.....	45
2.	Matériel et méthodes.....	45
3.	Résultats.....	48
3.1	Descriptifs.....	48
3.2	Survie	54
3.3	Analyse bi-variée	56
3.4	Analyse multivariée.....	56
4.	Discussion.....	61
5.	Conclusion.....	65
	AXE II :	66
	FAUT-IL REALISER UN CURAGE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CARCINOME ADENOÏDE KYSTIQUE CN0 ? ANALYSE PAR SCORE DE PROPENSION	66
1.	Introduction.....	67
2.	Matériel et méthodes.....	67
2.1.	Population et base de données.....	67
2.2.	Appariement par score de propension.....	68
2.3.	Critères de jugement	70
2.3.1	Critère principal	70

2.3.2	Critères secondaires.....	70
2.4.	Analyses statistiques.....	70
3.	Résultats.....	71
3.1.	Caractéristiques des patients.....	71
3.2.	Caractéristiques des patients pN+	72
3.3.	Survie	77
3.3.1	Critère principal : SSE.....	77
3.3.2	Critères secondaires (résultats exprimés après score de propension).....	77
4.	Discussion.....	80
5.	Conclusion.....	84
	AXE III :.....	85
	FAUT-IL REALISER UNE IRRADIATION POST-OPERATOIRE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CARCINOME ADENOÏDE KYSTIQUE STADE LOCALISE T1-T2 ? ANALYSE PAR SCORE DE PROPENSION.....	85
1.	Introduction.....	86
2.	Matériel et méthodes.....	86
2.1.	Population et base de données.....	86
2.2.	Appariement par score de propension.....	89
2.3.	Critères de jugement	90
2.3.1	Critère principal	90
2.3.2	Critères secondaires.....	90
2.4.	Analyses statistiques	90
3.	Résultats.....	91
3.1.	Caractéristiques des patients.....	91
3.2.	Survie	92
3.2.1	Critère principal : SSE.....	92

3.2.2	Critères secondaires (résultats exprimés après score de propension).....	93
4.	Discussion.....	99
5.	Conclusion.....	102
	DISCUSSION GENERALE.....	103
1.	La classification histo-pronostique est encore débattue	103
2.	Le CAK n'est pas une tumeur lymphophile	103
3.	La radiothérapie post-opératoire pour tous ?.....	105
4.	La SSE, un critère de jugement à privilégier dans le CAK	105
5.	Comment rester optimiste en présentant des résultats non significatifs ?.....	106
6.	Le fléau des données manquantes.....	106
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	108
	BIBLIOGRAPHIE.....	110
	LISTE DES PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES DE LA THESE	124
1.	Articles.....	124
1.1	Revue de la littérature : publiée (annexe 1).....	124
1.2	Etude pronostique : publiée (annexe 2).....	124
1.3	Etude curage cN0 : publiée (annexe 3)	125
1.4	Etude radiothérapie post-opératoire : soumis.....	125
2.	Communications.....	125
	2018 – Congrès de la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie (SFORL).....	125
	2019- Congrès de la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie (SFORL).	125
	2020 - Congrès de la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie (SFORL).....	125
	ANNEXES.....	126
	Annexe 1	126
	Annexe 2	127
	Annexe 3	128

Liste des tableaux

Tableau 1. Chimiothérapies testées dans des essais de phase I et II : principaux résultats (liste non exhaustive).....	35
Tableau 2. Thérapies ciblées et CAK phase I et II : principaux résultats (liste non exhaustive).	38
Tableau 3. Immunothérapie et CAK phase I et II : principaux résultats (liste non exhaustive)..	39
Tableau 4 Caractéristiques des 470 patients atteints de CAK de la base de données REFCOR.	53
Tableau 5. Analyses bivariées et multivariées des différentes variables d'intérêt sur la SSE (évènements, médiane et hazard ratio) (*p value $\leq 0,05$).....	59
Tableau 6. Comparaison des taux de survie globale, survie sans récurrence, survie sans métastase et survie sans évènement de la série des 470 patients atteints de CAK à ceux de la littérature.	63
Tableau 7. Caractéristiques des patients en fonction du groupe CC + versus CC – (avant et après appariement par score de propension) (*p value $\leq 0,05$).....	75
Tableau 8. Caractéristiques des patients pN+.....	76
Tableau 9. Caractéristiques des groupes de patients T1T2 traités ou non par radiothérapie (avant et après score de propension.....	96

Liste des figures

Figure 1. Diagramme de flux PRISMA Adapté de Liberati A et al (11).	22
Figure 2. Theodor Billroth en chirurgie, par le peintre Adalbert Seligmann.	23
Figure 3. Carcinome adénoïde kystique de la cavité buccale (photographies histologiques par l'anatomopathologiste Dr Emmanuelle Vaz).	25
Figure 4. Graphique représentant la survie globale (SG), la survie sans récurrence (SSR), la survie sans métastase (SSM) et la survie sans évènement (SSE) des 470 patients atteints de CAK de la base de données nationale REFCOR.	55
Figure 5. Graphique représentant la survie sans évènement en fonction de l'âge (A), l'IMC (B) et le stade cN (C).	60
Figure 6. Diagramme de flux.	69
Figure 7. Survie sans évènement des patients atteints de CAK cN0 en fonction de la réalisation d'un curage cervical. (A) : avant score de propension ; (B) : après score de propension.....	78
Figure 8. Survie globale (A), survie sans récurrence (B) et survie sans métastase (C) en fonction du curage (après score de propension).	79
Figure 9. Diagramme de flux.	88
Figure 10. Survie sans évènement chez patients atteints de CAK T1-T2 ayant bénéficié ou non d'une radiothérapie. (A) : avant score de propension ; (B) : après score de propension.	97
Figure 11. Survie globale (A), survie sans récurrence (B) et survie sans métastase (C) en fonction de la radiothérapie post-opératoire (après score de propension).	98

Liste des abréviations

AJCC :	American Joint Committee on Cancer
AFIP :	Armed Forces Institute of Pathology
CAK :	Carcinome Adénoïde Kystique
CC+ :	Patient ayant bénéficié d'un Curage ganglionnaire Cervical
CC- :	Patient n'ayant pas bénéficié d'un Curage ganglionnaire Cervical
CIM-O :	Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie
CSP :	Catégorie Socio-Professionnelle
EBR :	Efficacité Biologique Relative
EGFR :	Récepteur de Croissance Epidermique (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EPN :	Engainements péri-nerveux
EURACAN :	European Reference Network on Rare Adult Cancers
EV :	Emboles vasculaires
FISH :	Hybridation fluorescente in situ (<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>)
GSA :	Glande Salivaire Accessoire
GSP :	Glande Salivaire Principale
GS :	Ganglion Sentinelle
HR :	Hazard Ratio
HDAC :	Histones Désacétylases
HER :	Récepteur Epidermique Humain (<i>Human Epidermal Receptor</i>)
IMC :	Indice de Masse Corporelle
INSEE :	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IC :	Intervalle de Confiance
INCa :	Institut National Cancer

MET :	Méthionine
cN :	Statut envahissement ganglionnaire clinique
pN :	Statut envahissement ganglionnaire histologique
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PSMA :	Antigène de membrane spécifique de prostate (<i>Prostate Specific Membrane Antigen</i>)
RC2D :	Radiothérapie externe Conformationnelle à 2 Dimensions
RC3D :	Radiothérapie externe Conformationnelle à 3 Dimensions
RCMI :	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (IMRT en anglais)
REFCOR :	Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares
RTPO :	Radiothérapie Post-Opératoire
SG :	Survie Globale
SSE :	Survie Sans Evènement
SSM :	Survie Sans Métastase
SSR :	Survie Sans Récidive
SOR :	Standard, Options et Recommandations
SUVmax :	Valeur de fixation normalisée maximum (<i>Standardized Uptake Value</i>)
TDM :	Tomodensitométrie
TEP :	Tomographie à Emission de Positons
TEP-TDM :	Tomographie à Emission de Positons couplée à un examen tomodensitométrique
TEP-FDG :	Tomographie à Emission de Positons couplée à un examen tomodensitométrique, couplée au [18] 2-désoxy-2-Fluoro-D-glucose
TEP-MET :	Tomographie à Emission de Positons couplée à un examen tomodensitométrique, couplée au Carbone 11 - Méthionine

TEP-PSMA :	Tomographie à Emission de Positons couplée à un examen tomodensitométrique couplée au Gallium 68-Prostate Specific Membrane Antigen-11
TLE :	Transfert Linéaire d'Énergie
UICC :	Union Internationale Contre le Cancer
11C-MET :	Carbone 11 - Méthionine
68Ga-PSMA :	Gallium 68 - Prostate Specific Membrane Antigen-11

INTRODUCTION GENERALE

1. Généralités

Un cancer est défini comme "rare" lorsqu'il touche moins de 6 personnes sur 100 000 par an. En France, 70 000 patients par an sont diagnostiqués d'un cancer rare, ce qui représente pourtant 20 % des cas de cancers (1).

Les glandes salivaires comprennent les glandes salivaires principales (GSP) et les glandes salivaires accessoires. Les GSP comprennent la glande parotide, la glande sous-mandibulaire et la glande sublinguale.

Les tumeurs malignes des glandes salivaires sont rares : leur incidence annuelle est comprise entre 0,4 à 2 cas pour 100 000 habitants. Elles représentent entre 1 et 3 % des tumeurs malignes de la tête et du cou (2–5).

Il existe plus de vingt-quatre types histologiques décrits dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2017, avec de nouvelles entités histologiques qui ne cessent de se préciser grâce à l'arrivée des techniques de biologie moléculaire. Les types histologiques les plus fréquemment retrouvés sont le carcinome muco-épidermoïde, le carcinome adénoïde kystique et le carcinome à cellules acineuses (6).

2. Histoire naturelle du carcinome adénoïde kystique (CAK)

L'histoire naturelle du CAK est mal connue et à l'heure actuelle, aucun facteur de risque n'a été mis en évidence (5).

Initialement indolent, il se comporte comme une tumeur de bas grade, puis se caractérise par des récurrences multiples et tardives (7). Ses limites imprécises, son pouvoir extensif et infiltrant via les gaines péri-nerveuses en font une tumeur de pronostic incertain et d'évolution imprévisible (8).

La tumeur apparaît dans tous les groupes d'âge, enfants inclus, mais sa fréquence est plus élevée chez les patients d'âge moyen (50 - 60 ans), avec une prépondérance féminine (9,10).

3. Revue de la littérature systématique

3.1. Méthode

En utilisant la base de données PUBMED, nous avons effectué une recherche bibliographique systématique en utilisant les mots clés : "head and neck" and "adenoid cystic carcinoma", en ajoutant les mots clés suivant : "anatomy", "histology", "epidemiology", "radiotherapy", "surgery", and "drug therapy".

Un filtre « years » a été appliqué à la recherche pour se concentrer sur les 20 dernières années de publications sur le sujet de 2000 à 2021. Nous avons ajouté à la version finale de la revue 11 articles de référence historiques publiés avant 2000 qui ne pouvaient pas être remplacés ainsi qu'une référence méthodologique.

Au total, 1 208 références ont été identifiées. Les articles récupérés ont été analysés pour détecter les éventuels doublons et les études non pertinentes. Une recherche manuelle a été effectuée dans la liste des 387 articles éligibles afin de s'assurer d'inclure toutes les études pertinentes. Enfin, après une analyse plus approfondie des articles, nous avons sélectionné 88 articles pour cette revue. Figure 1.

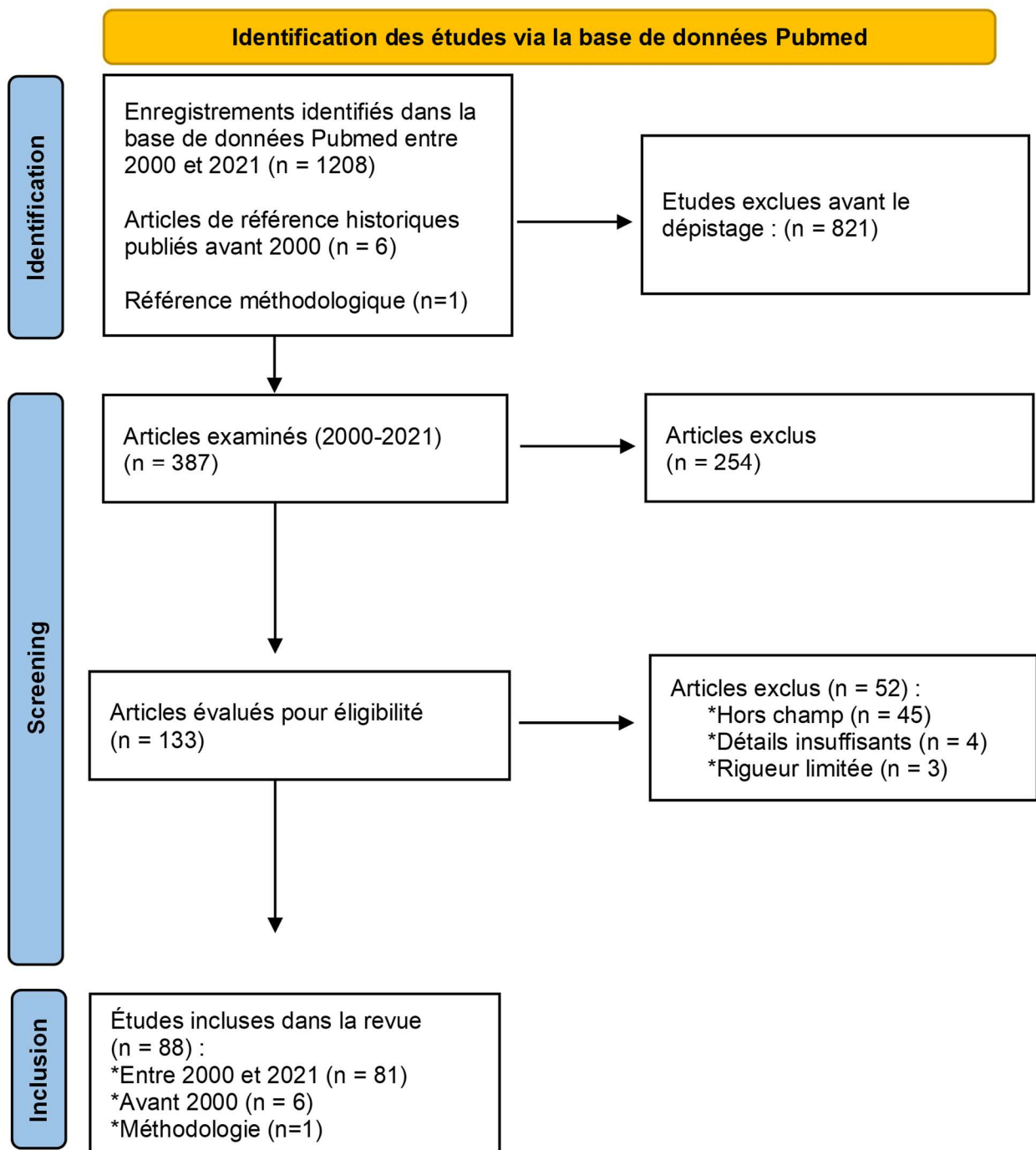


Figure 1. Diagramme de flux PRISMA Adapté de Liberati A et al (11).

3.2. Historique

Le CAK est une tumeur rare qui se développe aux dépens des cellules épithéliales sécrétoires glandulaires et touche tous types de tissus glandulaires.

Au niveau de la tête et du cou, le CAK se développe au sein des structures glandulaires des GSP, GSA et ectopiques, des glandes séro-muqueuses de la cavité buccale, de la muqueuse nasale et des sinus paranasaux et de façon exceptionnelle au dépens des glandes lacrymales et de la muqueuse laryngée (12). De façon sporadique, il peut affecter d'autres glandes exocrines du corps, comme les glandes mammaires, les glandes de l'arbre trachéo-bronchique, de la prostate ou du col utérin (12–15).

Le CAK de la tête et du cou représente 10 % des cancers des glandes salivaires, ce qui le place au 2^e rang des types histologiques en France (5,16).

Décrit pour la première fois en 1856 par le chirurgien allemand Theodor BILLROTH, cette entité histologique rare a longtemps été dénommée « cylindrome » en raison des pseudo - cavités mucoïdes et hyalines caractéristiques de sa forme cribriforme. Figure 2.



Figure 2. Theodor Billroth en chirurgie, par le peintre Adalbert Seligmann.

Pendant près d'un siècle, sa description anatomopathologique a soulevé de nombreuses controverses. Des équipes la classaient parmi les adénomes pléomorphes quand d'autres insistaient sur sa propension à envahir les gaines péri-nerveuses et la classaient parmi les

tumeurs malignes. Il a fallu attendre les années 1940 pour que son potentiel de malignité soit finalement reconnu (17,18).

La terminologie de « carcinome adénoïde kystique », évitant toute confusion avec d'autres tumeurs, est adoptée en 1972 par la classification de l'OMS des tumeurs des glandes salivaires (6).

3.3. Histologie

3.3.1 Description

Histologiquement, le CAK est défini comme « une tumeur basaloïde constituée de cellules épithéliales et myoépithéliales en configurations morphologiques variables » (tubulaires, cribriformes et solides) (19). Figure 3.

Son code dans la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O), défini par l'OMS, est 8200/3 (20).

Macroscopiquement, le CAK est une masse dure non encapsulée, d'aspect blanc neige ou rosé, pouvant prendre une forme circonscrite ou étendue, mal délimitée.

Microscopiquement, le CAK est composé de deux types de cellules : des cellules myoépithéliales ou des cellules canalaire. Ces cellules s'organisent en trois types d'architecture : le type cribriforme (ou glandulaire), le type tubulaire ou le type solide (21).

Le type cribriforme - ou glandulaire - est le plus fréquent. Il s'organise en massifs de cellules myoépithéliales creusées par des pseudo-kystes, formant un motif de « fromage suisse ».

Le type tubulaire s'organise en massifs dont les cellules sont disposées en « cordons ». Elles peuvent être également groupées autour de lumières tubulaires. Le stroma est abondant et hyalin. Il peut parfois écraser les groupements cellulaires et leur conférer un aspect plus trabéculaire que tubulaire.

Le type solide est le moins différencié et le plus agressif. On retrouve des massifs compacts sans pseudo-kystes et sans tubules, avec un nombre plus élevé de mitoses (22,23).

La plupart des tumeurs présentent une combinaison de plusieurs de ces trois types d'architecture (24).

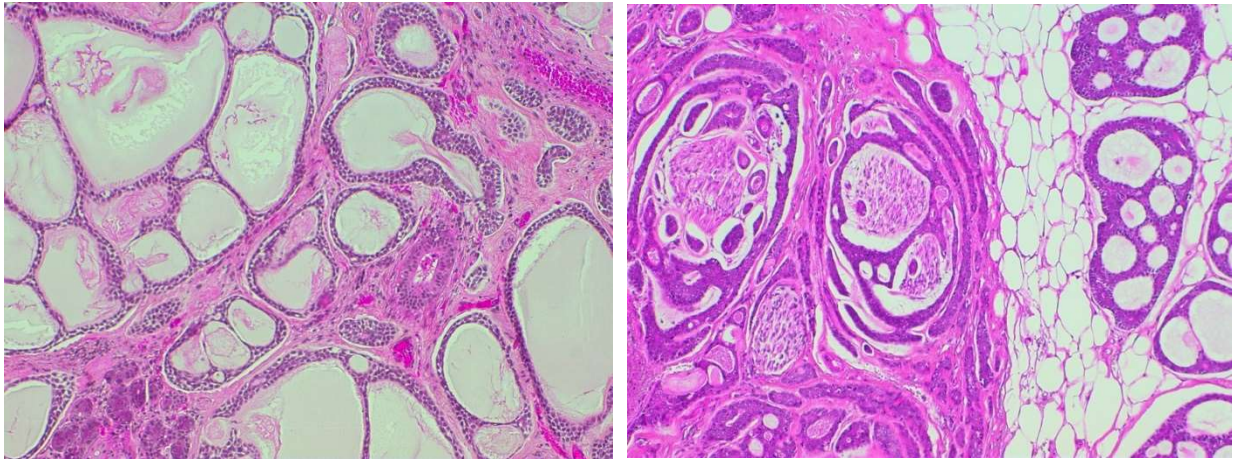


Figure 3. Carcinome adénoïde kystique de la cavité buccale (photographies histologiques par l'anatomopathologiste Dr Emmanuelle Vaz).

3.3.2 Classification histopronostique

Szanto *et al* ont été les premiers à proposer une classification histopronostique en 1984 (25). Elle est basée sur la proportion de composants de type solide au sein de la tumeur. Elle classe les tumeurs en trois grades :

- **Grade I** : tumeurs bien différenciées composées de zones tubulaires et cribriformes sans aucun composant solide.
- **Grade II** : tumeurs avec une structure cribriforme dominante et moins de 30 % de zones solides.
- **Grade III** : tumeur avec une architecture solide prédominante (≥ 30 % de composante solide).

L'importance de ce système de gradation est discutée. La détermination du grade et notamment la proportion de composant solide au sein de l'architecture tumorale est anatomopathologiste dépendante. Elle varie selon l'expérience de l'anatomopathologiste et les coupes histologiques analysées (16). *Van Weert et al* montre que la simple présence d'une composante de type solide est un facteur de mauvais pronostic. Ils notent que pour un anatomopathologiste, indiquer la présence d'un composant solide semble plus fiable et reproductible que de préciser son pourcentage. Ils proposent donc de simplifier cette

classification en spécifiant sur le compte rendu histologique la notion de présence ou d'absence d'une composante solide (26).

3.3.3 Immunohistochimie

L'immunohistochimie est une technique utilisée en laboratoire d'anatomopathologie pour identifier certaines tumeurs, aider au diagnostic, et aider à leur classification pronostique. Le principe repose sur la détection d'antigène de surface exprimés par les cellules tumorales à l'aide d'anticorps spécifiques. Elle n'est cependant pas systématiquement réalisée comme examen de routine.

Le diagnostic histologique de CAK est aidé par l'identification de divers marqueurs. La protéine S 100, l'actine musculaire, la p63, le CD117 (récepteur tyrosine kinase C-Kit) et la vimentine peuvent être utiles pour identifier les cellules myoépithéliales qui forment les pseudo kystes des CAK (19,27).

L'adénocarcinome polymorphe (anciennement adénocarcinome polymorphe de bas grade) est une tumeur très similaire au CAK tant au niveau histologique qu'immunohistochimique. Plusieurs marqueurs immunohistochimiques, dont c-Kit, S-100/ MG, Mcm-2 et Intégrin β -1, -3-4, ont été identifiés comme étant des biomarqueurs très utiles pour leur différenciation (28). La présence de l'antigène Ki-67 (détecté par l'anticorps monoclonal MIB1) est retrouvé chez 20 % des CAK, alors que l'adénocarcinome polymorphe n'exprime que très peu cet antigène (24).

3.4. Oncogenèse

La recherche sur l'oncogenèse du CAK a été retardée en raison du manque de lignées cellulaires validées. L'étude des tissus tumoraux et récemment des xénogreffes (modèles murins) a permis d'identifier plusieurs cibles thérapeutiques possibles (29). Différentes voies de différenciation, de signalisation et de croissance cellulaire sont impliquées dans l'oncogenèse du CAK : la voie Sox4, la voie de signalisation Wnt/b-caténine, les récepteurs tyrosine kinase C-Kit, la protéine p53, les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) et les récepteurs épidermiques humains (HER) (30–33).

Sur le plan génomique, le CAK présente un taux de mutation inférieur à celui des autres tumeurs. Ces mutations sont plus fréquemment des mutations somatiques avec une moyenne de 22 mutations par tumeur (34,35). Les délétions impliquant 12q, 6q, 9p, 11q, 14q, 1p et 5q et les gains impliquant 1q et 22q sont les plus fréquemment identifiés (36).

La translocation t(6;9)(q22-23;p23-24) est identifiée chez 80-90 % des CAK. Plusieurs auteurs se sont intéressés à cette translocation car elle résulte systématiquement de la fusion de l'oncogène MYB avec le gène du facteur de transcription NFIB (37).

MYB a été l'un des premiers oncogènes identifiés il y a près de 30 ans. Il joue un rôle clé dans le contrôle de la prolifération, de la différenciation et de l'angiogenèse des cellules tumorales. Plus de 80 gènes sont reconnus comme cibles de MYB, tels que les gènes prolifératifs MYC, CCNA1, CCNB1, CCNE1, c-KIT, les gènes anti-apoptotiques BCL-2, HSPA5, HSP70, les gènes pro-inflammatoires COX-2 et les gènes de différenciation régulateurs tels que GATA3 (38,39). En 2009, *Persson et al* ont été les premiers à décrire ce transcrite de fusion (37). Le transcrite de fusion MYB-NFIB résulte de la perte de la région 3' de MYB, qui contient normalement des séquences cibles pour certains microARN (miRNA) (miR-15a, miR-16 et miR150). Le gène MYB, privé de sa séquence régulatrice, induit une transcription massive du proto-oncogène MYB, entraînant la surexpression de tous ses gènes cibles. Le transcrite de fusion MYB-NFIB n'a pas été identifié dans d'autres tumeurs des glandes salivaires (40,41). Il peut être détecté par trois techniques différentes : une technique de transcription inverse, réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR), ou par la technique d'hybridation in situ fluorescente (FISH) ou encore par coloration immunohistochimique indirecte des protéines MYB. Facile à détecter, il constitue un biomarqueur utile lorsque le diagnostic de CAK n'est pas certain et pourrait également ouvrir des perspectives thérapeutiques intéressantes (42-44).

La voie de signalisation NOTCH est une voie d'activation cellulaire qui joue un rôle « pro » oncogène dans l'inhibition de l'apoptose et l'activation de la prolifération cellulaire (45,46). Les récepteurs membranaires (Notch 1, 2, 3) jouent un rôle clé dans cette voie de signalisation. Notch 1 est un activateur de la croissance cellulaire. Notch 1 a été identifié comme étant un facteur de pronostic péjoratif et serait associé à un risque plus accru de métastases (47).

Le ciblage de cette voie de signalisation constitue une réelle perspective thérapeutique, que nous détaillerons plus loin dans la partie « thérapie ciblée ».

Plusieurs études suggèrent que l'activation de la voie de Notch passe par une activation du gène Myb (48).

3.5. Bilan lésionnel

Le bilan d'imagerie diagnostique doit faire rechercher la présence d'adénopathies cervicales et de métastases pulmonaires. L'évaluation standard est la tomodensitométrie du cou et du thorax (TDM) avec injection de produit de contraste. L'extension locale doit être évaluée par IRM avec des séquences de diffusion (49).

La TEP-TDM au 18F-FDG a une valeur prédictive bien connue dans le bilan initial et le suivi des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou (50). Cependant, la valeur de la TEP au 18F-FDG chez les patients atteints de CAK est débattue. En effet, il est suggéré que les cellules tumorales de CAK ont une faible captation du 18F-FDG, réalisant ainsi des examens de TEP faussement rendu négatif. Ce défaut de captation serait expliqué par la faible expression d'un transporteur de glucose (GLUT 1). L'absorption physiologique normale du FDG par les glandes salivaires pourrait également être impliquée dans ce phénomène. Pour les tumeurs situées à la base du crâne, l'augmentation de la captation du FDG cérébral (le tissu cérébral normal reconnaît le glucose comme substrat métabolique) interfère avec la visualisation de ces tumeurs par TEP au 18FDG (51).

Certains auteurs considèrent que la TEP au 18F-FDG a une valeur ajoutée dans l'évaluation des cancers métastatiques des glandes salivaires et a un impact sur la prise en charge thérapeutique de ces patients (52). Un taux élevé de la valeur d'absorption standardisée (SUV max) s'avère être un facteur de pronostic défavorable. Le SUV max était plus élevé chez les patients présentant un CAK à fort potentiel métastatique (53).

L'intérêt de la TEP au 18F-FDG dans l'évaluation initiale et le suivi des patients atteints de CAK est donc discuté. *Jung et al.* Suggère que la sensibilité de TEP au 18F-FDG est comparable à celle de la tomodensitométrie conventionnelle pour la détection des tumeurs initiales de CAK (sensibilité de 92,3 %). En revanche, la détection des adénopathies cervicales ou des métastases à distance semble moins performante, et est susceptible de perturber la stadification initiale (54).

Devant ces discordances de détection tumorale au 18-FDG, d'autres ligands radioactifs ont été étudiés tels que l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA).

Le PSMA est une glycoprotéine transmembranaire de type II de l'épithélium de la prostate surexprimée dans les adénocarcinomes de la prostate et leurs métastases (55). L'imagerie fonctionnelle utilisant le PSMA et des ligands radiomarqués (68-Gallium-PSMA-11) couplée à un scanner (PSMA PET-CT) est actuellement utilisée pour le diagnostic et le reclassement TNM de certains cancers de la prostate (56). Cependant le PSMA n'est pas un marqueur spécifique aux cellules tumorales d'adénocarcinome de prostate. Il existe une absorption physiologique constante et significative dans les tissus normaux tels que dans les glandes salivaires, les glandes lacrymales, le foie et le rein. D'autre part, il a été identifié comme associé aux cellules endothéliales et à la néo angiogenèse dans les tumeurs malignes (57).

La TEP-PSMA a été évaluée chez les patients atteints de CAK récemment et des résultats encourageants ont été décrits pour la première fois dans une série en 2017 (58).

3.6. Traitement

La stratégie thérapeutique définie pour les patients atteints d'un cancer des glandes salivaires dépend du stade TNM, du grade de la tumeur (selon le système de classification des tumeurs malignes des glandes salivaires) et du site initial tumoral (glande principale/accessoire).

La stadification clinique TNM de l'American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer (AJCC/UICC) reste la plus pratique et la plus adaptée pour choisir le traitement approprié (59). Trier les tumeurs malignes des glandes salivaires en fonction de leur grade histologique permet de préciser leur degré de malignité, dont dépend, entre autres, le choix de la stratégie thérapeutique globale. Cela prouve la nécessité d'une classification simple dans laquelle les tumeurs ayant un pronostic sensiblement identique et un traitement comparable sont regroupées (haut grade/bas grade). Un tel système de tri permet d'appréhender la grande majorité des situations cliniques (60).

La classification OMS 2005 a introduit un grade intermédiaire, avec une tendance à une récurrence plus fréquente et/ou à des métastases ganglionnaires dans plus de 10 % des cas. Ces grades

sont corrélés, quel que soit le stade clinique, à un potentiel plus élevé de survenues de métastases régionales et à distance.

Le CAK est considéré comme selon :

- La classification "simplifiée" : une tumeur de haut grade quel que soit son type d'architecture histologique.
- La classification de l'OMS : une tumeur de grade intermédiaire pour les types cribriformes/tubulaires et une tumeur de haut grade si $\geq 30\%$ solide.

3.6.1 Chirurgie

Le traitement standard pour les patients atteints de CAK non métastatiques, quel que soit le site tumoral primaire, est la chirurgie (49,61). Le traitement optimal doit avoir comme objectif principal une exérèse chirurgicale avec marges de résection suffisante (62). La distance de la marge d'exérèse suffisante n'est pas bien établie en raison de l'absence d'essais prospectifs randomisés et de la grande variabilité de site anatomique primitif (GSA, GSP). De plus, la présence du nerf facial pour les tumeurs parotidiennes affecte également de manière significative l'étendue de la marge qui peut être obtenue (49).

En cas d'atteinte parotidienne, qui représente la principale localisation, les recommandations récentes de l'ASCO sont de préserver le nerf lorsqu'il fonctionne et qu'un plan de clivage peut être trouvé vis-à-vis de la tumeur, et a contrario de le sacrifier lorsqu'il existe une paralysie faciale ou lorsque le nerf est manifestement envahi dans un processus malin (49).

La gestion des aires ganglionnaires chez les patients atteints de CAK ne présentant pas d'adénopathie cervicale au stade initiale (cN0) reste controversée. Bien que les directives de l'ASCO recommandent un curage cervical chez les patients atteints de CAK de stade T3-T4 sans atteinte ganglionnaire initiale et de malignités de haut grade, plusieurs études suggèrent de ne pas réaliser de curage cervical quel que soit le stade (49,63,64).

Les recommandations de l'ASCO précisent le traitement approprié dans le cas d'une maladie locorégionale résécable et récurrente associée à une maladie métastatique à distance,

indépendamment du type de traitement antérieur. Dans cette situation, il peut inclure une résection palliative ainsi qu'une reconstruction chirurgicale et une réadaptation appropriée si la maladie métastatique n'est pas rapidement progressive ou imminemment létale. Le traitement chirurgical de la maladie oligo-métastatique peut également être envisagé lorsque la résection chirurgicale complète est réalisable et lorsque le délai avant la rechute pulmonaire après le traitement de la tumeur primaire est supérieur à 36 mois (65).

3.6.2 Radiothérapie

3.6.2.1 Radiothérapie post-opératoire (RTPO)

Bien qu'il n'existe pas de données issues d'essais randomisés sur le bénéfice d'une RTPO, la littérature scientifique indique un meilleur contrôle local chez les patients atteints de CAK traités par RTPO (66–68). Les volumes délimités sont spécifiques à cette pathologie car ils doivent englober l'extension périneurale, souvent jusqu'à l'émergence des nerfs de la base du crâne. La proximité de plusieurs organes à risque rend cette radiothérapie particulièrement complexe. Les résultats de notre 3^e axe de recherche que nous abordons dans cette thèse vont dans le sens des recommandations de l'ASCO qui proposent une RTPO chez tous les patients ayant un CAK opéré (49).

3.6.2.2 Radiothérapie exclusive

Il existe peu d'études comparant l'efficacité du traitement chirurgical à la radiothérapie exclusive, et celles-ci sont rétrospectives et présentent plusieurs biais (69). Les résultats de ces études sont donc à prendre avec précaution, l'effet du traitement étant influencé par les caractéristiques initiales des patients. C'est ainsi que s'exprime le paradoxe de Simpson : dans ce cas, les petites tumeurs résécables et de meilleur pronostic bénéficient du traitement chirurgical, alors que celles traitées par radiothérapie exclusive sont plus souvent incomplètement résécables et de moins bon pronostic (70). Aujourd'hui, il est habituel de considérer que la radiothérapie exclusive peut être envisagée en cas de contre-indications chirurgicales ou de tumeurs non résécables (71).

3.6.2.3 Techniques de radiothérapie

La radiothérapie conventionnelle, impliquant des photons (rayons X) et des électrons produits par des accélérateurs linéaires, est la technique la plus fréquemment utilisée en raison d'une bonne accessibilité/disponibilité des machines.

La thérapie hadronique est une forme de radiothérapie externe qui utilise un accélérateur de particules "lourdes" neutres ou chargées (neutrons, ions carbonés, protons). Les particules les plus lourdes délivrent une énergie maximale en un seul point, ce qui n'entraîne que peu d'énergie pour les tissus sains (72).

Ce type de traitement peut être particulièrement utile pour les tumeurs malignes situées à proximité d'organes à risque (tels que le nerf optique, la moelle épinière ou le système nerveux central).

Les neutrons sont des particules de haute énergie sans charge. Ils se distinguent des rayons X par leur efficacité biologique relative (EBR) élevée. De 1990 à 2000, la neutron-thérapie était l'un des traitements standards disponibles pour les patients souffrant d'un cancer du côlon avancé et non résecable (73). Elle a toutefois été abandonnée en raison de sa toxicité élevée et de son coût technique important (74).

Les ions carbonés combinent un transfert linéaire d'énergie élevé et une EBR encore plus élevée que les protons. Ils peuvent donc constituer une option de traitement efficace tout en minimisant la dose délivrée aux tissus sains. Plusieurs études suggèrent que la radiothérapie par ions carbonés n'apporte pas de différence significative d'efficacité par rapport à la protonthérapie en termes de survie et de contrôle local, mais qu'elle montre une diminution des toxicités de grade 3 et 4 du traitement (75,76). L'essai de phase 2 *Cosmic* a comparé la radiothérapie avec modulation d'intensité et la thérapie par ions carbonés à dose croissante dans les cancers des glandes salivaires avec résection incomplète ou inopérables. Une grande proportion de patients atteints de CAK a été incluse. Ils ont retrouvé 17 % de réponse complète, 34 % de réponse partielle, 11 % de maladie stable. Le contrôle local à 3 ans était de 75 % chez les patients inopérables. Le niveau de toxicité a été considéré comme acceptable (77).

La procédure de radiothérapie pour les cancers des glandes salivaires doit être une radiothérapie conformationnelle 3D avec ou sans modulation d'intensité. L'irradiation

conformationnelle avec modulation d'intensité est recommandée pour les équipes qui disposent de tout l'équipement requis, lorsque la thérapie par photons peut être envisagée. (Accords professionnels et recommandations ASCO).

Les résultats de l'essai COSMICS suggèrent que l'hadronthérapie peut être préférée en cas de tumeur opérée en marges tumorales (77). Cependant, les recommandations internationales de l'ASCO précisent que bien que les thérapies par particules, y compris la thérapie par protons, neutrons et ions carbonés, puissent être utilisées, il n'y a pas d'indication pour l'utilisation de particules lourdes par rapport à la thérapie par photons ou électrons (49).

3.6.3 Chimiothérapie

Il n'existe actuellement aucune chimiothérapie reconnue comme efficace dans le traitement des patients atteints de CAK. Le taux de réponse partielle observé reste extrêmement faible. Le taux de réponse complète est quasiment inexistant. Le taux de stabilisation est variable et paraît être un mauvais indicateur chez les patients atteints de CAK étant donné la survie prolongée malgré la présence de métastases.

La chimiothérapie administrée de manière concomitante à la radiothérapie n'est pas recommandée (49).

Laurie et al. suggère que la chimiothérapie palliative peut être intéressante pour une petite proportion de patients atteints d'un CAK avancé après avoir exclu les autres thérapies palliatives (radiothérapie et/ou chirurgie des métastases) (78). Administrés en monothérapie, le cisplatine,(79) la mitoxantrone (80,81), et la vinorelbine (82) ont induit des réponses objectives dans des essais cliniques prospectifs avec une stabilisation de la tumeur et un niveau de toxicité acceptable (83). Une anthracycline telle que l'épirubicine peut être une option (84). Si une monothérapie est choisie, ni le paclitaxel ni la gemcitabine ne sont recommandés en raison de l'absence d'efficacité retrouvée (85,86).

L'association de cisplatine et vinorelbine semble être l'association la plus intéressante en termes de réponse partielle, stabilisation et de toxicité acceptable (82).

Le taux de réponse en fonction du type de chimiothérapie testée est présenté dans le tableau 1.

Le choix du traitement doit être guidé par les comorbidités du patient, son histoire thérapeutique et les différentes toxicités de la chimiothérapie. *Laurie et al.* et les recommandations de l'ASCO suggèrent que l'inclusion dans des essais thérapeutiques doit être envisagée dès que possible étant donné la faible efficacité de toutes les chimiothérapies standard (49,78).

	Auteurs	Année de publication	N (CAK)	Stabilisations N (%)	Réponses partielles N (%)	Réponses complètes N (%)
Monothérapie						
Cisplatine	Licitra & al.(79)	1991	13	6 (46 %)	2 (15 %)	0
Epirubicine	Vermorken & al.(87)	1993	20	10 (50 %)	2 (10 %)	0
Eribuline	Rodriguez & al. (88)	2018	11	NA	1 (9 %)	1 (9 %)
Gemcitabine	Van Herpen & al.(86)	2008	21	11 (52 %)	0	0
Mitoxantrone	Mattox & al.(80)	1990	18	12 (67 %)	0	1 (9 %)
	Verweij & al.(81)	1996	32	22 (69 %)	4 (12 %)	0
Paclitaxel	Gilbert & al.(85)	2006	14	7 (50 %)	0	0
Vinorelbine	Airoldi & al.(89)	1998	13	9 (69 %)	4 (31 %)	0
Polythérapies						
Carboplatine + Paclitaxel	Airoldi & al.(90)	2001	10	7 (70 %)	2 (20 %)	0
Cisplatine + 5FU	Hill & al.(91)	1997	11	6 (55 %)	3 (27 %)	0
Cisplatine + Vinorelbine	Airoldi & al.(82)	2001	22	6 (27 %)	4 (18 %)	3 (14 %)
Cisplatine + Doxorubicine + Cyclophosphamide	Licitra & al.(92)	1996	12	5 (42 %)	3 (25 %)	0
Mitoxantrone + Cisplatine	Gedlicka & al.(93)	2002	11	8 (73 %)	2 (18 %)	0
Acide valproïque + lenalidomide	Bilen & al.(94)	2015	14	7 (50 %)	0	0

Tableau 1. Chimiothérapies testées dans des essais de phase I et II : principaux résultats (liste non exhaustive).

3.6.4 Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont des nouvelles thérapies prometteuses pour le traitement des patients atteints de tumeur maligne. Elles ciblent des voies spécifiques qui jouent un rôle important dans la prolifération, l'angiogenèse et/ou l'apoptose des cellules cancéreuses, avec une toxicité limitée.

Plusieurs anomalies moléculaires ciblées ont été identifiées et diverses thérapies comme l'imatinib, le gefitinib et le sorafenib ont été testés chez des patients atteints de CAK métastatiques (95–97). Une stabilisation prolongée de la survie des patients atteints de CAK est observée avec l'utilisation d'inhibiteurs de C-Kit, d'EGFR, de VEGF et d'histone désacétylase (HDAC). Cependant, aucune réponse complète n'a été observée, et une petite proportion de patients a montré une réponse partielle à certaines thérapies. Un essai de phase I testant un inhibiteur de la voie de signalisation NOTCH (crenigacestat) a montré une toxicité élevée et une activité clinique limitée. Tableau 2.

Molécules	Cibles	Auteurs	Année de publication	N (patients)	Stabilisations (%)	Réponses partielles	Réponses complètes
Monothérapie							
Axitinib	VEGF, C-kit	PDGFR, Ho & al.(98)	2016	33	76 %	3	0
Cetuximab	EGFR	Locati & al.(99)	2009	23	87 %	0	0
Crenigacestat	Notch	Even & al.(100)	2020	22	18 %	0	0
Dovitinib	FGF	Dillon & al.(101)	2017	34	65 %	2	0
		Keam & al.(102)	2015	32	NA	1	0
Everolimus	mTOR	Kim & al.(103)	2014	34	79 %	0	0
Gefitinib	EGFR	Jakob & al.(96)	2015	37	0 %	0	0
Imatinib	C - kit	Pfeffer & al.(95)	2007	10	20 %	0	0
		Hotte & al.(104)	2005	16	56 %	0	0
		Lin & al.(105)	2005	5	25 %	NA	0
		Ochel & al.(106)	2005	4	25 %	NA	0
Lapatinib	EGFR	Aguinik & al.(107)	2007	29	15 %	0	0
	ErbB2						
Sorafenib	VEGF, BRAF, kit	PDGFR, RET, C-kit, Locati & al.(97)	2016	19	47%	2	0
Sunitinib	VEGF, C-kit	PDGFR, Chau & al.(108)	2012	13	85 %	0	0

Vorinostat	Histone désacetylase	Ramalingam & al.(109)	2007	3	0 %	0	0
		Goncalves & al.(110)	2017	30	90 %	2	0
Lenvatinib	VEGF, FGF, C-Tchekmedyian, kit, PDGFR, RET	& al.(111)	2019	33	75 %	5	0
		Locati & al.(112)	2020	28	77 %	3	0
Polythérapies							
Bortezomib + Doxorubicine	26s protéasome, NF-kB	Argiris & al.(113)	2011	24	71 %	0	0
Lenalidomide + Sorafenib	Kinase EGFR	Ganesan & al.(114)	2014	9	22 %	0	0

Tableau 2. Thérapies ciblées et CAK phase I et II : principaux résultats (liste non exhaustive).

3.6.5 Immunothérapie

L'immunothérapie semble montrer une efficacité limitée chez les patients atteints de CAK (essai Keynote 158, NISCAHN). Tableau 3.

Molécules	Cibles	Auteurs	Années publication	N patients	Stabilisation (N, %)	Réponse partielle	Réponse complète
Monothérapie							
Nivolumab	PD1	Fayette & al.(115)	2019	46	26 (56,5 %)	4 (8,7 %)	0
Pembrolizumab	PD1	Even & al.(116)	2022	59	48,6 % (toute histologie)	2 (3,4 %)	0
Polythérapies							
Nivolumab+ Ipilimumab	PD1 CTLA4	Tchekmedyan & al. (117)	2019	32	15 (46,8 %)	2 (6,2 %)	0

Tableau 3. Immunothérapie et CAK phase I et II : principaux résultats (liste non exhaustive).

3.6.6 Essais en cours

Il existe des perspectives de recherche avec plusieurs essais en cours tels que l'essai de phase II testant un inhibiteur de la voie NOTCH (AL 101) (AL 101, NCT03691207). Plusieurs essais visent à tester la combinaison de traitement tels que pembrolizumab et lenvatinib (NCT04209660), Androgen Deprivation Therapy (ADT) et Pembrolizumab (NCT03942653), le MDM-2 inhibiteur APG-115 (NCT03781986), et chimiothérapie (NCT 03360890 ; NCT04895735).

4. Hypothèses et objectifs de recherche

4.1. REFCOR : notre base de travail

Le Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares (REFCOR) a été créé en 2008 sous l'impulsion de la Société Française d'ORL (SFORL), grâce à un financement de l'Institut National du Cancer (INCa). Il regroupe la plupart des centres français spécialisés dans le traitement des cancers de la tête et du cou, incluant différentes spécialités (chirurgiens ORL, chirurgiens maxillo-faciaux, médecins anatomopathologistes, radiothérapeutes, oncologues).

Il a pour mission d'améliorer la prise en charge des patients et de développer la recherche dans le domaine des cancers rares de la tête et du cou. Il regroupe 27 centres experts régionaux multisites avec un total de 45 centres actifs (118). Ces centres incluent prospectivement les cas qu'ils prennent en charge dans une base de données nationale, à l'aide d'assistants de recherche clinique financés par l'INCa. Début 2022, le 10 000^e cas a été inclus. Le REFCOR organise également des RCP nationales et une relecture des diagnostics histologiques par un groupe d'experts anatomopathologistes. Le Réseau a publié des recommandations de pratique clinique, en cours d'actualisation.

4.2. Epidémiologie et facteurs pronostiques

Au moment du début de notre réflexion en 2017, une première étude épidémiologique du REFCOR avait été réalisée en 2012, soit trois ans après la création de la base de données (119), sur une série de 95 patients (61). Cette étude ne se démarquait pas des autres articles publiés sur le CAK : il s'agissait majoritairement de séries rétrospectives et incluant de faibles effectifs de patients (120–122). Les cinq séries de la littérature de grande puissance (à plus de 1 000 patients), ne recueillaient quant à elles qu'un nombre de variables limité et principalement des variables cliniques (4,123–126). Les résultats de ces études étaient souvent discordants, notamment à propos des facteurs histo-pronostiques péjoratifs comme les embolies vasculaires et les engainements péri-nerveux (127,128).

L'analyse des facteurs pronostiques des patients atteints de CAK de ces études portait sur la survie globale (SG), la survie sans récurrence (SSR) ou la survie sans métastase (SSM). Or, le critère de jugement le plus adapté pour combiner un nombre suffisant d'évènements sur un délai de

suivi pas trop allongé, tout en gardant la meilleure pertinence clinique pour cette tumeur à évolution imprévisible nous semblait être la survie sans évènement (SSE), combinant survie sans récurrence locale et à distance.

La montée en charge de la base de données a permis depuis 2008 d'obtenir un plus grand nombre de cas recensés. Un recul de 10 ans et un nombre accru de sujets ont permis de constituer une base de données conséquente pour réaliser une nouvelle analyse.

Le premier axe de ma thèse nous a donc conduit à mener une étude épidémiologique.

L'objectif principal de ce premier axe était de rechercher des facteurs pronostiques cliniques et histologiques en termes de survie sans évènement (SSE) chez les patients atteints de CAK inclus dans cette base de données. L'objectif secondaire de notre étude était de décrire l'histoire naturelle de cette population.

Les résultats de cette première étude nous ont permis de mieux comprendre l'histoire naturelle et d'en faire ressortir deux questions de pratiques cliniques concernant la stratégie thérapeutique, pour lesquelles il n'y avait pas de réponse claire.

4.3. Faut-il réaliser un curage ganglionnaire chez les patients N0 ?

Le taux faible de patients présentant une atteinte ganglionnaire cervicale clinique, le caractère exceptionnel des métastases ganglionnaires occultes et la constatation d'une attitude quasiment aléatoire des centres lorsqu'il s'agissait de réaliser ou non un curage ganglionnaire chez les patients N0, traduite par une proportion proche du 50 / 50 a engagé notre réflexion autour de la question du 2^e axe de recherche.

Sur le plan méthodologique, nous étions confrontés à l'absence de randomisation possible et la présence d'études antérieures de petits effectifs sans randomisation qui ne permettaient pas de répondre à la question.

La base de données du REFCOR permet de réaliser des études observationnelles basées sur des données de la population en vie « réelle ». Elle permet de collecter un nombre significatif de données de patients à un moindre coût. Cependant, elle ne peut prétendre à l'exhaustivité, ce qui la différencie d'un registre.

Notre base de données ne concerne donc qu'un échantillon d'individus que l'on peut postuler être représentatif, puisque les centres experts sont répartis sur tout le territoire national et drainent la majorité des cancers rares soignés en France.

Les essais contrôlés randomisés sont le gold standard pour étudier la relation entre l'exposition dans un groupe et un événement en évitant les biais de sélection. En permettant un équilibre entre les caractéristiques observées ou non entre les groupes exposés / non exposés.

Ce type d'études présente plusieurs limitations : elles peuvent sortir du contexte de la vie « réelle » en sélectionnant les patients éligibles et en pratiquant une surveillance plus rapprochée qu'en contexte normal mais surtout elles ne sont en pratique pas objectivement réalisables pour un cancer rare, du fait du risque d'une courbe d'inclusion trop lente et de la multiplication nécessaire des sites investigateurs (43).

Le score de propension, décrit en 1983 par Rosenbaum et Rubin, est un outil méthodologique destiné aux études observationnelles pour limiter les biais liés à la non randomisation (129). Il permet de rendre une population étudiée comparable entre les deux groupes exposés, aboutissant ainsi à une situation de « quasi-randomisation ». Le score en lui-même est défini comme étant la probabilité qu'un individu soit placé dans le groupe d'exposition, en prenant en considération un ensemble des caractéristiques observées chez un sujet (130).

Le taux d'envahissement ganglionnaire cN+ varie selon les séries de 4 % à 33 % (125,131,132). La présence d'un envahissement ganglionnaire est reconnu comme facteur de mauvais pronostic (61,127,128,133). Le taux de métastase ganglionnaire occulte (i.e. cN0pN+) est faible (14 %, méta – analyse de Ning & al.) (134). La nécessité d'un évidement ganglionnaire chez les patients cN0 était donc soumise à discussion. En 2018, au moment de la conception de l'étude, la stratégie thérapeutique était basée en France sur deux référentiels d'accord d'experts (119,135). Ces recommandations se basent sur des séries, pour la plupart rétrospectives, ne permettant que des recommandations optionnelles de grade C.

Les quelques études réalisées jusqu'alors n'ont pas montré de bénéfice en termes de survie globale lorsqu'un curage ganglionnaire était pratiqué (136). Aucune série publiée n'étudiait l'influence d'un curage sur la SSE de façon comparative par score de propension.

L'objectif principal de notre 2^e axe d'étude a donc été de mettre en évidence l'impact d'un curage cervical chez les patients cN0 atteints de CAK sur la SSE. Les objectifs secondaires ont été d'étudier cet impact sur les SSR, SSM et SG.

4.4. Faut-il proposer une radiothérapie post-opératoire chez les stades T1 T2 ?

La stratégie thérapeutique chez les patients atteints de CAK reste basée sur de faibles niveaux de preuve. Seule la prise en charge chirurgicale au stade localisé et résécable est consensuelle (61,118). Récemment, les recommandations de l'ASCO ont préconisé une radiothérapie post-opératoire systématique dans le CAK (49). La recommandation portait sur tous les stades, avec un niveau de preuve qualifié d'intermédiaire. Elle se base essentiellement pour préconiser la radiothérapie post-opératoire dans les petits stades sur l'étude rétrospective de *Lee et al.* qui retrouvait sur une base de données nationale une différence de survie globale significativement en faveur de la radiothérapie post-opératoire (RTPO), y compris pour les T1-T2N0, mais pas si les marges étaient négatives (137). Les analyses étaient basées sur la survie globale.

L'objectif principal de notre 3^e axe de recherche a été d'analyser l'impact de la RTPO les patients atteints de CAK de stades 1 et 2 (T1/T2 N0M0) sur la SSE.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier cet impact sur les SSR, SSM et SG.

Afin de pallier l'absence de randomisation, inenvisageable compte tenu de la rareté des CAK, un score de propension a été réalisé pour appairer les patients et limiter le risque de biais de sélection.

AXE I :

EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS
PRONOSTIQUES

1. Introduction

L'objectif principal de ce premier axe est de rechercher des facteurs pronostiques cliniques et histologiques en termes de SSE des patients atteints de CAK inclus dans cette base de données.

L'objectif secondaire de notre étude est de décrire l'histoire naturelle de cette population.

2. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive, pronostique, prospective, multicentrique avec inclusion de cas incidents. L'inclusion des patients dans la base de données a été réalisée par chacun des centres participant au REFCOR.

Le recueil de données a été réalisé à l'aide d'un questionnaire standardisé par un médecin référent. Les données étaient intégrées dans la base de données informatisée du REFCOR. Cette base a obtenu l'autorisation du comité d'éthique (CCTIRS n ° 11 337) et de la commission nationale informatique et liberté (CNIL DR 2012-070). Les données étaient anonymisées, un consentement éclairé était signé en conformité avec la loi française.

La période d'inclusion des patients s'étend du 1^{er} janvier 2009 au 06 février 2018. Etaient inclus tous les patients pris en charge dans un des centres participant au REFCOR, avec un codage au diagnostic anatomopathologique M 8200/3 de la CIM O correspondant au CAK (N = 670 dans 44 centres). Ont été exclus les patients pour lesquels la donnée de SSE était absente (N = 183) ou pour lesquels le diagnostic était redressé après première relecture des dossiers (N = 17). Au total, 470 patients atteints de CAK ont été inclus.

Un contrôle de qualité des données a été assuré par deux relectures des dossiers. Une mise à jour de la base a été demandée en septembre 2017 aux médecins référents des différents sites. Une relecture des comptes rendus histologiques initiaux disponibles (pièce opératoire ou biopsie) a été effectuée, permettant une vérification supplémentaire des données. Les caractéristiques des 183 patients exclus pour données de survie manquantes ont été comparées à celles des patients aux données complètes afin d'éliminer un biais de sélection. Aucune différence significative n'a été constatée.

Le critère de jugement principal pour l'analyse pronostique était la SSE. Les événements étaient définis par une récurrence ou progression, une métastase ou un décès.

Les données thérapeutiques ont été exclues de la recherche des facteurs pronostiques. Elles font l'objet d'une étude complémentaire.

Pour les durées de suivi, la date de diagnostic retenue était la date de diagnostic histologique. La date des dernières nouvelles était la date de la dernière consultation ou du premier évènement (récidive locale, métastatique ou décès).

Les critères de jugements secondaires étaient la SG, la SSR et la SSM.

La survie des patients a été étudiée en fonction des critères suivants :

- Sexe ;
- Age au diagnostic (< 65 ans versus \geq 65 ans) ;
- Indice de Masse Corporelle (IMC) : Dénutrition (< 16,5) versus IMC normal versus Obésité (\geq 30) ;
- Profession (exposée versus non exposée).

La Catégorie Socio-Professionnelle (CSP) était recueillie selon la codification en 8 classes établie par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) (20) : 1/ Agriculteurs, exploitants ; 2/ Artisans, commerçants, chefs d'entreprise ; 3/ Cadres, professions intellectuelles supérieures ; 4/ Professions intermédiaires ; 5/ Employés ; 6/ Ouvriers ; 7/ Inactifs ayant déjà travaillé 8/ Autres sans activité professionnelle.

- Consommation de tabac ;
- Consommation d'alcool ;
- Taille tumorale : T1 - T2 versus T3 - T4 ;
- Statut cN : cN0 versus cN ;
- Site tumoral : « GSP » versus « GSA » ;
- Limites chirurgicales : (« saines » versus « douteuses » ou « envahies ») ;
- Grade histologique : grade 1-2 versus grade 3 ;
- Statut pN : pN0 versus pN+ ;
- Engainements péri-nerveux ;
- Emboles vasculaires ;
- Nécroses.

Elles ont été recodées en deux catégories nommées « exposées » et « non exposées ». Les « exposées » comprenaient les professions manuelles et à risque d'exposition de toxiques : agriculteurs, artisans, contremaitres, agents de maitrises et ouvriers.

Une analyse bivariée de la SSE en fonction des covariables a été effectuée par un test du log Rank. L'analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'un modèle de Cox par méthode du *stepwise* ascendant. Un résidu de *Shoenfeld* a été mesuré pour valider le modèle. Les représentations graphiques ont été réalisées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Toutes les analyses statistiques ont été menées à l'aide du logiciel (*R version 3.6.0 (2019-04-26)*).

3. Résultats

3.1 Descriptifs

Parmi les 470 patients inclus, l'âge moyen au diagnostic était de 54 ans (médiane de 55 ans, extrêmes [18 - 90]), le sexe majoritairement féminin (sex-ratio de 1,5), l'IMC moyen égal à 25 kg/m² (médiane à 25, extrêmes [16 - 46]), l'index de Karnofsky moyen égal à 91 % (médiane à 90 %, extrêmes [40 % - 100 %]).

Les dates de diagnostic s'étendaient de 1992 à 2017. Les patients ont été majoritairement inclus après 2009.

Les glandes salivaires accessoires étaient le site majoritairement atteint (60 %). Les quatre principales localisations atteintes étaient : les cavités sinusiennes (25 %), la parotide (21 %), la cavité buccale (18 %) et la glande sous maxillaire (13 %).

La majorité des patients avaient des stades avancés : 20 % de T3 et 38 % de T4. 89 % des patients étaient cN0. 7 % des patients étaient métastatiques d'emblée. 86 % des tumeurs du massif facial étaient classées T3-T4 ; 58 % des glandes salivaires principales étaient classées T1-T2.

Les patients ont été traités au stade initial par un traitement chirurgical dans 86 % des cas.

Les durées de séjours pour la chirurgie étaient en moyenne de 9 jours avec des extrêmes allant de 1 à 92 jours, médiane de 5 jours.

51 % des patients ont bénéficié d'un curage cervical.

Au total, 18 % des patients étaient pN+ (quel que soit le statut cN initial). L'analyse des chirurgies des aires ganglionnaires en fonction du site tumoral primitif a montré une faible proportion de curage dans les localisations du massif facial (17 %) comparée à l'atteinte des glandes salivaires principales (67 %) ou de la cavité orale (84 %). 74 % des patients ont bénéficié d'un traitement par radiothérapie (seul ou post opératoire), dont 85 % en post opératoire (283 patients / 331). 65 % des patients irradiés présentaient au diagnostic des stades T3-T4.

18 % des patients ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie dont 77 % de façon concomitante à la radiothérapie.

La chimiothérapie d'induction n'a été réalisée que chez 6 patients de stade T4.

Trois cent trente-quatre comptes rendus histologiques de 29 centres ont pu être relus.

21 % des tumeurs présentaient un contingent solide \geq 30 % (grade 3 histologique) ; 33 % avaient des embolies vasculaires et 70 % des engainements péri-nerveux.

Tableau 4.

Variables	Modalités	Effectifs	%
		470	100%
Sexe	Femme	279	59 %
	Homme	191	41 %
Age	< 65	352	75 %
	≥ 65	118	25 %
IMC	Dénutrition	5	1 %
	Normal	342	86 %
	Obésité	52	13 %
	na	71	
Profession	Non exposé	241	77 %
	Exposé	73	23 %
	na	156	
Consommation alcool	Non	374	86 %
	Oui	59	14 %
	na	37	
Consommation tabac	Non	318	72 %
	Oui	122	28 %
	na	30	
Immunodépression	Non	437	93 %
	Oui	33	7 %
	na	0	

Site tumoral	<u>Glandes Salivaires Accessoires</u>	281	60 %
	Lèvres Cavité orale	83	18 %
	Fosse nasale Ethmoïde	62	13 %
	Sinus maxillaire	57	12 %
	Oropharynx	34	7 %
	CAE	14	3 %
	Cavum	13	3 %
	Larynx sous glottique	7	1 %
	Larynx glottique	5	1 %
	Orbite	4	1 %
	Larynx sus glottique	2	0 %
	Hypopharynx	0	0 %
	<u>Glandes Salivaires Principales</u>	186	40 %
	Parotide	98	21 %
	Sous max	62	13 %
	Sublinguale	6	1 %
	GSP sans précision	20	4 %
	na	3	
Stade T	T1	80	19 %
	T2	97	23 %
	T3	86	20 %
	T4	164	38 %
	na	43	

Stade cN	cN0	385	89 %
	cN1	27	6 %
	cN2	20	5 %
	cN3	1	0 %
	na	37	
Stade M	M0	403	93 %
	M1	31	7 %
	na	36	
Stade TNM	Stade 1	74	18 %
	Stade 2	81	19 %
	Stade 3	74	18 %
	Stade 4	187	45 %
	na	54	
Chirurgie	Non	67	14 %
	Oui	399	86 %
	na	4	
Marges	Saines	126	38 %
	Proches	72	21 %
	Envahies	137	41 %
	na	64	
Ganglions envahis (pN)	pN0	133	82 %
	pN+	30	18 %
	na	19	

Rupture capsulaire	RC -	6	25 %
	RC +	18	75 %
	na	6	
Chimiothérapie	CT -	363	82 %
	CT +	80	18 %
	na	27	
Radiothérapie	RT -	119	26 %
	RT +	332	74 %
	na	19	
Grade histologique	1	163	62 %
	2	51	19 %
	3	48	18 %
	na	208	
Nécrose	Nécrose -	21	57 %
	Nécrose +	16	43 %
	na	433	
Emboles vasculaires	EV -	99	67 %
	EV +	49	33 %
	na	322	
Engainements périnerveux	EPN -	72	30 %
	EPN +	169	70 %
	na	229	

Tableau 4. Caractéristiques des 470 patients atteints de CAK de la base de données REFCOR.

3.2 Survie

Le durée moyenne de suivi des patients était de 39 mois avec un premier quartile à 13 mois, une médiane à 25 mois et un troisième quartile à 52 mois ; extrêmes [0-282 mois]. Au cours du suivi, 213 évènements sont survenus, 45 % des patients ont présenté au moins un de ces évènements au cours du suivi.

La médiane de SSE était de 59 mois (IC 95 % [54 - 73 mois]). Les taux de SSE à 5 ans et à 10 ans étaient respectivement de 50 % (IC 95 % [0,44 - 0,56]) ; et 20 % (IC 95 % [0,14 - 0,28]).

Figure 4.

Les taux de SG, de SSM et de SSR à **5 ans** étaient de :

- SG : 85 % (IC 95 % [0,81 - 0,89]) ;
- SSM : 62 % (IC95 % [0,57 - 0,69]) ;
- SSR : 64 % (IC 95 % [0,58 - 0,7]).

Les taux de SG, de SSM et de SSR à **10 ans** étaient respectivement de :

- SG : 67 % (IC 95 % [0,60 - 0,77]) ;
- SSM : 46 % (IC 95 % [0,38 - 0,54]) ;
- SSR : 30 % (IC 95 % [0,23 - 0,4]).

Figure 4.

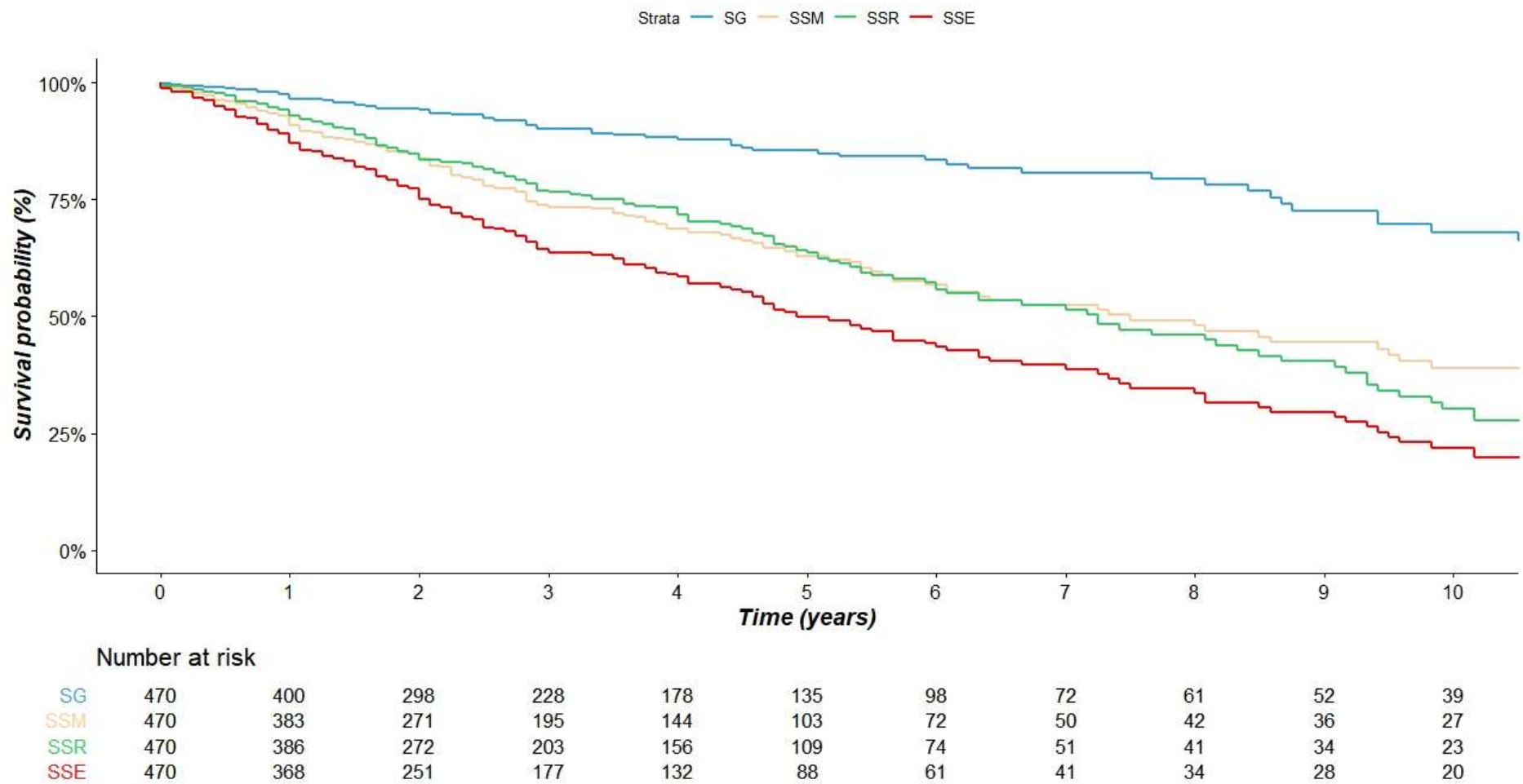


Figure 4. Graphique représentant la survie globale (SG), la survie sans récurrence (SSR), la survie sans métastase (SSM) et la survie sans évènement (SSE) des 470 patients atteints de CAK de la base de données nationale REFCOR.

3.3 Analyse bi-variée

Après analyse bivariée, neuf variables influençant défavorablement la SSE ont été identifiées : parmi elles, 2 caractéristiques épidémiologiques (L'âge, L'IMC) ; 3 caractéristiques cliniques (Le stade T ; Le stade cN, Le stade III-IV) et 4 caractéristiques histologiques (La rupture capsulaire, Le stade pN, Le grade histologique, Les engainements périnerveux). Tableau 5.

3.4 Analyse multivariée

Après ajustement, trois facteurs de mauvais pronostic liés à la SSE ont été retenus :

- L'âge \geq 65 ans ;
- La dénutrition ;
- Le stade cN+.

Tableau 5. Figure 5.

Variables	Modalités	Effectifs	Evènements observés	SSE médiane (mois)	Modèle bivarié			Modèle ajusté (stepwise)		
					HR	IC 95%	P value (log rank test)	HR	IC 95%	P value (log rank test)
Age	< 65	352	161	68						
	≥ 65	118	52	43	1,76	[1,27-2,42]	<0,001*	1,67	[1,21-2,32]	0,002*
Sexe	femme	279	121	59						
	homme	191	92	59	1,06	[0,80-1,39]	0,69	na	na	na
Profession	non exposée	241	104	59						
	exposée	73	34	68	0,95	[0,64-1,40]	0,79	na	na	na
IMC	normal	342	153	66						
	dénutrition	5	4	35	3,17	[1,17-8,60]		2,62	[1,06-6,46]	
	obésité	52	24	57	1,31	[0,85-2,02]	0,03*	1,47	[0,99-2,17]	0,04*
Alcool	non	374	170	62						
	oui	59	27	73	1,16	[0,77-1,74]	0,48	na	na	na
Tabac	<u>non</u>	<u>318</u>	<u>147</u>	<u>64</u>						
	<u>oui</u>	<u>122</u>	<u>53</u>	<u>52</u>	<u>1,18</u>	<u>[0,86-1,63]</u>	<u>0,3</u>	<u>na</u>	<u>na</u>	<u>na</u>
Immuno-dépression	non	437	197	62						
	oui	33	16	34	1,6	[0,95-2,66]	0,07	na	na	na

Variables	Modalités	Effectifs	Evènements observés	SSE médiane (mois)	Modèle bivarié			Modèle ajusté (stepwise)		
					HR	IC 95%	P value (log rank test)	HR	IC 95%	P value (log rank test)
Site	GSA	281	123	66						
	GSP	186	89	55	1,09	[0,83-1,43]	0,56	na	na	na
T	T1-T2	177	64	77						
	T3-T4	250	123	52	1,37	[1,01-1,86]	0,042*	1,28	[0,96-1,70]	0,1
cN	cN0	385	153	68						
	cN+	48	35	27	2,69	[1,89-4,01]	<0,001*	2,08	[1,49-2,94]	<0,001*
Stade	stade 1 stade 2	155	53	80						
	stade 3 stade 4	261	130	54	1,46	[1,06-2,02]	0,02*	na	na	na

Variables	Modalités	Effectifs	Evènements observés	SSE médiane (mois)	Modèle bivarié			Modèle ajusté (stepwise)		
					HR	IC 95%	P value (log rank test)	HR	IC 95%	P value (log rank test)
Marge	saine	126	43	87						
	envahie	209	89	59	1,31	[0,91-1,89]	0,15	na	na	na
pN	pN0	133	50	80						
	pN+	30	20	27	2,78	[1,62-4,77]	<0,001*	na	na	na
Rupture capsulaire	non	139	52	80						
	oui	18	14	18	3,89	[2,01-7,21]	<0,001*	na	na	na
Grade	grade 1	214	80	71						
	grade 2	58	31	46	1,56	[1,04-2,4]	0,03*	na	na	na
EPN	non	72	20	110						
	oui	169	75	56	1,79	[1,09-2,93]	0,02*	na	na	na
EV	non	99	27	97						
	oui	49	27	48	1,65	[0,96-2,83]	0,07	na	na	na

Tableau 5. Analyses bivariées et multivariées des différentes variables d'intérêt sur la SSE (évènements, médiane et hazard ratio) (*p value ≤ 0,05).

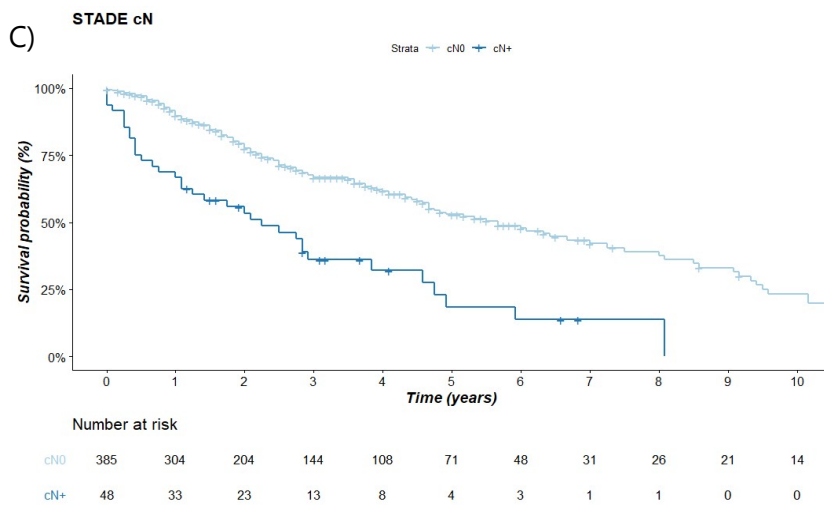
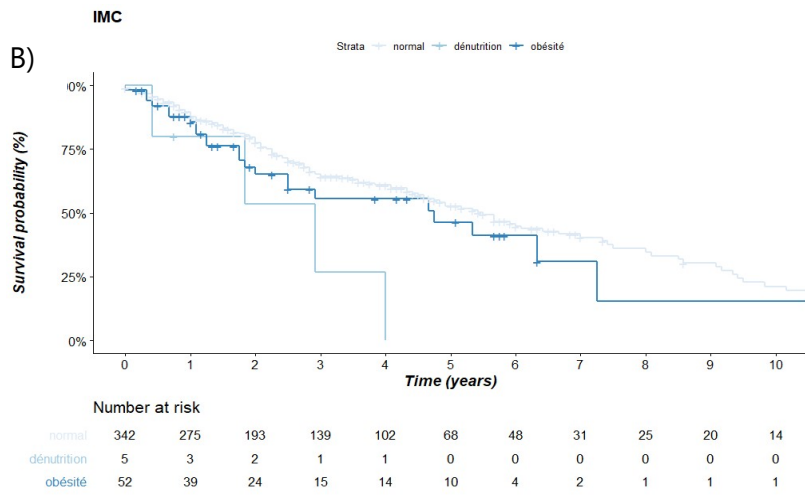
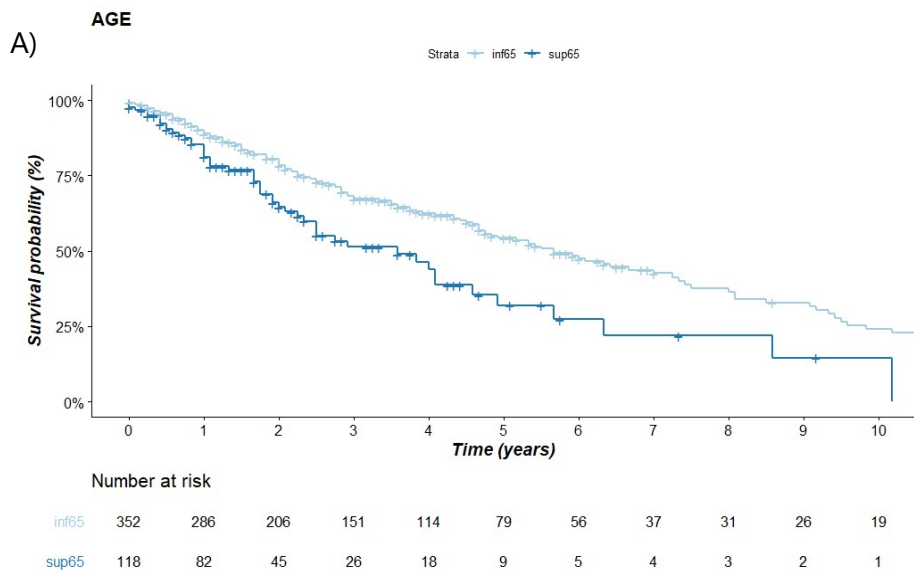


Figure 5. Graphique représentant la survie sans évènement en fonction de l'âge (A), l'IMC (B) et le stade cN (C).

4. Discussion

Le REFCOR, financé par l'Institut National du Cancer (INCa), a permis une structuration nationale de la prise en charge des tumeurs ORL rares et une centralisation du recueil de données de recherche. La base de données du REFCOR a ainsi permis le recueil de 25 variables épidémiologiques, cliniques et histologiques. Ce recueil a été conçu pour être le plus exhaustif possible. C'est, à notre connaissance, l'étude ayant le plus grand nombre de variables prises en compte simultanément et à l'heure actuelle, la plus grande série française de patients atteints de CAK (5,61).

L'âge moyen au diagnostic des patients était de 55 ans, similaire aux autres études (124,138). Le genre était majoritairement féminin avec un sex-ratio à 1,5. Ce résultat correspond à celui des autres séries (124,128).

40 % des tumeurs étaient localisées au niveau des glandes salivaires principales, chiffre qui varie de 29 % à 47 % selon les études (127,128). La plus touchée était la parotide avec un taux de 21 % dans notre série. Des proportions similaires sont retrouvées dans la littérature, allant de 22 % à 32 % (139,140).

Les glandes salivaires accessoires étaient majoritairement touchées, avec une prédominance pour le site « sinus », premier site atteint dans notre série (25 %). La fréquence de la localisation sinusienne est diversement présente selon les séries, de 8 % à 19 % (120,141). La troisième localisation la plus fréquente de notre série était la cavité buccale avec un taux de 18 %. Ce taux varie dans la littérature de 17 % à 58 % (128,139).

Cette variabilité peut s'expliquer par un classement parfois aléatoire pour une tumeur localisée au niveau du palais dur, pouvant être catégorisée soit comme une tumeur de la cavité buccale soit une tumeur des fosses nasales : le point de départ précis de ces tumeurs est difficile à préciser en cas de tumeurs volumineuses.

Dans notre série, 19 % des tumeurs étaient classées T1, ce qui est comparable aux taux de la littérature qui varient de 22 % à 29 % (128,138).

38 % des tumeurs étaient classées T4 au diagnostic. Ce taux est supérieur à celui retrouvé dans la littérature (de 9 % à 28 %) (127,138). 86 % des tumeurs du massif facial étaient classées d'emblée T4 et nous avons une plus grande proportion de tumeurs sinusiennes dans notre

série, ce qui explique cette différence. Notre proportion de T4 parmi nos tumeurs du massif facial est la même que dans une autre série de CAK ciblant cette localisation (142). Cette sur-représentation des tumeurs sinusiennes dans notre série peut être attribuable à un effet centre puisque certains centres du REFCOR à fort recrutement sont spécialisés dans la prise en charge des tumeurs sinusiennes.

L'envahissement ganglionnaire au diagnostic était rare avec 11 % de patients classés cN+. Cette faible proportion varie de 9,2 % à 15 % selon les études (127,128). Ceci peut être expliqué par la faible propension des localisations sinusienne et parotidienne à l'envahissement ganglionnaire, notamment en raison de leur histoire naturelle d'extension via les gaines péri-nerveuses (143,144).

Le pourcentage de métastases au diagnostic était faible (7 %). Ce taux est comparable à ceux retrouvés dans la littérature, entre 2,4 % et 4 % (120,138). Dans notre étude, 71 % des comptes rendus histologiques ont bénéficié d'une relecture.

Le contingent solide (≥ 30 % soit grade 3) était présent chez 21 % des patients, taux similaire aux données de la littérature (27 %) (145). Les engainements péri-nerveux étaient présents chez 70 % des patients, cette proportion pouvant varier de 31 % à 70 % dans la littérature (127,145). Dans notre série, la notion d'engainements péri-nerveux n'était spécifiée que dans 51 % des comptes rendus histologiques. La description histologique semble opérateur dépendante et il n'existe pas de compte rendu standard systématisé pour le diagnostic de CAK, ce qui mériterait pourtant d'être proposé.

41 % des pièces opératoires étaient en marges positives. Cette proportion est très variable selon les études, pouvant aller de 9 % à 42 % (121,127). Dans notre série, une forte proportion de stade avancé (T4) et une proportion plus élevée de tumeur sinusienne entraînent des difficultés techniques à être en résection en marge saine et pourrait expliquer ce taux.

Les taux de survie globale, sans évènement, sans récurrence et sans métastase à 5 ans et à 10 ans sont décrits et comparés aux données de la littérature dans le tableau 6.

	A 5 ans		A 10 ans		
	REFCOR	Autres séries	REFCOR	Autres séries	Références
SG	85 %	76-90 %	67 %	52- 65 %	(4,120,121,145)
SSR	64 %	55-90 %	30 %	37-86 %	(146)
SSM	62 %	40-70 %	46 %	30-50 %	(68,147,148)
SSE	50 %	56- 89 %	20 %	20-40 %	(149,150)

Tableau 6. Comparaison des taux de survie globale, survie sans récurrence, survie sans métastase et survie sans évènement de la série des 470 patients atteints de CAK à ceux de la littérature.

Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature, confirmant le caractère évolutif lent mais agressif de cette pathologie.

En analyse bivariée, l'âge, la dénutrition, le stade T3-T4, le statut cN+, le stade 3-4, le pN+, la rupture capsulaire, le grade 3 histologique et la présence d'engainements péri-nerveux influençaient péjorativement la SSE.

En analyse multivariée, trois facteurs influençaient péjorativement de manière indépendante la SSE : l'âge > 65 ans, la dénutrition et le statut cN+.

L'âge a, comme cela était attendu, été retrouvé comme facteur pronostic de SSE dans notre étude, comme dans la plupart des autres séries (122,125,128).

La dénutrition est un facteur de mauvais pronostic, non spécifique du CAK. Elle est probablement corrélée au stade tumoral et à l'âge du patient, ce qui explique qu'elle ne résiste pas à l'ajustement dans le cadre d'un modèle multivarié.

La taille tumorale ressortait en analyse bivariée comme facteur de mauvais pronostic. Ce facteur ne résistait pas à l'ajustement dans un modèle multivarié. Cette constatation est en accord avec la divergence des résultats retrouvés dans la littérature, où la taille tumorale est considérée comme pronostique pour les uns (124,125,128) ; et non pour les autres (122,133).

Le site tumoral n'a pas influencé le pronostic dans notre étude. Dans la littérature, la localisation au niveau du massif facial est pourtant décrite comme de mauvais pronostic (4,122). Du fait de leur localisation, elles seraient diagnostiquées à des stades plus tardifs en raison de leur caractère plus asymptomatique (4). Le site tumoral dans ces études pourrait donc n'être qu'un facteur de confusion, puisque les données de ces séries ne comportent pas la taille tumorale.

Dans notre série, le taux d'atteinte ganglionnaire était faible au diagnostic (11 %). L'existence d'un envahissement ganglionnaire (cN+) est facteur pronostique défavorable et indépendant. Ces résultats sont soutenus par plusieurs études, notamment Llyod, Spiro et Oplatek, qui ont aussi démontré une corrélation positive entre l'envahissement ganglionnaire cervical et le développement de métastases à distance (3,133,138).

Le pN+ et la rupture capsulaire sont des facteurs pronostiques péjoratifs sur la SSE en analyse bivariée. Ils sont corrélés au cN+, qui ressort de façon indépendante en analyse uni et multivariée. L'absence des critères pN+ et rupture capsulaire dans notre modèle multivarié peut s'expliquer par la plus grande quantité de données manquantes par rapport au cN+.

Le grade histologique et en particulier la composante histologique « massive » (grade 3) était associé à un pronostic péjoratif sur la SSE en analyse bivariée. *Matsuba* et *Van Weert* trouvent le même résultat, alors que Spiro les contredit (3,145,151).

Les engainements péri-nerveux étaient des facteurs pronostiques péjoratifs sur la SSE en analyse bivariée. Ils sont parfois également considérés comme facteurs pronostiques dans la littérature (128,152).

Les embolies vasculaires ne sont pas corrélés à la survie dans notre étude. Peu de séries étudient ce critère. Seule l'étude d'*Oplatek* lui trouve une influence pronostique (133).

Les marges chirurgicales n'ont pas influencé la SSE. Pourtant, *Llyod* trouve que ce facteur n'influence pas la SG mais a un effet sur la SSE (138).

Le choix de la SSE a été dicté par plusieurs raisons. Il s'agissait de privilégier l'étude des CAK à un stade localement avancé pour chercher à en optimiser la prise en charge initiale. La SSE permet d'observer plus d'évènements sur une durée de suivi plus courte, le pronostic vital des patients étant en général engagé bien longtemps après le début de l'évolution métastatique. C'est dans le but d'éviter la récurrence locale et la récurrence métastatique que les premières lignes

de traitement doivent progresser. La qualité de nos données permettait ce choix, que n'ont pas eu la plupart des auteurs des autres séries publiées. Cette étude est la première étape d'une analyse des stratégies thérapeutiques qui sera réalisée sur la base du REFCOR. Le traitement a donc été délibérément exclu des analyses pronostiques, afin d'éviter le paradoxe de Simpson : le traitement est un facteur extrinsèque à la maladie, qui influence le pronostic mais qui est également influencé par ce pronostic (70).

Cette étude comporte plusieurs limitations. 30 % des données de notre série étaient manquantes. Le critère de jugement principal (SSE) manquait pour 183 patients qui n'ont donc pu être inclus. La comparaison des caractéristiques connues chez ces patients avec celles des patients inclus n'a pas révélé de différence, ce qui nous a permis de les exclure sans redouter de biais de sélection.

Actuellement, de nombreux marqueurs émergent comme facteurs pronostiques et prédictifs de réponse aux thérapies ciblées : ckit, VEGF, Notch 1 et Myb sont décrits comme influençant le pronostic et ouvrent la voie à des thérapies ciblées (153–156).

Nous n'avons pas pu étudier de marqueurs moléculaires dans notre étude car leur notification dans les comptes rendus histologiques était extrêmement disparate et manquait dans une proportion élevée de cas.

5. Conclusion

Cette série prospective de 470 patients atteints de CAK confirme la prédominance féminine observée dans cette maladie, l'âge moyen de 54 ans et une majorité (60 %) de glandes salivaires accessoires.

L'âge, l'IMC et le stade N sont les trois principaux facteurs pronostiques cliniques influençant la SSE. La taille tumorale, les engainements péri-nerveux et la présence d'un contingent massif (grade 3 histologique) influencent également défavorablement le pronostic.

AXE II :

FAUT-IL REALISER UN CURAGE
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE
CARCINOME ADENOÏDE KYSTIQUE
CN0 ? ANALYSE PAR SCORE DE
PROPENSION

1. Introduction

L'objectif principal de notre étude est de mettre en évidence l'impact d'un curage cervical chez les patients cN0 atteints de CAK sur la SSE. Les objectifs secondaires sont d'étudier cet impact sur les survies sans récurrence (SSR), sans métastase (SSM) et globale (SG).

2. Matériel et méthodes

2.1. Population et base de données

Une étude prospective multicentrique comparative avec inclusion de cas incidents et appariement par score de propension a été conduite du 1^{er} janvier 2009 au 06 février 2018.

Le recueil de données a été réalisé à l'aide d'un questionnaire standardisé. Les données étaient intégrées dans la base de données informatisée du REFCOR.

Les données manquantes et incohérentes ont été corrigées après relecture des dossiers. Un second contrôle de qualité des données a été assuré par une relecture des comptes rendus histologiques. Les dossiers des patients qui se sont révélés pN+ après curage ont été relus.

Tout patient pris en charge dans un centre du REFCOR dont le diagnostic de CAK était confirmé (M8200/3 selon la classification CIM-O) était inclus dans la série.

Seuls les patients sans envahissement ganglionnaire clinique au stade diagnostique (cN0) et ayant été traités chirurgicalement sur le site tumoral primitif ont été sélectionnés.

Les critères d'exclusion comprenaient les patients métastatiques à distance au moment du diagnostic, un statut de traitement inconnu et les patients mineurs. Figure 6 (Diagramme de flux).

Afin de prendre en compte le type de radiothérapie effectuée après le traitement chirurgical et de vérifier l'absence d'influence de ce traitement sur la survie dans les groupes comparés, un sondage a été réalisé auprès de radiothérapeutes du réseau.

2.2. Appariement par score de propension

Pour tenir compte du biais de sélection et des potentiels facteurs de confusion entre les groupes dans les comparaisons de résultats, nous avons effectué une analyse par score de propension.

Ce score a été calculé pour chaque patient comme étant la probabilité prévue de bénéficier d'un traitement par curage cervical à partir d'une régression logistique multivariable qui comprenait les principaux facteurs de confusion associés à la survie : l'âge au moment du diagnostic, l'indice de masse corporelle (IMC), le site initial et le stade T. Ces critères ont été choisis à l'issue d'une réunion de concertation entre cliniciens experts en raison de leur pertinence clinique. Les facteurs que l'étude pronostique de la population de la série a identifié comme influant significativement le pronostic des patients (IMC, âge) ont été inclus de facto. Seules les variables a priori connues au moment de l'indication de la chirurgie pouvaient être éligibles.

Chaque patient a été pondéré par la probabilité de faire partie du groupe de patients avec curage par rapport au groupe sans curage, dans le but d'équilibrer les caractéristiques observables.

La tolérance de concordance (caliper) a été fixée à 0,02.

Compte tenu de la présence de données manquantes y compris sur les variables d'intérêt, une imputation multiple a été pratiquée (Logiciel R, fonction *mice*). Les résultats obtenus sur la série avant et après imputation ont été comparés afin de les valider. Des analyses de sensibilité ont été programmées a priori : exclusion des tumeurs sinusiennes (où le curage n'est que rarement préconisé), exclusion de l'IMC (12 % de données manquantes).

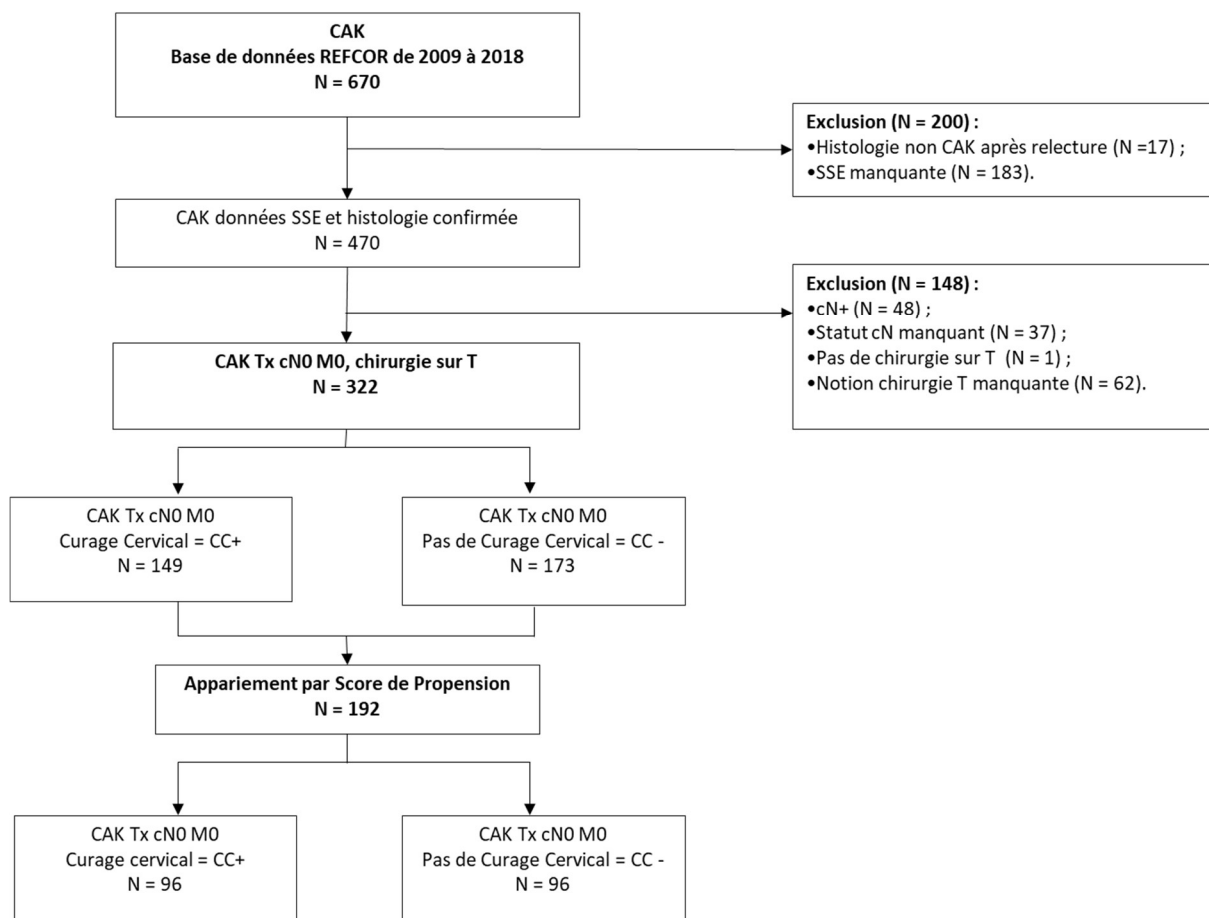


Figure 6. Diagramme de flux.

2.3. Critères de jugement

2.3.1 Critère principal

La SSE a été définie comme étant le temps écoulé entre le diagnostic et la récurrence locale ou à distance, ou le décès, ou la date du dernier suivi pour les patients censurés.

2.3.2 Critères secondaires

La SG a été définie comme étant le temps écoulé entre le diagnostic et le décès, ou la date du dernier suivi pour les patients censurés.

La SSM a été définie comme le temps écoulé entre le diagnostic et la récurrence à distance, ou le décès, ou la date du dernier suivi pour les patients censurés.

La SSR a été définie comme le temps écoulé entre le diagnostic et la récurrence locale ou le décès ou la date du dernier suivi pour les patients censurés.

2.4. Analyses statistiques

Les variables catégorielles ont été décrites par leur proportion et comparées à l'aide du test du chi 2 de Pearson ou du test exact de Fisher.

Les distributions des variables continues ont été décrites par leurs valeurs moyennes ou médianes, minimales et maximales et comparées à l'aide du test t de student ou, en cas de non-normalité, par le test de Mann-Whitney.

Tous les tests statistiques réalisés étaient bilatéraux. Une valeur P inférieure à 0,05 a été considérée comme étant statistiquement inférieure à 0,05.

La méthode Kaplan-Meier et un modèle de Cox ont été utilisés afin d'analyser SSE, la SG, la SSM, la SSR.

Les analyses statistiques et les courbes de survie ont été effectuées à l'aide du logiciel R (*R version 3.6.0 (2019-04-26)*).

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des patients

322 patients atteints de CAK cN0 ont été inclus. Les femmes étaient majoritaires (58 %) avec un sex-ratio égal à 1,4. 33 centres ont participé à l'inclusion.

L'âge moyen au diagnostic était de 53 ans (médiane 54 ans, extrêmes de 18 à 90 ans). L'IMC moyen au diagnostic était de 25 kg/m² (médiane 25 kg/m², extrêmes de 16 à 46 kg/m²). Une consommation tabagique et une intoxication alcoolique étaient retrouvées respectivement chez 31 % et 14 % des patients. 6 % des patients présentaient un antécédent d'immunodépression (principalement un diabète ou une prise de traitement immunosuppresseur).

La glande parotide (27 %), les cavités sinusiennes (25 %), la cavité buccale (20 %) et la glande sous-maxillaire (15 %) étaient les quatre principales localisations tumorales.

Le groupe de localisation majoritairement atteint était les glandes salivaires accessoires (58 %).

La proportion de patients opérés de tumeurs sinusiennes variait selon les centres, selon leur degré d'hyperspécialisation en chirurgie endonasale. La moitié des patients avaient un stade T avancé au moment du diagnostic : 20 % de T3, 32 % de T4.

Les 322 patients ont été opérés sur le site tumoral et 54 % d'entre eux ont bénéficié d'un curage cervical (CC +) : 173 patients versus 149 sans curage cervical (CC-).

Les marges de résection tumorale étaient envahies chez 40 % des patients ; elles étaient proches chez 22 % des patients.

La présence d'un contingent solide représentant plus de 30 % de l'architecture tumorale (grade 3 histologique), la présence d'engainements péri-nerveux et la présence d'emboles vasculaires étaient retrouvés respectivement chez 20 %, 68 % et 28 % des patients.

75 % des patients ont bénéficié d'une radiothérapie post-opératoire. L'information concernant le type de radiothérapie et le site irradié (sur le lit tumoral et / ou sur le lit ganglionnaire) était manquante dans 70 % des cas.

Lors du sondage réalisé auprès des radiothérapeutes, 70 % d'entre eux répondent qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de référentiel pour l'irradiation des aires ganglionnaires des patients

atteints de CAK cN0. Pour les patients atteints de CAK cN0 ne bénéficiant pas d'un curage cervical, 85 % des radiothérapeutes réalisent une irradiation prophylactique (50 à 60 Gy). En cas de curage cervical, 57 % des radiothérapeutes réalisent une irradiation prophylactique même s'il reste pN0.

13 % des patients ont reçu une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie post-opératoire.

Les caractéristiques des deux groupes de patients sont présentées dans le tableau 1. Les deux groupes de patients étaient comparables pour la majorité des caractéristiques à l'exception de l'IMC et du site tumoral.

Deux groupes appariés par score de propension ont été générés (96 paires, n=192 patients). L'appariement effaçait les différences cliniques entre les groupes. Tableau 7.

3.2. Caractéristiques des patients pN+

Sept patients cN0 se sont révélés pN+, soit un taux de métastase occulte de 5 %. Quatre d'entre eux présentaient une rupture capsulaire.

Les sites tumoraux étaient la cavité buccale (4 patients), le sinus maxillaire (1 patient), la glande parotidienne (1 patient) et la glande sous maxillaire (1 patient).

L'atteinte pN+ chez le patient dont le site tumoral était parotidien était un envahissement ganglionnaire par contiguïté tumorale.

Pour deux patients, l'envahissement tumoral était localisé sur une zone frontière entre deux entités anatomiques. La tumeur du premier patient était localisée entre le sinus maxillaire et la cavité buccale. Elle infiltrait la muqueuse palatine.

La tumeur du second patient était localisée entre la glande sous-maxillaire et la cavité buccale. Elle infiltrait la muqueuse du plancher buccal.

Au total, 6 des 7 patients pN+ présentaient un envahissement de la muqueuse de la cavité buccale. Tableau 8.

		Avant score de propension			Après score de propension		
		CC -	CC +	p value	CC -	CC +	p value
Total		173	149		96	96	
Age	< 65 ans	131	114	0,87	75	71	0,5
	≥ 65 ans	42	35		21	25	
IMC	Dénutrition	2	2	0,05*	1	2	0,84
	Normal	138	105		76	75	
	Obésité	13	24		19	19	
	na		38				
Sexe	Femme	100	88	0,82	60	55	0,46
	Homme	73	61		36	41	
	na		0				
Tabac	Tabac -	112	95	0,56	58	63	0,45
	Tabac +	48	47		38	33	
	na		20				

Alcool	OH -	132	123	0,44	70	77	0,23
	OH +	25	18		26	19	
	na		24				
Immunodépression	Immunodep -	162	141	0,71	87	90	0,42
	Immunodep +	11	8		9	6	
	na		0				
Site tumoral	Parotide	36	50	0,003*	34	36	0,9
	Cavité buccale	36	27		24	23	
	Sinus	67	14		13	14	
	Sous - max	15	33		15	13	
	Pharynx	12	14		7	7	
	Larynx	1	8		1	1	
	Oreille	5	3		2	2	
	na		1				

Stade T	T1	40	31	0,34	28	25	0,88
	T2	37	45		22	21	
	T3	34	29		20	19	
	T4	59	43		26	31	
	na		4				
Radiothérapie	RT -	45	32	0,26	31	21	0,1
	RT +	118	113		65	75	
	na		14				
Chimiothérapie	CT -	137	125	0,63	83	85	0,66
	CT +	22	17		13	11	
	na		21				

*Tableau 7. Caractéristiques des patients en fonction du groupe CC + versus CC – (avant et après appariement par score de propension) (*p value ≤ 0,05).*

Patient	Âge	Sexe	Site	Infiltration muqueuse	Localisation infiltration	T	Marge	Nbre gg analysé	Nbre gg +	RC+	Zone gg+	Grade	EPN
N°1	56	H	SOUS-MAXILLAIRE	Oui	Plancher buccal	2	Proche	48	5	RC+	II, III	1	EPN+
N°2	60	H	SINUS MAXILLAIRE	Oui	Palatine	4	Envahie	3	1	0	NA	1	NA
N°3	66	H	CAVITE BUCCALE	Oui	Jugale	2	Envahie	22	8	RC+	NA	3	EPN+
N°4	73	F	CAVITE BUCCALE	Oui	Plancher buccal	2	Envahie	14	1	0	IIA	NA	EPN+
N°5	57	F	CAVITE BUCCALE	Oui	Palatine	4	Envahie	37	1	0	NA	1	EPN+
N°6	47	H	CAVITE BUCCALE	Oui	Palatine	1	Envahie	67	1	RC+	IIb	1	EPN+
N°7	71	F	PAROTIDE	Non	NA	2	Envahie	35	1	RC+	IIb	1	EPN+

Tableau 8. Caractéristiques des patients pN+.

3.3. Survie

3.3.1 Critère principal : SSE

Avant appariement, la médiane de SSE du groupe CC + était de 72 mois (IC 95 % [55 – 112 mois]), versus 76 mois (IC 95 % [59 – 114 mois]) du groupe CC -. Le taux de SSE à 5 ans des patients CC + était de 51 % [0,41 - 0,65] versus 58 % [0,47 - 0,69] chez les patients CC - (HR = 1,24 ; IC 95 % [0,86 – 1,8] ; p = 0,2).

Après appariement par score de propension, la médiane de SSE du groupe CC + était de 72 mois (IC 95 % [48 – 81 mois]), versus 73 mois (IC 95 % [52 – 85 mois]) du groupe CC -. Le taux de SSE à 5 ans du groupe CC + était de 50 % [0,38 - 0,67] versus 58 % [0,45 - 0,72] groupe CC - (HR = 1,33 ; IC 95 % [0,82 – 2,16] ; p = 0,2). Figure 7.

3.3.2 Critères secondaires (résultats exprimés après score de propension)

Les taux de SSR, SSM et SG à 5 ans du groupe CC + comparées à celles du groupe CC- étaient respectivement :

- SSR : 60 % (IC 95 % [0,47 - 0,77]) chez groupe CC +, versus 73 % (IC 95 % [0,6 - 0,87]) chez groupe CC - (HR = 1,4 ; [IC 95% 0,79 – 2,4] ; p = 0,3) ;
- SSM : 63 % (IC 95 % [0,42 – 0,77]) chez groupe CC +, versus 67 % (IC 95 % [0,56 - 0,83]) chez groupe CC - (HR = 1,15 ; IC 95% [0,66 - 2] ; p = 0,6) ;
- SG : 85 % (IC 95 % [0,73 – 0,94]) chez groupe CC +, versus 88 % (IC 95 % [0,76 - 0,99]) chez groupe CC - (HR = 1,4, IC 95 % [0,58 – 3,18] ; p = 0,5).

Figure 8.

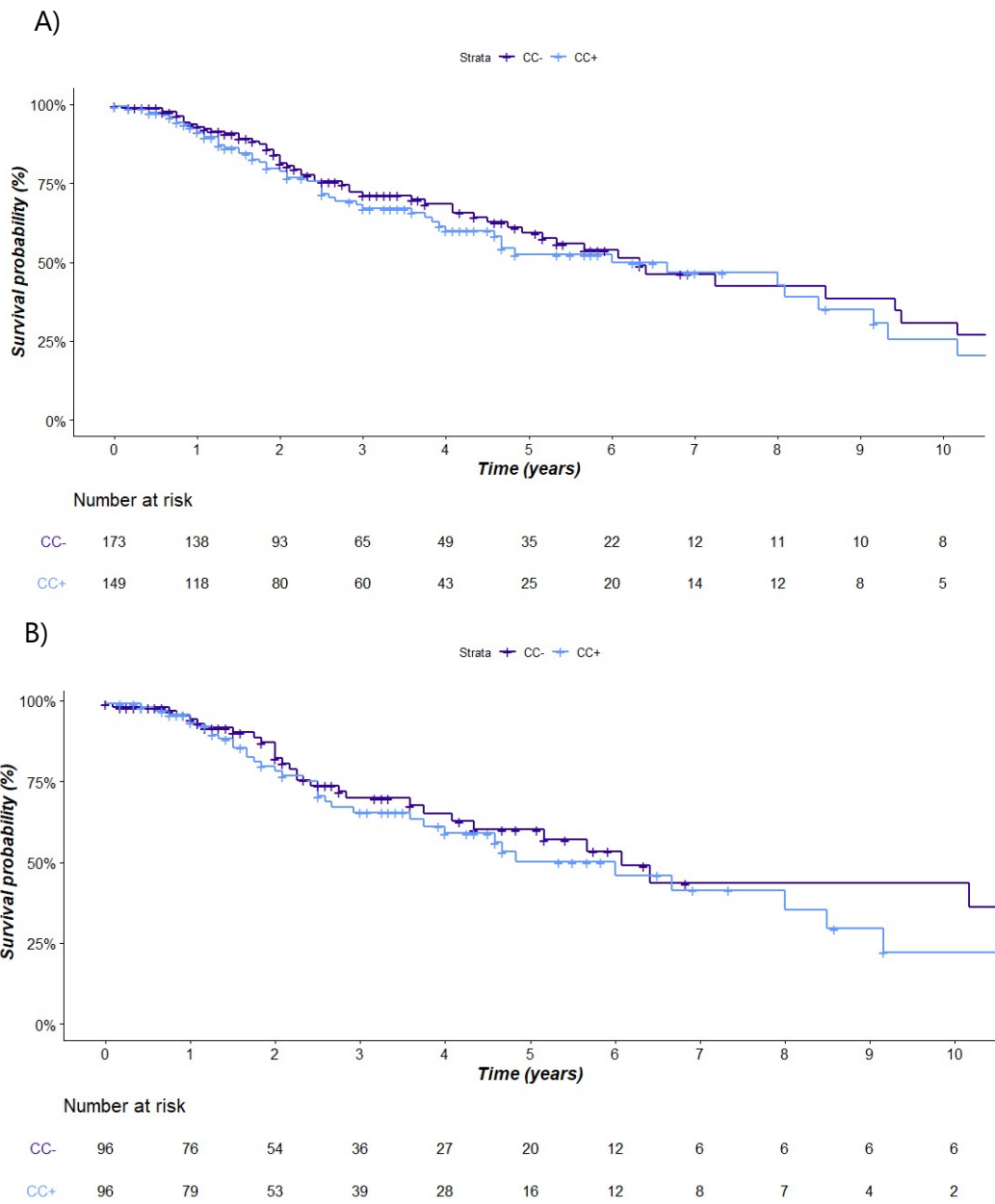


Figure 7. Survie sans évènement des patients atteints de CAK cN0 en fonction de la réalisation d'un curage cervical. (A) : avant score de propension ; (B) : après score de propension.

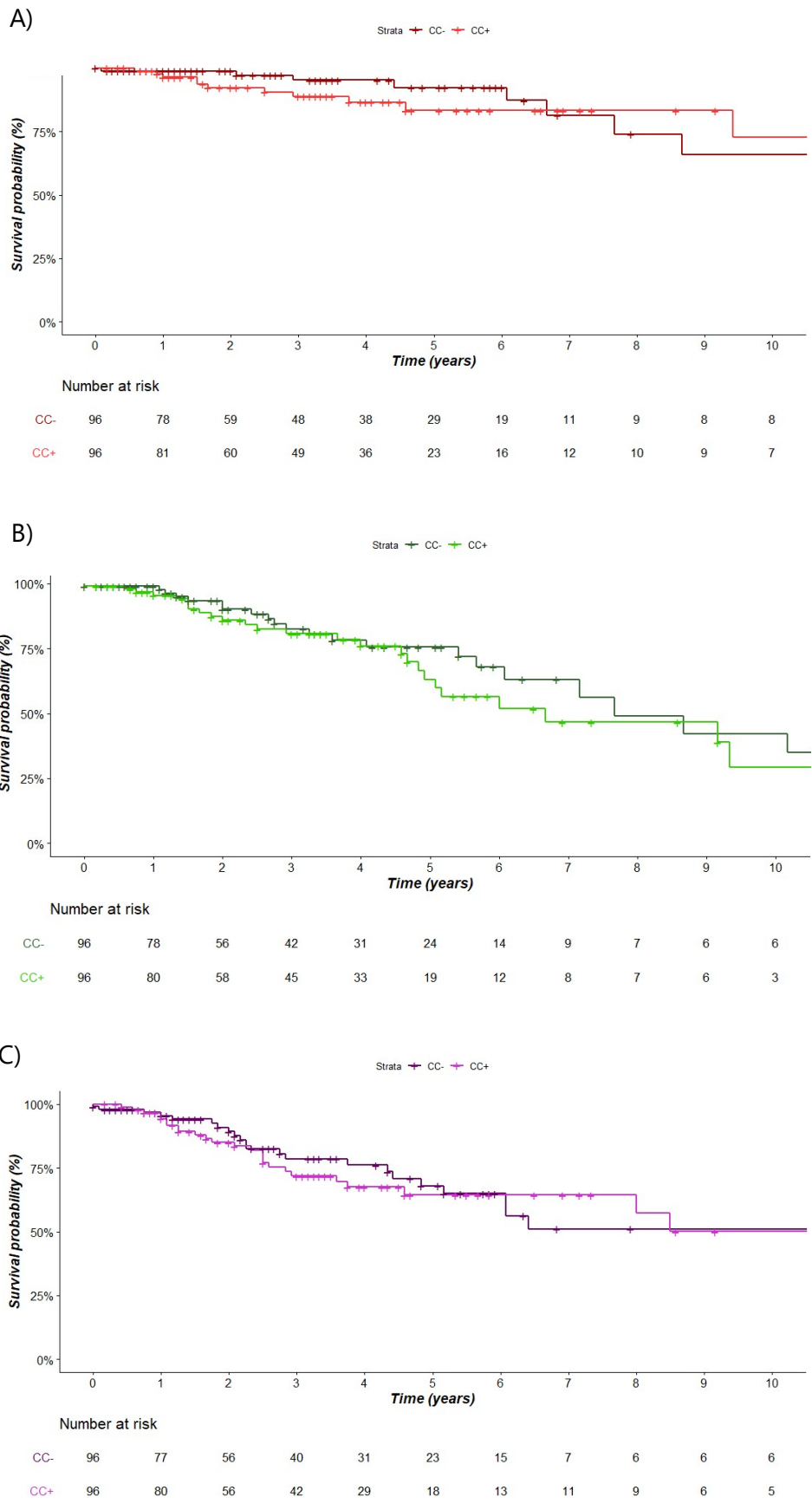


Figure 8. Survie globale (A), survie sans récurrence (B) et survie sans métastase (C) en fonction du curage (après score de propension).

4. Discussion

Notre étude retrouve un taux de métastases ganglionnaires occultes faible et ne retrouve pas de différence de SSE entre les deux groupes de patients traités CC + et CC -.

A notre connaissance, notre étude portant sur 470 sujets est la première à évaluer l'influence d'un curage cervical sur la SSE. Elle se distingue des études antérieures en analysant la survie par un score de propension qui permet d'obtenir deux groupes plus comparables en prenant en compte les biais ayant potentiellement influencé le traitement, ce qui peut être un palliatif à l'absence de randomisation (157). La pertinence de la question est étayée par la constatation dans notre série que les caractéristiques des patients sont équilibrées entre le groupe CC + et le groupe CC -, suggérant que la décision de réaliser l'évidement ne repose pas sur une attitude standardisée.

Il est nécessaire de bien distinguer les trois entités nosologiques : les métastases ganglionnaires cervicales au moment du diagnostic cN+, les métastases ganglionnaires cervicales occultes (cN0 pN+) et les métastases ganglionnaires histologiquement confirmées (pN+).

Dans notre série, le taux de cN+ est faible (11 %, 38 patients). A titre de comparaison, Ning dans sa méta analyse retrouve une grande variabilité de résultats (4 à 33 %) selon les séries avec une moyenne de 16 % de cN+ (134).

Pour les glandes salivaires principales, une revue de la littérature publiée par *l'International Head and Neck Scientific Group* retrouve un taux de 18,6 % de métastases ganglionnaires (90/483). La prévalence des ganglions positifs d'un carcinome kystique adénoïde était de 14,5 % pour la glande parotide, 22,5 % pour la glande sous-mandibulaire et 24,7 % pour la glande sublinguale. Les métastases ganglionnaires cervicales sont survenues plus fréquemment chez les stades T3-T4 et se trouvaient au niveau des zones II et III (143).

Dans notre étude, l'incidence de métastases ganglionnaires occultes (cN0 pN+) parmi la proportion de patients CC+ est faible (5 %). Ce faible taux s'explique potentiellement parce que notre définition du curage n'intègre pas le nombre de ganglions prélevés et que le processus d'inclusion des patients dans la base a pu entraîner le reclassement en cN+ à posteriori par les techniciens des centres de dossiers considérés initialement comme cN0.

Peu d'études présentent réellement le taux de métastase occulte parmi les N0 après curage cervical. Il varie de 8 % (7/84 cN0) à 23 %, avec une moyenne à 14 % dans la méta-analyse de Ning (131,158).

La variabilité de ce taux peut s'expliquer par la différence de proportion de patients cN0 ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire, de la nature de ce curage (nombre de ganglions prélevés) et de la petite taille des effectifs des études (159).

Après relecture des 7 comptes rendus opératoires et histologiques des patients pN+, 6 tumeurs avaient toutes un point commun : elles envahissaient la muqueuse de la cavité buccale. Le 7^e cas correspondait plus à un envahissement par contiguïté. Ces résultats rejoignent ceux de Min et Amit (132,160,161).

En raison de sa rareté, les données actuelles sur le CAK sont insuffisantes pour déterminer si le curage cervical prophylactique doit être recommandé chez les patients atteints cN0.

Les études portant sur l'analyse de la survie des patients ayant bénéficié d'un curage sont des études rétrospectives. Plusieurs d'entre elles montrent l'absence de bénéfice en termes de survie à traiter les patients par un curage cervical (132,136,162).

D'autres se basent uniquement sur le taux de métastases ganglionnaires pour éditer des recommandations : pour les glandes salivaires principales, *l'International Head and Neck Scientific Group* préconise de ne réaliser un curage cervical chez les patients N0 qu'au stade tumoral T3 – T4 (143) alors que pour les tumeurs sinusiennes, glande lacrymale et CAE où l'on retrouve un faible taux de métastases ganglionnaires (5,3 %), il préconise de ne pas réaliser un curage cervical (144).

Pour les CAK de la cavité buccale et de l'oropharynx, une étude collaborative internationale préconise devant un taux plus élevé de métastases occultes chez ce groupe de patients, de réaliser un curage cervical lorsque les patients présentent des facteurs de mauvais pronostic et qu'une radiothérapie post opératoire n'est pas envisagée (163).

Pour les larynx, une revue internationale retrouve seulement 12 % de métastases ganglionnaires (11/91) et recommande de ne pas réaliser de curage cervical ganglionnaire chez les patients cN0 (164).

Nos résultats vont dans le même sens que ces études, en montrant que le curage n'apporte pas de bénéfice en termes de survie chez les patients cN0. La tendance non significative observée vers une meilleure survie dans le groupe CC- est un argument fort pour permettre de penser qu'il ne s'agit pas d'un résultat négatif par manque de puissance. L'intervalle de confiance du HR sans appariement (HR = 1,2 [0,86 - 1,8]) laisse en effet peu de place à un HR inférieur à 1.

La RTPO est souvent proposée aux patients atteints d'un CAK, en raison des critères de mauvais pronostics histologiques fréquents. Elle apporte un bénéfice de survie aux patients atteints d'un CAK avec stade T avancé et marges positives (165).

Dans notre série, la majorité des patients a reçu une irradiation post-opératoire. Par ailleurs, les deux groupes de patients CC + versus CC - avaient eu une RTPO dans la même proportion.

Une explication à l'absence de bénéfice observé en faveur du curage peut donc être liée à la radiothérapie post-opératoire, qui semble d'après notre sondage auprès des radiothérapeutes du réseau peu influencée par la réalisation d'un curage ganglionnaire : les radiothérapeutes ont tendance à inclure dans leur champ d'irradiation les premiers relais ganglionnaires de façon systématique, que le patient cN0 ait bénéficié d'un curage ou non. Cette constatation est en faveur de l'absence de biais potentiel lié au traitement ultérieur au curage.

Le CC systématique garde un rôle pronostique permettant de stadifier les patients avec la classification pN, ce qui peut en théorie orienter dans le choix du traitement post-opératoire en évitant par exemple de sous-traiter les patients pN+ méconnus. Cependant, il constitue un geste invasif par excès pour 95 % des patients cN0 dans notre série.

Or, qu'il soit fonctionnel ou radical, le curage cervical reste pourvoyeur de complications et de morbidité post-opératoires dans 35 % des cas (166).

Les complications post-opératoires peuvent concerner toutes les structures anatomiques cervicales : vasculaires (hématome cervical), nerveuses ou lymphatiques.

Les troubles fonctionnels de l'épaule surviennent encore fréquemment dans les suites d'un geste chirurgical ganglionnaire. Ils impactent la qualité de vie. Ils sont souvent attribués à une lésion du nerf spinal, mais une morbidité de l'épaule peut survenir même lorsqu'il a été préservé (167).

Cependant, la présence de métastases ganglionnaires (cN+ ou pN+) est un facteur de mauvais pronostic en termes de SG et SSR, retrouvé dans la majorité des études pronostiques (61,121,127,128,168).

Le curage ganglionnaire cervical est donc recommandé en cas de présence de métastases ganglionnaires présentes lors du bilan initial (135).

Afin de ne pas méconnaître des patients cN+, nous préconisons de réaliser un bilan pré-opératoire de qualité ainsi qu'une surveillance ganglionnaire post-thérapeutique par imagerie.

La tomographie à émission de positons au 2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose couplée à un scanner dédié (TEP-TDM-FDG) joue un rôle majeur dans la détection et la stadification des patients atteints de cancer de la tête et du cou, mais la plupart des études portent sur les patients atteints de carcinome épidermoïde (50).

Le CAK a des caractéristiques biologiques différentes. Il absorbe moins le FDG que le carcinome épidermoïde (54).

Actuellement, certains auteurs considèrent que la TEP-TDM-FDG lors de la présentation initiale est d'une valeur ajoutée pour évaluer la maladie disséminée des patients atteints de CAK et donc pour influencer la planification du traitement (52).

Une étude récente a montré une sensibilité similaire pour la détection primaire des lésions de CAK entre TEP-TDM-FDG et la tomomodensitométrie conventionnelle (sensibilité diagnostique de 92,3 %). Chez deux des patients de la série, la tumeur primaire n'a pas absorbé le FDG du tout. En revanche, la TEP-TDM-FDG s'est révélée supérieure dans l'identification des ganglions lymphatiques et des métastases à distance par rapport à la TDM conventionnelle (54).

La technique du ganglion sentinelle (GS) a été appliquée pour la première fois chez les patients atteints de carcinome épidermoïde en 1992 (169). Cette technique a été validée dans le traitement des tumeurs de la cavité buccale et oropharynx en 2005 par une conférence internationale de consensus (170).

Elle permet de limiter l'étendue du geste ganglionnaire de façon ciblée et de diminuer la morbidité. Il pourrait être judicieux de proposer la technique du GS dans les CAK impliquant la muqueuse de la cavité orale, d'autant plus que ce sont eux qui se prêtent le mieux à cette technique.

Une des limites de notre étude est le nombre des données manquantes : il concernait 7 des variables avec une moyenne de 6 %. Seule la variable IMC avait 12% de données manquantes. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en excluant cette variable de notre modèle. Les résultats n'étaient pas modifiés.

Parmi les patients inclus, l'analyse des données manquantes par individu, par variable et le pattern de données manquantes a montré une distribution aléatoire de ces données manquantes suggérant la faisabilité d'une imputation multiple (171).

5. Conclusion

L'incidence de métastases occultes chez les patients atteints d'un CAK cN0 est faible.

Les patients non traités par curage cervical ne présentent pas de différence de SSE en comparaison avec ceux traités par curage cervical.

Nos résultats suggèrent de ne pas réaliser un curage cervical systématique chez les patients cN0 atteints de CAK, à l'exception des tumeurs infiltrantes de la cavité buccale.

Cependant, il est nécessaire de réaliser un bilan préopératoire rapproché de l'intervention et d'imagerie de qualité ainsi qu'une surveillance ganglionnaire post-opératoire précoce.

L'évaluation de la technique par ganglion sentinelle chez les patients atteints de CAK de la cavité buccale pourrait être une approche alternative au curage cervical.

AXE III :

FAUT-IL REALISER UNE
IRRADIATION POST-OPERATOIRE
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE
CARCINOME ADENOÏDE KYSTIQUE
STADE LOCALISE T1-T2 ? ANALYSE
PAR SCORE DE PROPENSION

1. Introduction

La stratégie thérapeutique dans le CAK reste basée sur de faibles niveaux de preuve. En effet, la réalisation d'essais cliniques comparatifs randomisés est difficilement réalisable pour une tumeur rare (43). La prise en charge chirurgicale au stade localisé et résécable est consensuelle (61,172). En 2021, les recommandations de American Society of Clinical Oncology (ASCO) sur la prise en charge thérapeutique des cancers des glandes salivaires ont été actualisées. Elles préconisent une radiothérapie post-opératoire (RTPO) systématique dans le CAK, quel que soit le stade (49). La recommandation porte sur tous les stades, avec un niveau de preuve qualifié d'intermédiaire. Les recommandations sur la radiothérapie chez les patients atteints de CAK reposent sur les résultats de l'étude de Lee et al. qui portait sur l'étude de la survie globale à partir d'une base de données nationale (137). Une différence de survie globale significativement en faveur de la RTPO était observée, y compris pour les T1-T2N0, mais pas si les marges d'exérèse étaient négatives.

L'objectif principal de notre étude est d'analyser l'impact de la RTPO chez les patients atteints de CAK de stades 1 et 2 (T1-T2 N0M0) sur la survie sans évènement (SSE). Les objectifs secondaires sont d'étudier cet impact sur les survies sans récurrence (SSR), sans métastase (SSM) et globale (SG). Afin de pallier l'absence de randomisation, inenvisageable compte tenu de la rareté des CAK, un score de propension a été réalisé pour appairer les patients et limiter le risque de biais de sélection.

2. Matériel et méthodes

2.1. Population et base de données

Une étude prospective multicentrique a été menée du 1er janvier 2009 au 06 février 2018, avec inclusion de cas incidents. Les analyses comparatives avec appariement par score de propension ont été conduites rétrospectivement.

Le recueil de données a été réalisé à l'aide d'un questionnaire standardisé. Les données étaient intégrées dans la base de données informatisée du REFCOR. Cette base a obtenu l'autorisation du comité d'éthique (CCTIRS n° 11 337) et de la commission nationale informatique et liberté (CNIL DR 2012-070). La base de données et le formulaire de consentement ont été actualisés

en 2020 pour se mettre en conformité avec la loi RGPD. Tout patient pris en charge dans un centre du REFCOR dont le diagnostic de CAK était confirmé (M8200/3 selon la classification CIM-O) était inclus dans la série.

Seuls les patients sans envahissement ganglionnaire clinique au stade diagnostique (cN0), ayant été traités chirurgicalement sur le site tumoral primitif, et étant à des stades T1-T2 au moment du diagnostic ont été sélectionnés.

Deux relectures des dossiers cliniques et des comptes rendus histologiques (CRH) ont permis un contrôle de la qualité des données.

La figure 9 représente le diagramme de flux illustrant le processus de sélection des patients de l'étude.

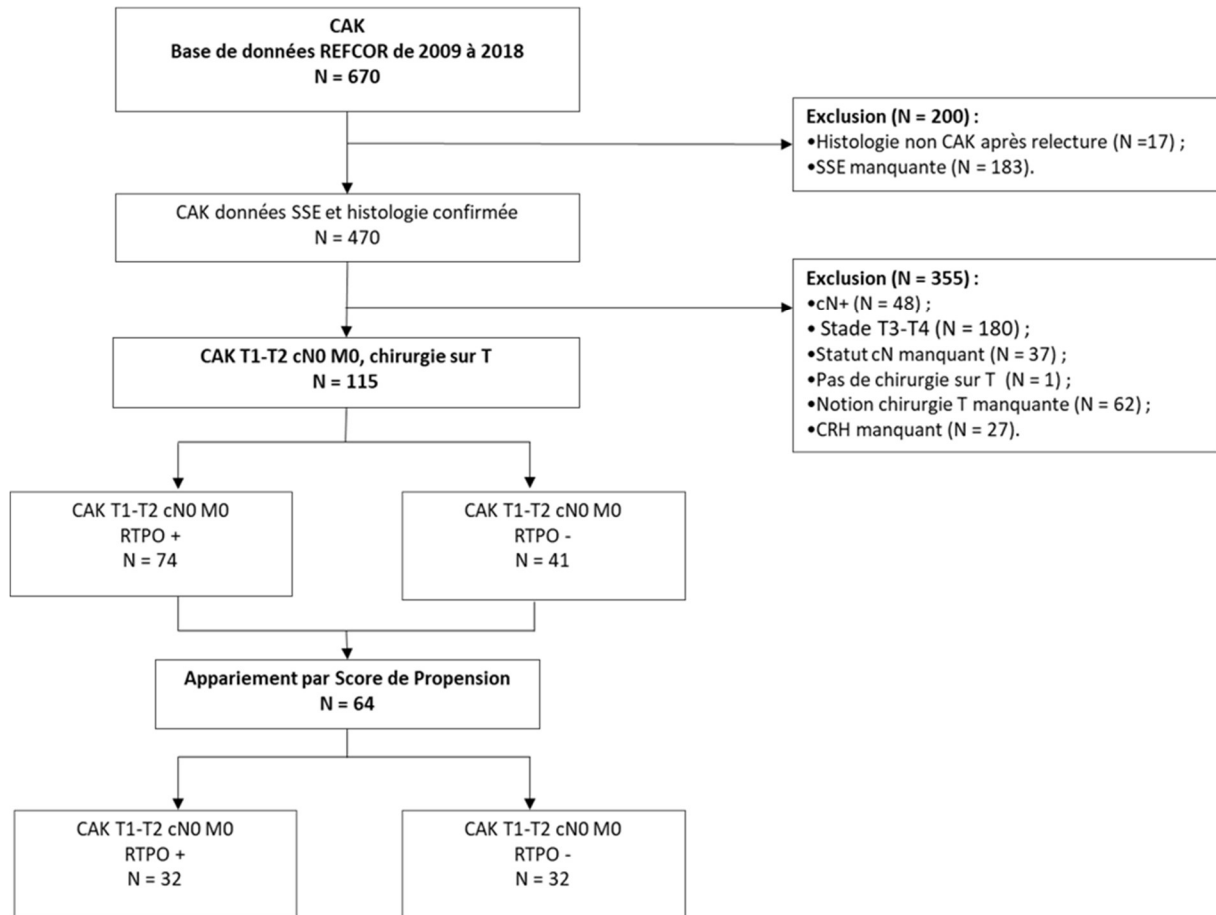


Figure 9. Diagramme de flux.

2.2. Appariement par score de propension

Pour tenir compte du biais de sélection et des potentiels facteurs de confusion entre les groupes dans les comparaisons de résultats, nous avons effectué une analyse par score de propension.

Ce score a été calculé pour chaque patient comme étant la probabilité de bénéficier d'un traitement par RT à partir d'une régression logistique multivariable qui comprenait les principaux facteurs de confusion associés à la survie. Deux variables composites ont été définies à l'issue d'une réunion de concertation entre cliniciens experts en raison de leur pertinence clinique. Les facteurs que l'étude pronostique de la population de la série a identifié comme influant significativement le pronostic des patients ont été inclus de facto (168). Par définition, seules les variables a priori connues au moment de l'indication de l'indication de radiothérapie pouvaient être éligibles.

Ont ainsi été définies les variables composites « FIT » et critère « histologique ».

La variable composite « FIT » était composée des variables âge, indice de karnofsky et indice de masse corporelle (IMC). Les patients étaient répartis en deux groupes : fit et unfit. Un patient était classé dans la catégorie unfit en cas d'âge ≥ 75 ans et/ou indice de karnofsky ≤ 60 et/ou IMC ≤ 18 kg/m².

Le critère composite « histologique » était composé des variables marges positives, engainements péri-nerveux et embolies vasculaires. Les patients étaient répartis en deux classes : « histologie composite + (HC+) » en cas de présence d'au moins un critère de mauvais pronostic ou « histologie composite – (HC-) » en l'absence de ces critères.

Chaque patient a été pondéré par la probabilité de faire partie du groupe de patients avec radiothérapie par rapport au groupe sans radiothérapie, dans le but d'équilibrer les caractéristiques observables.

La tolérance de concordance (caliper) a été fixée à 0,02.

Compte tenu de la présence de données manquantes y compris sur les variables d'intérêt, une imputation multiple a été pratiquée (Logiciel R, fonction mice). Les résultats obtenus sur la série avant et après imputation ont été comparés afin de les valider.

Des analyses de sensibilité ont été programmées a priori. Un effet centre a été recherché, c'est-à-dire la proportion de patients ayant bénéficié d'une RTPO en fonction du centre de recrutement.

2.3. Critères de jugement

2.3.1 Critère principal

La SSE a été définie comme étant le temps écoulé entre le diagnostic et la récurrence locale ou à distance, ou le décès, ou la date du dernier suivi pour les patients censurés.

2.3.2 Critères secondaires

La SG a été définie comme étant le temps écoulé entre le diagnostic et le décès, ou la date du dernier suivi pour les patients censurés.

La SSM a été définie comme le temps écoulé entre le diagnostic et la récurrence à distance, ou le décès, ou la date du dernier suivi pour les patients censurés.

La SSR a été définie comme le temps écoulé entre le diagnostic et la récurrence locale ou le décès ou la date du dernier suivi pour les patients censurés.

2.4. Analyses statistiques

Les variables catégorielles ont été décrites par leur proportion et comparées à l'aide du test du chi 2 de Pearson ou du test exact de Fisher.

Les distributions des variables continues ont été décrites par leurs valeurs moyennes ou médianes, minimales et maximales et comparées à l'aide du test t de student ou, en cas de non-normalité, par le test de Mann-Whitney.

Tous les tests statistiques réalisés étaient bilatéraux. Une valeur P inférieure à 0,05 a été considérée comme étant statistiquement significative.

La méthode Kaplan-Meier et un modèle de Cox ont été utilisés afin d'analyser SSE, la SG, la SSM, la SSR.

Les analyses statistiques et les courbes de survie ont été effectuées à l'aide du logiciel R (R version 3.6.0 (2019-04-26)).

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des patients

Cent-quinze patients atteints de CAK stade T1 – T2 ont été inclus, issus de 26 centres. Les femmes étaient majoritaires (63 %) avec un sex-ratio égal à 1,7.

L'âge moyen au diagnostic était de 56 ans (médiane 59 ans, extrêmes [18 - 90 ans]).

L'IMC moyen au diagnostic était de 26 kg/m² (médiane 25 kg/m², extrêmes 16 - 46 kg/m²).

Les patients étaient classés FIT dans 80 % des cas. L'index de Karnofsky moyen était de 92 % (médiane 90 %, extrêmes [60 % - 100 %]).

Une consommation tabagique et une intoxication alcoolique étaient retrouvées respectivement chez 37 % et 13 % des patients. 9 % des patients présentaient un antécédent d'immunodépression (principalement un diabète ou une prise de traitement immunosuppresseur).

La glande parotide (29 %), la glande sous-maxillaire (24 %), la cavité buccale (22 %) et les cavités sinusiennes (11 %) étaient les quatre principales localisations tumorales.

Le groupe de localisation majoritairement atteint était les glandes salivaires principales (52 %). 58 % des patients étaient classés T2.

Les 115 patients ont été opérés sur le site tumoral, 64 % d'entre eux ont bénéficié d'une radiothérapie post-opératoire (RT+) : 74 patients versus 41 sans radiothérapie post-opératoire (RT-).

Les patients ont reçu une chimiothérapie concomitante à la RT dans 9 % des cas (10 patients).

Les patients ont été traités majoritairement par radiothérapie en modulation d'intensité (IMRT) : 47 IMRT, 2 protonthérapies et 25 patients dont nous n'avons pas l'information.

Les marges de résection tumorale étaient envahies chez 31 % des patients ; elles étaient proches chez 19 % des patients.

La présence d'un contingent solide représentant plus de 30 % de l'architecture tumorale (grade 3 histologique), la présence d'engainements péri-nerveux et la présence d'emboles vasculaires étaient retrouvés respectivement chez 16 %, 64 % et 26 % des patients.

Au moins un de ces éléments était retrouvé chez 87 % des patients, ce qui définissait la positivité de notre critère histologique composite.

Par définition, aucun patient n'avait d'envahissement ganglionnaire cervical clinique. Un curage cervical a été pratiqué chez 46 % des patients, dont 2 (4 %) étaient pN+ (avec un seul ganglion envahi).

Les patients ont été répartis en deux groupes : RT+ / RT-, dont les caractéristiques sont présentées dans le tableau 6.

Une analyse de sensibilité a été réalisée pour rechercher une corrélation entre l'indication de RTPO et le centre hospitalier. Aucune corrélation significative n'a été retrouvée.

Après analyse par score de propension par technique d'appariement, les deux groupes ont été générés (32 paires, n = 64 patients). Tableau 9.

3.2. Survie

Le suivi moyen des patients est de 40 mois [1 mois – 282 mois]. La médiane est à 25 mois.

3.2.1 Critère principal : SSE

Avant appariement, le taux de SSE à 4 ans des patients RT+ était de 68 % (IC 95 % [0,56 - 0,84]) versus 55 % (IC 95 % [0,35 - 0,84]) chez les patients RT- (HR = 1,09 ; IC 95 % [0,46 – 1,84] ; p = 0,8). Figure 10.

Après appariement par score de propension, le taux de SSE à 4 ans du groupe RT+ était de 72 % [0,58 - 1] versus 50 % [0,30 - 0,84] groupe RT- (HR = 1,67 ; IC 95 % [0,24 – 1,5] ; p = 0,3). Figure 10.

3.2.2 Critères secondaires (résultats exprimés après score de propension)

Les taux de SSR, SSM et SG à 4 ans du groupe RT + comparées à celles du groupe RT- étaient respectivement :

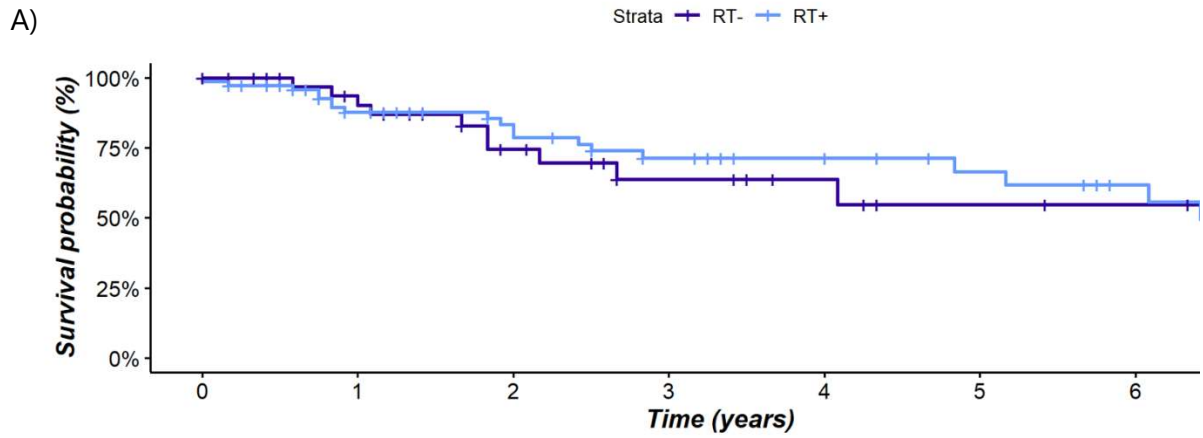
- SSR : 85 % (IC 95 % [0,7 - 1]) chez groupe RT+, versus 63 % (IC 95 % [0,42 - 0,95]) chez groupe RT- (HR = 1,4 ; [IC 95 % 0,79 – 2,4] ; p = 0,3). Figure 11.
- SSM : 76 % (IC 95 % [0,58 – 1]) chez groupe RT+, versus 67 % (IC 95 % [0,43 - 1]) chez groupe RT- (HR = 1,1 ; IC 95% [0,3 – 3,28] ; p = 0,9). Figure 11.
- SG : 93 % (IC 95 % [0,75 – 1]) chez groupe RT+, versus 90 % (IC 95 % [0,76 - 0,99]) chez groupe RT- (HR = 2,6, IC 95 % [0,03 – 4,3] ; p = 0,4). Figure 11.

		Avant score de propension				Après score de propension			
		RT -	RT +	OR IC 95 %	p value	RT -	RT +	OR IC 95 %	p value
	Total	41	74			32	32		
Âge	< 75 ans	35	66	0,7 [0,19-2,69]	0,56	29	30	0,65 [0,05-6,1]	1
	≥ 75 ans	6	8			3	2		
IMC	Dénutrition	1	1		0,41	2	2		0,53
	Normal	28	54			25	21		
	Obésité	4	15			5	9		
	na		12						
Karnofsky	≤ 60	1	0	0	0,37	0	0	1	1
	> 60	31	55			32	32		
	na		28						
FIT	unfit	8	10	1,55 [0,47-5]	0,42	7	7	1 [0,26-3,9]	1
	fit	24	47			25	25		
	na		26						
Sexe	Femme	27	46	1,17 [0,5-2,8]	0,84	19	17	1,28[0,43-3,89]	0,8
	Homme	14	28			13	15		

Tabac	Tabac -	26	43	1,3 [0,54-3,24]	0,55	19	21	0,77[0,25-2,37]	0,8
	Tabac +	13	28			13	11		
	na		5						
Alcool	OH -	33	62	0,96 [0,26-3,95]	1	26	29	0,45 [0,07-2,39]	0,47
	OH +	5	9			6	3		
	na		6						
Immunodépression	Immunodep -	37	68	0,82 [0,18-4,2]	0,74	30	29	1,54 [0,16-19,7]	1
	Immunodep +	4	6			2	3		
Site tumoral	Parotide	8	25		0,12	6	11		0,39
	Cavité buccale	14	11			12	5		
	Sinus	3	10			3	5		
	Sous - max	10	17			8	8		
	Pharynx	3	8			2	2		
	Oreille	3	2			1	1		
	na		1						

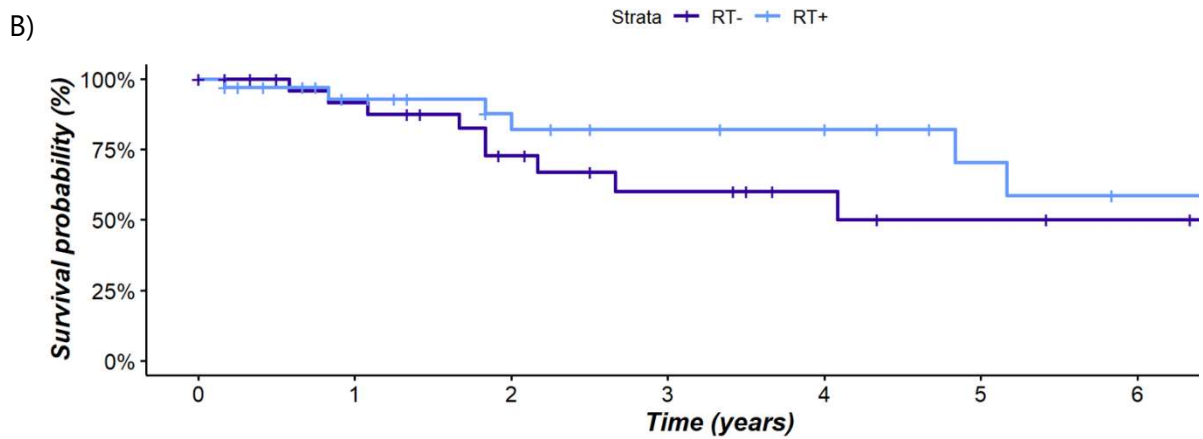
Stade T	T1	22	26	2,12 [0,91-5]	0,07	16	17	0,88 [0,3-2,63]	1
	T2	19	48			16	15		
Curage cervical	CC -	27	35	2,13 [0,91-5,16]	0,08	21	16	1,89 [0,62-5,9]	0,31
	CC +	14	39			11	16		
Histo Composite	HC -	6	5	2,9 [0,66-13,4]	0,16	7	6	1,21 [0,3-5,02]	1
	HC +	22	54			25	26		
	na		28						
Grade histologique	Grade 1	20	40	0,87 [0,32-2,42]	0,82	21	21	1 [0,31-3,18]	1
	Grade 2 & 3	11	19			11	11		
	na		25						
EPN	EPN -	16	16	2,04 [0,77-5,44]	0,12	14	13	1,13 [0,38-3,44]	1
	EPN +	19	39			18	19		
	na		25						
EV	EV -	14	26	0,31 [0,07-1,25]	0,07	20	20	1 [0,32-3,1]	1
	EV +	9	5			12	12		
	na		61						
Chimiothérapie	CT-	41	60		0,01*	32	27		0,06
	CT +	0	10			0	5		

Tableau 9. Caractéristiques des groupes de patients T1T2 traités ou non par radiothérapie (avant et après score de propension).



Number at risk

RT-	41	28	17	10	7	4	3
RT+	74	52	36	26	21	14	10



Number at risk

RT-	32	22	14	9	6	4	3
RT+	32	22	16	12	11	6	4

Figure 10. Survie sans évènement chez patients atteints de CAK T1-T2 ayant bénéficié ou non d'une radiothérapie. (A) : avant score de propension ; (B) : après score de propension.

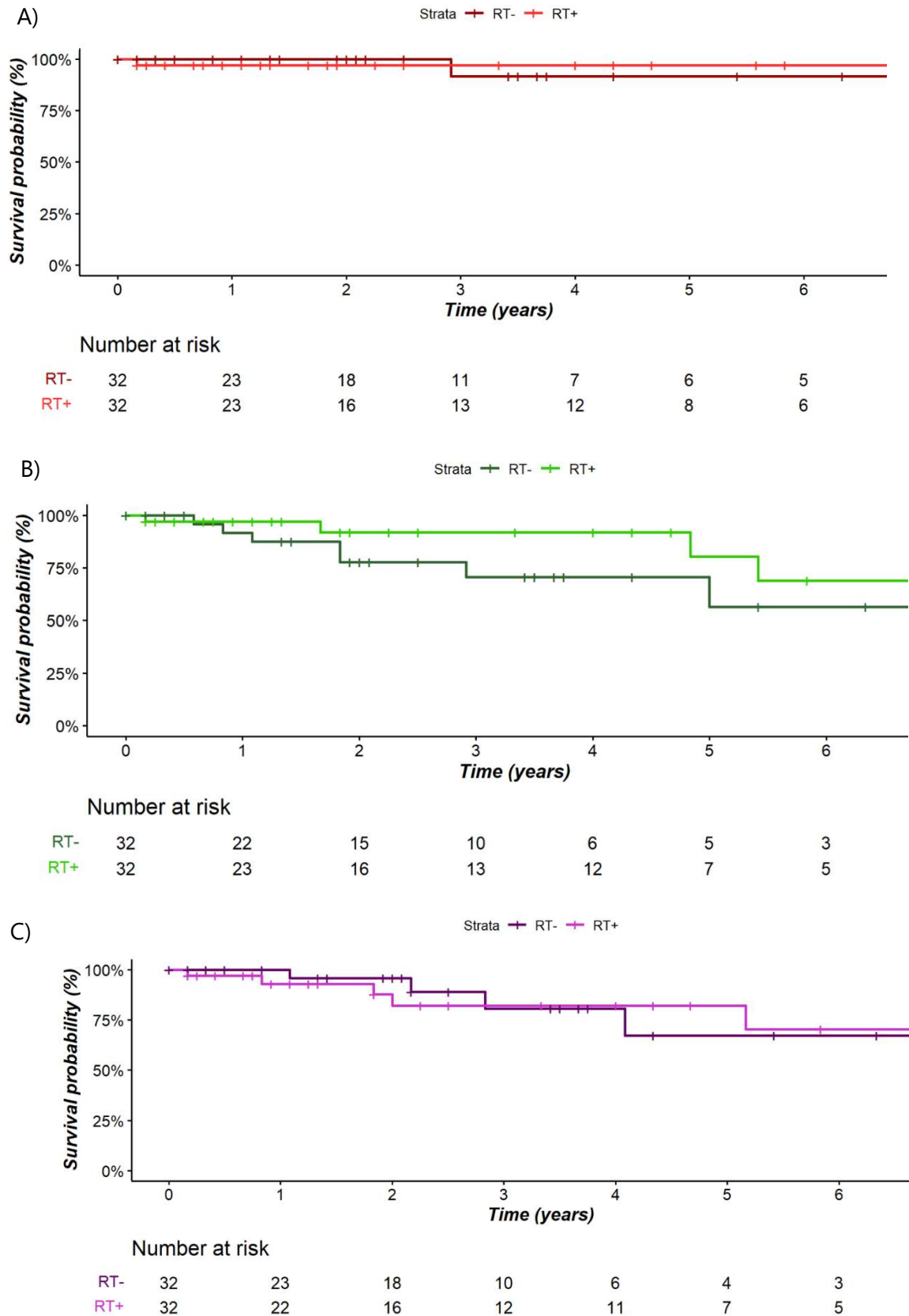


Figure 11. Survie globale (A), survie sans récurrence (B) et survie sans métastase (C) en fonction de la radiothérapie post-opératoire (après score de propension).

4. Discussion

Nous n'avons pas retrouvé de différence de SSE entre les deux groupes de patients atteints de CAK stade cT1T2N0 opérés, traités ou non par RTPO, mais il existe une tendance à une meilleure SSE chez les patients ayant bénéficié une RTPO (différence de 22 %, non significative).

La preuve d'un bénéfice de la radiothérapie en termes de survie est débattue. Plusieurs articles suggèrent un réel bénéfice en termes de contrôle loco régional (68,69,148,173,174). L'étude de *Lee et al.* retrouve un bénéfice de survie globale sur une série de 1 784 patients atteints de CAK des glandes salivaires principales, tous stades confondus (173). Dans leur analyse en sous-groupe chez les patients atteints d'un CAK stade T1T2, ils observent un bénéfice de survie globale à 5 ans de 12,5 % dans le groupe RTPO + versus chirurgie seule (la survie à 5 ans était de 78,9 % pour la chirurgie seule contre 90,5 % pour la radiothérapie postopératoire ($P < 0,001$)).

La série de 101 patients de Shen et al., retrouve une amélioration du taux de contrôle local à 5 ans par rapport à la chirurgie seule (81,0 % contre 53,4 %, $p = 0,0003$)(174). *Miglianico et al.* ont analysé une série monocentrique de 102 patients, tous stades confondus, opérés entre 1950 et 1981, retrouve un taux de contrôle local à 5 ans de 44 % avec la chirurgie seule contre 77,8 % avec la RTPO ($P < 0,01$) (148).

Certaines séries rétrospectives ne retrouvent pas de bénéfice à un traitement par radiothérapie adjuvante, notamment dans les petits stades (146,165). Cependant, ces études sont faites de petits effectifs et ne s'affranchissent pas de certains biais de sélection ou de confusion.

Toutes ces études sont des études observationnelles ne permettant pas d'exclure les biais de sélection et d'indication. Dans ces études, les diagnostics histologiques n'ont pas été vérifiés par des anatomopathologistes experts, contrairement à la plupart des cas de notre étude.

A notre connaissance, notre étude portant sur 115 sujets est la première à évaluer l'influence d'une RTPO sur les stades T1T2 N0 CAK sur la SSE. La SSE est pourtant le critère de jugement le plus pertinent dans le CAK, puisque des survies très prolongées peuvent être observées chez des patients métastatiques (168). Elle se distingue des études antérieures en analysant la survie par un score de propension qui permet d'obtenir deux groupes plus comparables en prenant

en compte les biais ayant potentiellement influencé le traitement, ce qui peut être un palliatif à l'absence de randomisation (157). La pertinence de la question est étayée par la constatation dans notre série que les caractéristiques des patients sont équilibrées entre le groupe RT+ et le groupe RT-, suggérant que la décision de réaliser la RTPO ne reposait pas sur une attitude standardisée, avant l'édition des recommandations de l'ASCO (49).

L'étude de *Lee et al.* porte sur 1 784 patients, parmi lesquels 957 patients sont à des stades T1-2N0. Le critère de jugement principal est la survie globale à 5 ans (173). La survie à 5 ans était pour les T1-T2N0 de 78,9 % pour les patients non irradiés en post opératoire versus 90,5 % pour les patients irradiés. Ces résultats sont comparables à notre étude même si le taux de survie globale à 4 ans dans notre série est meilleur dans le groupe de patients n'ayant pas bénéficié d'une radiothérapie post opératoire. Cette différence peut s'expliquer par la proportion de patients N+ de 19 % dans la série de *Lee et al.*, alors que nous avons d'emblée exclu les patients présentant un envahissement ganglionnaire au stade clinique. Dans notre série, nous observons seulement 4 % de métastases ganglionnaires occultes (cN0pN+). L'envahissement ganglionnaire est reconnu comme facteur de mauvais pronostic et peut donc expliquer la moins bonne survie dans un des groupes de l'étude de Lee (3,125,168,175).

L'excellente survie globale observée dans le groupe non irradié pourrait remettre en cause le bénéfice de la radiothérapie. Cependant, la survie sans évènement à 4 ans observée n'est que de 68 % dans le groupe irradié versus 55 % dans le groupe non irradié. Même si cette différence n'est pas significative, la présence d'un évènement (récidive locale ou à distance chez presque un patient sur 2 au bout de 4 ans dans le groupe non irradié incite à encourager un traitement maximaliste.

Par ailleurs, la différence de survie sans évènement observée après appariement se majore. L'appariement permet de s'affranchir du paradoxe de Simpson, qui pénalise le traitement évalué car ce traitement est préférentiellement prescrit aux patients dont la pathologie est la plus sévère (70). L'appariement permet de rendre les groupes comparables sur les covariables d'intérêt pour isoler l'effet de la RTPO. La majoration de la différence de SSE observée après score de propension est en faveur d'un bénéfice strictement lié à la RTPO chez les patients atteints de CAK T1T2N0, que le manque de puissance de notre effectif ne permet pas de prouver.

En effet, une limite majeure du score de propension est d'entraîner une perte d'effectif et de réduire la puissance de l'étude. Dans notre série, une majorité de patients a été traitée par RT, tandis que seuls 30 % des patients n'avaient aucun critère histo-pronostique défavorable. Ceci explique la réduction de 50 % de l'effectif après score de propension. Même si la cohorte étudiée présentait à l'origine 470 patients, la sélection des stades T1 T2 N0, la réalisation d'un score de propension et son appariement ainsi que les données manquantes entraînent une perte d'information et donc de puissance.

De plus, la durée de suivi moyenne dans notre étude n'est que de 40 mois, alors que l'on sait que les patients atteints de carcinome adénoïde kystique ont une survie globale prolongée (taux de survie globale à 5 ans de 85 % et à 10 ans 67 %) (168).

Une autre limite de notre étude est que nous ne disposons pas de données détaillées concernant les champs d'irradiation utilisés et d'autres informations potentiellement importantes concernant la planification de la radiothérapie qui auraient pu avoir un impact sur les résultats (dose totale, dose sur T, dose sur N, fractionnement, technique utilisée). Celles-ci ne sont pas collectées au sein de la base de données.

Le CAK n'est pas une tumeur lymphophile et la réalisation d'un curage cervical ganglionnaire ne semble pas montrer de bénéfice en termes de survie (63). L'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires n'est quant à elle pas consensuelle. L'extension locorégionale du CAK semble fortement liée à son pouvoir d'infiltration des gaines périnerveuses (176). Cette extension, microscopique en général est pourvoyeuse de marges positives. Le contournage de la RT PO incluant les trajets nerveux, permet de compléter le traitement local (177). Même si nous ne disposons pas des données détaillées des plans d'irradiation, les patients de l'étude ont été pris en charge dans les centres de référence du réseau, les décisions de traitement ont été prises selon la loi française en réunion de concertation pluridisciplinaire et on est donc en droit de postuler que lorsque la décision de RTPO a été prise, cette RTPO a été réalisée conformément aux règles de bonne pratique, en suivant les référentiels nationaux (REFCOR, en cours d'actualisation) (178).

5. Conclusion

Notre étude suggère que la radiothérapie post-opératoire chez les patients atteints de CAK T1T2N0 opérés pourrait apporter un réel bénéfice en termes de SSE.

Depuis l'actualisation des nouvelles recommandations de l'ASCO, la radiothérapie adjuvante est recommandée chez les patients atteints de CAK tous stades confondus. Cette recommandation s'appuie sur des séries rétrospectives non randomisées et utilisant la survie globale comme critère de jugement. Notre étude se focalise sur les stades précoces et montre une tendance vers une meilleure survie sans évènement chez les patients irradiés. Cette tendance, même non statistiquement significative, est un argument supplémentaire pour préconiser une radiothérapie adjuvante chez les patients atteints de CAK, y compris aux stades T1 - T2 N0. Elle ne permet pas cependant d'étudier les sous-groupes de patients qui n'ont aucun critère clinico-histologique défavorable.

Il sera nécessaire de réaliser cette étude dans quelques années avec plus d'effectifs. Ce type d'étude illustre l'intérêt de la collection de cas dans de grandes bases de données gérées par des réseaux d'expertise comme le REFCOR et EURACAN (réseau européen sur les tumeurs rares).

DISCUSSION GENERALE

Le CAK est une tumeur exceptionnelle sur bien des aspects. Si le traitement actuel s'est largement basé sur les référentiels appliqués dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures, ce travail a mis en exergue des particularités bien spécifiques du CAK.

1. La classification histo-pronostique est encore débattue

Actuellement, il n'y a pas de consensus sur l'utilisation d'une classification en deux (présence ou absence d'architecture solide) ou trois grades. Dans notre série, le contingent solide ($\geq 30\%$ soit grade 3) était présent chez 21 % des patients. Plus que l'usage d'un grade intermédiaire, c'est la notion d'engainements péri-nerveux, présents chez 70 % des patients de notre série qui grève le pronostic en entraînant un risque très élevé de résection en marge positive (41 % dans notre série). Or la notion d'engainements péri-nerveux n'était spécifiée que dans 51 % des comptes rendus histologiques, quand bien même la majorité d'entre eux émanaient de centres de référence. L'analyse des rapports histologiques a montré une grande variabilité dans la description histologique d'un praticien à l'autre (168). Nous n'avons pas pu étudier de marqueurs moléculaires car leur notification était extrêmement disparate et manquait dans une proportion élevée de cas.

Nous pensons qu'une classification en deux grades pourrait être recommandée. Un consensus d'experts mérite d'être recherché sur cette question. La publication de l'analyse des comptes rendus histologiques de notre étude pourrait être une bonne base de départ à cette discussion et à une standardisation de ces comptes rendus.

2. Le CAK n'est pas une tumeur lymphophile

Dans notre série, l'envahissement ganglionnaire au diagnostic était rare avec 11 % de patients classés cN+. Cette faible proportion de patients présentant un envahissement ganglionnaire au stade clinique varie de 9,2 % à 15 % selon les études (127,128). Ceci peut être expliqué par un mode d'extension prédominant via les gaines péri-nerveuses (143,144). Lorsqu'il existe,

l'envahissement ganglionnaire (cN+) est un facteur pronostique défavorable et indépendant. Ces résultats sont soutenus par plusieurs études, notamment *Llyod, Spiro* et *Oplatek*, qui ont aussi démontré une corrélation positive entre l'envahissement ganglionnaire cervical et le développement de métastases à distance (3,133,138). Ils sont corroborés par notre étude qui retrouvait le statut cN+ comme facteur indépendant de mauvais pronostic. Il est donc indispensable de réaliser un bilan pré-thérapeutique performant pour se donner les moyens de visualiser une éventuelle métastase ganglionnaire pré-opératoire. Le curage ganglionnaire cervical est recommandé, à l'échelle nationale et internationale, en cas de présence de métastases ganglionnaires lors du bilan initial (49,135).

Actuellement, le bilan pré-opératoire reste le même que pour les autres tumeurs malignes des glandes salivaires : scanner cervico-thoracique injecté, souvent couplé à une IRM cervico-faciale injectée qui permet de détecter une atteinte nerveuse et des tissus mous adjacents de manière plus performante que le scanner (49). La valeur ajoutée de la TEP-FDG reste encore incertaine chez les patients atteints de CAK mais la TEP-PSMA pourrait ouvrir des perspectives intéressantes (58,179).

Dans notre série, 6 des 7 patients cN0 pN+ avaient en commun d'envahir la muqueuse de la cavité buccale. Le 7^e cas correspondait plus à un envahissement par contiguïté. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature (132,160,161,163). Même si nos effectifs sont faibles, cette constatation, étayée par la littérature, nous pousse à préconiser une plus grande prudence dans la gestion des aires ganglionnaires lorsque le CAK touche la muqueuse buccale et nous incite à envisager d'étudier la technique du ganglion sentinelle dans cette indication.

En effet, qu'il soit fonctionnel ou radical, le curage cervical reste pourvoyeur de complications et de morbidité post-opératoires dans 35 % des cas (166).

La technique du ganglion sentinelle a été validée dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale et oropharynx en 2005 par une conférence internationale de consensus (170). La difficulté sera de valider cette technique alors que les CAK sont rares, et encore plus si l'on se limite à ceux qui touchent la cavité orale.

3. La radiothérapie post-opératoire pour tous ?

Les recommandations de l'ASCO préconisent une RTPO systématique chez les patients atteints d'un CAK, quel qu'en soit le stade (49). Cette recommandation repose principalement sur une étude rétrospective, portant sur 1 784 patients, parmi lesquels 957 patients sont à des stades T1 - T2 N0. Le critère de jugement principal est la survie globale à 5 ans (173). Aucune étude n'est assez puissante ou ne comporte de données assez précises pour affirmer qu'un CAK de petit stade, opéré en marges saines, doit bénéficier ou non de cette radiothérapie. Notre étude ne fait pas exception à la règle.

Les modalités de cette radiothérapie restent à préciser. Les informations potentiellement importantes concernant la planification de la radiothérapie qui auraient pu avoir un impact sur les résultats (dose totale, dose sur T, dose sur N, fractionnement, technique utilisée) ne sont pas collectées au sein de la base de données. L'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires n'est quant à elle pas consensuelle. Une étude ultérieure avec le recueil des données précises des techniques de radiothérapie, des doses avec un plus grand échantillon de patients pourrait permettre de répondre à cette question. Le prérequis sera un sondage national auprès des radiothérapeutes pour quantifier l'hétérogénéité des pratiques.

4. La SSE, un critère de jugement à privilégier dans le CAK

Une des spécificités du CAK est de provoquer des récurrences locales et métastatiques fréquentes, parfois tardives, et compatibles avec des survies globales prolongées.

Notre choix de la SSE comme critère de jugement principal a été dicté par plusieurs raisons. Il s'agissait de privilégier l'étude des CAK à un stade localement avancé pour chercher à en optimiser la prise en charge initiale. La SSE permet d'observer plus d'évènements sur une durée de suivi plus courte, le pronostic vital des patients étant en général engagé bien longtemps après le début de l'évolution métastatique. C'est dans le but d'éviter la récurrence locale et la récurrence métastatique que les premières lignes de traitement doivent progresser. La qualité de nos données permettait ce choix, que n'ont pas eu la plupart des auteurs des autres séries publiées. Nous espérons que ce choix sera adopté par d'autres équipes dans le futur, afin de permettre la comparaison des résultats voire une méta-analyse.

5. Comment rester optimiste en présentant des résultats non significatifs ?

Notre étude évaluant l'impact du curage cervical, ne retrouve pas de différence de SSE entre les deux groupes de patients cN0 traités ou non par CC. On observe une différence de 8 % à 5 ans non significative avec une tendance à une meilleure SSE dans le groupe CC -.

A l'opposé, dans notre étude sur la RTPO, qui ne retrouve pas non plus de différence de SSE entre les deux groupes de patients atteints de CAK stade cT1T2N0 opérés, traités ou non par RTPO, on observe une différence de 22 % à 4 ans, non significative, pour une meilleure SSE dans le groupe RTPO+.

Si ces résultats négatifs nous incitent à l'humilité et à la prudence, la tendance à une meilleure survie sans curage, stable après appariement laisse espérer que ce résultat n'est pas seulement lié à un manque de puissance. L'intervalle de confiance du HR après appariement (HR = 1,33 ; IC 95 % [0,82 – 2,16]) laisse en effet peu de place à un HR inférieur à 1 qui validerait l'utilité du curage.

Dans l'étude sur la RTPO, le fait que le bénéfice de SSE à 4 ans se majore de 9 % après appariement nous semble également être en faveur de la validité de ce résultat : l'appariement permet de s'affranchir du paradoxe de Simpson, qui pénalise le traitement évalué puisqu'il est préférentiellement prescrit aux patients dont la pathologie est la plus sévère (70). L'appariement permet de rendre les groupes comparables sur les covariables d'intérêt pour isoler l'effet de la RTPO. La majoration de la différence de SSE observée après score de propension est en faveur d'un bénéfice strictement lié à la RTPO chez les patients atteints de CAK T1T2N0, que le manque de puissance de notre effectif ne permet pas de prouver. En effet, une limite majeure du score de propension est d'entraîner une perte d'effectif et de réduire la puissance de l'étude. Le fait que ce résultat aille dans le sens de ce qui est publié et recommandé est un motif de réassurance.

6. Le fléau des données manquantes

Trente pour cent des données de notre série étaient manquantes. Le critère de jugement principal (SSE) manquait pour 183 patients qui n'ont donc pu être inclus. La comparaison des caractéristiques connues chez ces patients avec celles des patients inclus n'a pas révélé de différence, ce qui nous a permis de les exclure sans redouter de biais de sélection.

Parmi les patients inclus, les données manquantes parmi les variables d'intérêt concernaient en moyenne 6 % des dossiers. Seule la variable IMC avait 12 % de données manquantes. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en excluant cette variable, sans modifier le résultat. L'analyse des données manquantes par individu, par variable et le pattern de ces données manquantes a montré une distribution aléatoire suggérant la faisabilité d'une imputation multiple (171). L'analyse des grandes bases de données se heurte toujours au problème des données non renseignées et des items manquants, l'effort pour constituer une base exhaustive étant dans la grande majorité des cas impossible à fournir dans un contexte multicentrique. L'avenir est donc à construire, grâce au développement des techniques de bio-informatique permettant de traiter des données massives. L'intelligence artificielle, les processus de « deep learning », de « natural language processing » offrent l'opportunité de rendre exploitables les dossiers de soins des patients et d'aller chercher à la source les données les plus basiques.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

A l'issue de ce travail, force est de constater que de très nombreuses questions restent en suspens.

L'essai SANTAL/GORTEC 2016-02, en cours, apportera des éléments de réponse à la question de l'indication de la chimiothérapie en potentialisation avec la radiothérapie chez les patients atteints de cancer des glandes salivaires (toutes histologies confondues). Son objectif principal est d'évaluer l'impact sur la survie sans évènement de la potentialisation de la radiothérapie adjuvante avec du cisplatine à haute dose pour les cancers des glandes salivaires (NCT02998385).

Grâce à une meilleure compréhension de l'oncogenèse des CAK, des progrès ont été réalisés dans le domaine des thérapies ciblant les biomarqueurs moléculaires. Il est donc utile de discuter de ces cas dans des réunions de concertations moléculaires. Cependant, l'utilisation de ces thérapies est actuellement limitée aux essais cliniques pour les patients présentant des tumeurs avancées et leur efficacité reste faible en termes de réponse complète ou partielle.

Les thérapies ciblées n'ont pas donné de résultats convaincants à ce jour. Elles montrent un petit nombre de réponses partielles, aucune réponse complète, et un niveau variable de stabilisation. Il convient de noter que la stabilisation de la maladie est un mauvais indicateur dans le cas des patients atteints de CAK, où l'on peut observer une progression faible ou nulle des métastases pendant plusieurs années, même en l'absence de traitement.

D'autres perspectives de recherche et plusieurs essais thérapeutiques sont en cours comme l'étude de marqueurs moléculaires, tels que la TEP-PSMA, la recherche dans le développement d'une thérapie ciblant le transcrite de fusion MYB-NFIB, ou encore des essais thérapeutiques avec des polythérapies.

Des alliances entre centres de référence spécialisés dans le traitement des cancers rares, comme le réseau national français sur les tumeurs rares de la tête et du cou REFCOR ou le réseau européen de référence sur les cancers rares EURACAN, sont des opportunités irremplaçables pour permettre le développement d'études fondamentales et cliniques plus performantes. Grâce aux fonds européens HORIZON, le groupe 7 du réseau EURACAN a

obtenu en répondant à l'appel à projets IDEA4RC 8 millions d'euros pour financer la création d'une fédération de bases de données européennes sur les tumeurs rares de la tête et du cou.

En tant que membre de ce réseau, l'AP-HP a obtenu 320 000 euros pour participer à ce projet, via l'entrepôt de données de santé. Un espace « Jupyter » dédié aux tumeurs de la tête et du cou a donc été ouvert en juin 2022 pour développer les outils nécessaires à l'extraction des données d'intérêt. Ce travail se fera en coordination avec les équipes universitaires impliquées dans le projet européen. Un espoir est soulevé par ce projet stimulant. J'ai pour ambition de m'y impliquer et, je l'espère, permettre de répondre au mieux à des questions en suspens grâce à une nouvelle base de données de plus grande puissance.

BIBLIOGRAPHIE

1. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Projets-europeens-et-internationaux/Cancers-rares>.
2. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 1 nov 2015;137(9):2060-71.
3. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *Am J Surg*. oct 1974;128(4):512-20.
4. Ciccolallo L, Licitra L, Cantú G, Gatta G, EUROCARE Working Group. Survival from salivary glands adenoid cystic carcinoma in European populations. *Oral Oncol*. août 2009;45(8):669-74.
5. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, Vander Poorten V, Triantafyllou A, Hunt JL, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck-An update. *Oral Oncol*. juill 2015;51(7):652-61.
6. Thackray A, Sobin L. Histological typing of salivary gland tumours. World Health Organization. International classification of tumours. Geneva: WHO, 1972.
7. Bradley PJ. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. avr 2004;12(2):127-32.
8. Dantas AN, Morais EF de, Macedo RA de P, Tinôco JM de L, Morais M de LS de A. Clinicopathological characteristics and perineural invasion in adenoid cystic carcinoma: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. juin 2015;81(3):329-35.
9. Moskaluk CA. Adenoid cystic carcinoma: clinical and molecular features. *Head Neck Pathol*. mars 2013;7(1):17-22.
10. Gondivkar SM, Gadbail AR, Chole R, Parikh RV. Adenoid cystic carcinoma: a rare clinical entity and literature review. *Oral Oncol*. avr 2011;47(4):231-6.
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. oct 2009;62(10):e1-34.
12. Li N, Xu L, Zhao H, El-Naggar AK, Sturgis EM. A comparison of the demographics, clinical features, and survival of patients with adenoid cystic carcinoma of major and minor salivary glands versus less common sites within the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry. *Cancer*. 15 août 2012;118(16):3945-53.
13. Thomas DN, Asarian A, Xiao P. Adenoid cystic carcinoma of the breast. *J Surg Case Rep*. janv 2019;7(1):355.

14. Calzada AP, Miller M, Lai CK, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Adenoid cystic carcinoma of the airway: a 30-year review at one institution. *Am J Otolaryngol.* avr 2012;33(2):226-31.
15. Kramer SA, Bredael JJ, Krueger RP. Adenoid cystic carcinoma of the prostate: report of a case. *J Urol.* sept 1978;120(3):383-4.
16. Badoual C, Baglin AC, Wassef M, Thariat J, Reyt E, Janot F, et al. Pathologists and the French network of expertise on rare cancers ENT: The REFCORpath. *Ann Pathol.* févr 2014;34(1):64-9.
17. Quattlebaum FW, Dockerty MB, Mayo CW. Adenocarcinoma, cylindroma type, of the parotid gland. *Surg Gynecol Obstet.* mars 1946;82:342-7.
18. Pietrantonio L, Leonardelli GB. Malignancy of cylindromas; anatomico-clinical data on 22 cases of cylindroma of the head. *Ann Otolaryngol.* févr 1957;74(1-2):15-31.
19. Simpson RHW, Skálová A, Di Palma S, Leivo I. Recent advances in the diagnostic pathology of salivary carcinomas. *Virchows Arch.* oct 2014;465(4):371-84.
20. Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head Neck Pathol.* mars 2017;11(1):55-67.
21. Jaso J, Malhotra R. Adenoid cystic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* avr 2011;135(4):511-5.
22. Azumi N, Battifora H. The cellular composition of adenoid cystic carcinoma. An immunohistochemical study. *Cancer.* 1 oct 1987;60(7):1589-98.
23. Caselitz J, Schulze I, Seifert G. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: an immunohistochemical study. *J Oral Pathol.* juill 1986;15(6):308-18.
24. Hellquist H, Skalova A. *Histopathology of the salivary glands, chapter 8:adenoid cystic carcinoma.* Heidelberg:Springer-Verlag. 2014.
25. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, White RA. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer.* 15 sept 1984;54(6):1062-9.
26. Van Weert S, Van der Waal I, Witte BI, Leemans CR, Bloemena E. Histopathological grading of adenoid cystic carcinoma of the head and neck: analysis of currently used grading systems and proposal for a simplified grading scheme. *Oral Oncol.* janv 2015;51(1):71-6.
27. Edwards PC, Bhuiya T, Kelsch RD. Assessment of p63 expression in the salivary gland neoplasms adenoid cystic carcinoma, polymorphous low-grade adenocarcinoma, and basal cell and canalicular adenomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* mai 2004;97(5):613-9.
28. Tasoulas J, Tsourouflis G, Klijanienko J, Theocharis S. Polymorphous adenocarcinoma: an overview of immunohistochemical features and insights on molecular pathology. *Histol Histopathol.* juill 2019;34(7):731-44.

29. Frierson HF, El-Naggar AK, Welsh JB, Sapinoso LM, Su AI, Cheng J, et al. Large scale molecular analysis identifies genes with altered expression in salivary adenoid cystic carcinoma. *Am J Pathol.* oct 2002;161(4):1315-23.
30. Daa T, Kashima K, Kaku N, Suzuki M, Yokoyama S. Mutations in components of the Wnt signaling pathway in adenoid cystic carcinoma. *Mod Pathol.* déc 2004;17(12):1475-82.
31. Edwards PC, Bhuiya T, Kelsch RD. C-kit expression in the salivary gland neoplasms adenoid cystic carcinoma, polymorphous low-grade adenocarcinoma, and monomorphic adenoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* mai 2003;95(5):586-93.
32. Ito FA, Ito K, Coletta RD, Graner E, de Almeida OP, Lopes MA. Salivary gland tumors: immunohistochemical study of EGF, EGFR, ErbB-2, FAS and Ki-67. *Anal Quant Cytol Histol.* oct 2009;31(5):280-7.
33. Gibbons MD, Manne U, Carroll WR, Peters GE, Weiss HL, Grizzle WE. Molecular differences in mucoepidermoid carcinoma and adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands. *Laryngoscope.* août 2001;111(8):1373-8.
34. Ho AS, Kannan K, Roy DM, Morris LGT, Ganly I, Katabi N, et al. The mutational landscape of adenoid cystic carcinoma. *Nat Genet.* juill 2013;45(7):791-8.
35. Stephens PJ, Davies HR, Mitani Y, Van Loo P, Shlien A, Tarpey PS, et al. Whole exome sequencing of adenoid cystic carcinoma. *J Clin Invest.* juill 2013;123(7):2965-8.
36. Bradley PJ. Adenoid cystic carcinoma evaluation and management: progress with optimism! *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* avr 2017;25(2):147-53.
37. Persson M, Andrén Y, Mark J, Horlings HM, Persson F, Stenman G. Recurrent fusion of MYB and NFIB transcription factor genes in carcinomas of the breast and head and neck. *Proc Natl Acad Sci USA.* 3 nov 2009;106(44):18740-4.
38. Ramsay RG, Gonda TJ. MYB function in normal and cancer cells. *Nat Rev Cancer.* juill 2008;8(7):523-34.
39. Drabsch Y, Robert RG, Gonda TJ. MYB suppresses differentiation and apoptosis of human breast cancer cells. *Breast Cancer Res.* 2010;12(4):R55.
40. Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head Neck Pathol.* mars 2017;11(1):55-67.
41. Stenman G. Fusion oncogenes in salivary gland tumors: molecular and clinical consequences. *Head Neck Pathol.* juill 2013;7:12-9.
42. Andersson MK, Afshari MK, Andrén Y, Wick MJ, Stenman G. Targeting the Oncogenic Transcriptional Regulator MYB in Adenoid Cystic Carcinoma by Inhibition of IGF1R/AKT Signaling. *J Natl Cancer Inst.* 1 sept 2017;109(9).

43. Subramaniam T, Lennon P, O'Neill JP. Ongoing challenges in the treatment of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Ir J Med Sci.* sept 2015;184(3):583-90.
44. Wagner VP, Bingle CD, Bingle L. MYB-NFIB fusion transcript in adenoid cystic carcinoma: Current state of knowledge and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 20 juin 2022;176:103745.
45. Bell D, Hanna EY. Head and neck adenoid cystic carcinoma: what is new in biological markers and treatment? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* avr 2013;21(2):124-9.
46. Xie M, Wei S, Wu X, Li X, You Y, He C. Alterations of Notch pathway in patients with adenoid cystic carcinoma of the trachea and its impact on survival. *Lung Cancer.* 2018;121:41-7.
47. Ferrarotto R, Mitani Y, Diao L, Guijarro I, Wang J, Zweidler-McKay P, et al. Activating NOTCH1 Mutations Define a Distinct Subgroup of Patients With Adenoid Cystic Carcinoma Who Have Poor Prognosis, Propensity to Bone and Liver Metastasis, and Potential Responsiveness to Notch1 Inhibitors. *J Clin Oncol.* 20 janv 2017;35(3):352-60.
48. Drier Y, Cotton MJ, Williamson KE, Gillespie SM, Ryan RJH, Kluk MJ, et al. An oncogenic MYB feedback loop drives alternate cell fates in adenoid cystic carcinoma. *Nat Genet.* mars 2016;48(3):265-72.
49. Geiger JL, Ismaila N, Beadle B, Caudell JJ, Chau N, Deschler D, et al. Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 10 juin 2021;39(17):1909-41.
50. Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H, Maingon P, Duvillard C, Calais G, et al. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol.* 1 mars 2010;28(7):1190-5.
51. Tomura N, Mizuno Y, Saginoya T. PET/CT findings for tumors in the base of the skull: comparison of 18 F-FDG with 11 C-methionine. *Acta Radiol.* mars 2016;57(3):325-32.
52. Freling N, Crippa F, Maroldi R. Staging and follow-up of high-grade malignant salivary gland tumours: The role of traditional versus functional imaging approaches - A review. *Oral Oncol.* 2016;60:157-66.
53. Kim D, Kim W, Lee J, Ki Y, Lee B, Cho K, et al. Pretreatment maximum standardized uptake value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* mai 2016;38(5):755-61.
54. Jung JH, Lee SW, Son SH, Kim CY, Lee CH, Jeong JH, et al. Clinical impact of 18F-FDG positron emission tomography/CT on adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* mars 2017;39(3):447-55.
55. Wright GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol.* févr 1995;1(1):18-28.

56. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, Benesova M, Eder M, Neels OC, et al. The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions. *J Nucl Med.* nov 2015;56(11):1697-705.
57. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Bander NH, Grauer LS, Gaudin PB. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovascular. *Cancer Res.* 1 juill 1999;59(13):3192-8.
58. Klein Nulent TJW, van Es RJJ, Krijger GC, de Bree R, Willems SM, de Keizer B. Prostate-specific membrane antigen PET imaging and immunohistochemistry in adenoid cystic carcinoma-a preliminary analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* sept 2017;44(10):1614-21.
59. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours.* John Wiley & Sons; 2017. 272 p.
60. Simpson RH. Classification of tumours of the salivary glands. *Histopathology.* févr 1994;24(2):187-91.
61. Meyers M, Granger B, Herman P, Janot F, Garrel R, Fakhry N, et al. Head and neck adenoid cystic carcinoma: A prospective multicenter REFCOR study of 95 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* févr 2016;133(1):13-7.
62. Amit M, Na'ara S, Trejo-Leider L, Ramer N, Burstein D, Yue M, et al. Defining the surgical margins of adenoid cystic carcinoma and their impact on outcome: An international collaborative study. *Head Neck.* mai 2017;39(5):1008-14.
63. Atallah S, Moya-Plana A, Malard O, Poissonnet G, Fakhry N, Bettoni J, et al. Should a neck dissection be performed on patients with cN0 adenoid cystic carcinoma? A REFCOR propensity score matching study. *Eur J Cancer.* mai 2020;130:250-8.
64. Suton P, Luksic I. Prognostic value of elective neck dissection in adenoid cystic carcinoma of head and neck: a meta-analysis: A call for randomized trials and international consensus. *Int J Oral Maxillofac Surg.* nov 2021;50(11):1403-7.
65. Girelli L, Locati L, Galeone C, Scanagatta P, Duranti L, Licitra L, et al. Lung metastasectomy in adenoid cystic cancer: Is it worth it? *Oral Oncol.* févr 2017;65:114-8.
66. Dubergé T, Bénézery K, Resbeut M, Azria D, Minsat M, Ellis S, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a retrospective series of 169 cases. *Cancer Radiother.* août 2012;16(4):247-56.
67. Balamucki CJ, Amdur RJ, Werning JW, Vaysberg M, Morris CG, Kirwan JM, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol.* oct 2012;33(5):510-8.
68. Chen AM, Bucci MK, Weinberg V, Garcia J, Quivey JM, Schechter NR, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: prognostic features of recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2006;66(1):152-9.

69. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Villaret DB. Radiotherapy alone or combined with surgery for salivary gland carcinoma. *Cancer*. 15 juin 2005;103(12):2544-50.
70. Hernán MA, Clayton D, Keiding N. The Simpson's paradox unraveled. *Int J Epidemiol*. juin 2011;40(3):780-5.
71. Iseli TA, Karnell LH, Graham SM, Funk GF, Buatti JM, Gupta AK, et al. Role of radiotherapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *J Laryngol Otol*. oct 2009;123(10):1137-44.
72. Fokas E, Kraft G, An H, Engenhart-Cabillic R. Ion beam radiobiology and cancer: time to update ourselves. *Biochim Biophys Acta*. déc 2009;1796(2):216-29.
73. Huber PE, Debus J, Latz D, Zierhut D, Bischof M, Wannemacher M, et al. Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beam? *Radiother Oncol*. mai 2001;59(2):161-7.
74. Laramore GE, Krall JM, Griffin TW, Duncan W, Richter MP, Saroja KR, et al. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. Radiation Therapy Oncology Group. Medical Research Council. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 30 sept 1993;27(2):235-40.
75. Takagi M, Demizu Y, Hashimoto N, Mima M, Terashima K, Fujii O, et al. Treatment outcomes of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single-modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol*. déc 2014;113(3):364-70.
76. Mizoe JE, Hasegawa A, Jingu K, Takagi R, Bessyo H, Morikawa T, et al. Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. avr 2012;103(1):32-7.
77. Jensen AD, Nikoghosyan AV, Lossner K, Haberer T, Jäkel O, Mürter MW, et al. COSMIC: A Regimen of Intensity Modulated Radiation Therapy Plus Dose-Escalated, Raster-Scanned Carbon Ion Boost for Malignant Salivary Gland Tumors: Results of the Prospective Phase 2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 2015;93(1):37-46.
78. Laurie SA, Ho AL, Fury MG, Sherman E, Pfister DG. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet Oncol*. août 2011;12(8):815-24.
79. Licitra L, Marchini S, Spinazzè S, Rossi A, Rocca A, Grandi C, et al. Cisplatin in advanced salivary gland carcinoma. A phase II study of 25 patients. *Cancer*. 1 nov 1991;68(9):1874-7.
80. Mattox DE, Von Hoff DD, Balcerzak SP. Southwest Oncology Group study of mitoxantrone for treatment of patients with advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Invest New Drugs*. févr 1990;8(1):105-7.
81. Verweij J, De Mulder PH, De Graeff A, Vermorken JB, Wildiers J, Kerger J, et al. Phase II study on mitoxantrone in adenoid cystic carcinomas of the head and neck. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol*. oct 1996;7(8):867-9.

82. Airoidi M, Pedani F, Succo G, Gabriele AM, Ragona R, Marchionatti S, et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer*. 1 févr 2001;91(3):541-7.
83. Cherifi F, Rambeau A, Johnson A, Florescu C, Géry B, Babin E, et al. Systemic treatments of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the head and neck, a systematic review. *Bull Cancer*. 16 juill 2019;
84. Vermorken JB, Verweij J, de Mulder PH, Cognetti F, Clavel M, Rodenhuis S, et al. Epirubicin in patients with advanced or recurrent adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a phase II study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol*. nov 1993;4(9):785-8.
85. Gilbert J, Li Y, Pinto HA, Jennings T, Kies MS, Silverman P, et al. Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck*. mars 2006;28(3):197-204.
86. van Herpen CML, Locati LD, Buter J, Thomas J, Bogaerts J, Lacombe D, et al. Phase II study on gemcitabine in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma of the head and neck (EORTC 24982). *Eur J Cancer*. nov 2008;44(17):2542-5.
87. Vermorken JB, Verweij J, de Mulder PH, Cognetti F, Clavel M, Rodenhuis S, et al. Epirubicin in patients with advanced or recurrent adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a phase II study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol*. nov 1993;4(9):785-8.
88. Rodriguez CP, Martins RG, Baik C, Chow LQ, Santana-Davila R, Goulart BH, et al. Phase II trial of eribulin mesylate in recurrent or metastatic salivary gland malignancies. *Head Neck*. mars 2018;40(3):584-9.
89. Airoidi M, Bumma C, Bertetto O, Gabriele P, Succo G, Pedani F. Vinorelbine treatment of recurrent salivary gland carcinomas. *Bull Cancer*. oct 1998;85(10):892-4.
90. Airoidi M, Fornari G, Pedani F, Marchionatti S, Gabriele P, Succo G, et al. Paclitaxel and carboplatin for recurrent salivary gland malignancies. *Anticancer Res*. oct 2000;20(5C):3781-3.
91. Hill ME, Constenla DO, A'Hern RP, Henk JM, Rhys-Evans P, Breach N, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil for symptom control in advanced salivary adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol*. juill 1997;33(4):275-8.
92. Licitra L, Cavina R, Grandi C, Palma SD, Guzzo M, Demicheli R, et al. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. *Ann Oncol*. août 1996;7(6):640-2.
93. Gedlicka C, Schüll B, Formanek M, Kornfehl J, Burian M, Knerer B, et al. Mitoxantrone and cisplatin in recurrent and/or metastatic salivary gland malignancies. *Anticancer Drugs*. juin 2002;13(5):491-5.

94. Bilen MA, Fu S, Falchook GS, Ng CS, Wheler JJ, Abdelrahim M, et al. Phase I trial of valproic acid and lenalidomide in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* avr 2015;75(4):869-74.
95. Pfeffer MR, Talmi Y, Catane R, Symon Z, Yosepovitch A, Levitt M. A phase II study of Imatinib for advanced adenoid cystic carcinoma of head and neck salivary glands. *Oral Oncol.* janv 2007;43(1):33-6.
96. Jakob JA, Kies MS, Glisson BS, Kupferman ME, Liu DD, Lee JJ, et al. Phase II study of gefitinib in patients with advanced salivary gland cancers. *Head Neck.* mai 2015;37(5):644-9.
97. Locati LD, Perrone F, Cortelazzi B, Bergamini C, Bossi P, Civelli E, et al. A phase II study of sorafenib in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: Translational analyses and clinical impact. *Eur J Cancer.* 2016;69:158-65.
98. Ho AL, Dunn L, Sherman EJ, Fury MG, Baxi SS, Chandramohan R, et al. A phase II study of axitinib (AG-013736) in patients with incurable adenoid cystic carcinoma. *Ann Oncol.* 2016;27(10):1902-8.
99. Locati LD, Bossi P, Perrone F, Potepan P, Crippa F, Mariani L, et al. Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: A phase II study. *Oral Oncol.* juill 2009;45(7):574-8.
100. Even C, Lassen U, Merchan J, Le Tourneau C, Soria JC, Ferte C, et al. Safety and clinical activity of the Notch inhibitor, crenigacestat (LY3039478), in an open-label phase I trial expansion cohort of advanced or metastatic adenoid cystic carcinoma. *Invest New Drugs.* 2020;38(2):402-9.
101. Dillon PM, Petroni GR, Horton BJ, Moskaluk CA, Fracasso PM, Douvas MG, et al. A Phase II Study of Dovitinib in Patients with Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 1 août 2017;23(15):4138-45.
102. Keam B, Kim SB, Shin SH, Cho BC, Lee KW, Kim MK, et al. Phase 2 study of dovitinib in patients with metastatic or unresectable adenoid cystic carcinoma. *Cancer.* 1 août 2015;121(15):2612-7.
103. Kim DW, Oh DY, Shin SH, Kang JH, Cho BC, Chung JS, et al. A multicenter phase II study of everolimus in patients with progressive unresectable adenoid cystic carcinoma. *BMC Cancer.* 3 nov 2014;14:795.
104. Hotte SJ, Winkquist EW, Lamont E, MacKenzie M, Vokes E, Chen EX, et al. Imatinib mesylate in patients with adenoid cystic cancers of the salivary glands expressing c-kit: a Princess Margaret Hospital phase II consortium study. *J Clin Oncol.* 20 janv 2005;23(3):585-90.
105. Lin CH, Yen RF, Jeng YM, Tzen CY, Hsu C, Hong RL. Unexpected rapid progression of metastatic adenoid cystic carcinoma during treatment with imatinib mesylate. *Head Neck.* déc 2005;27(12):1022-7.

106. Ochel HJ, Gademann G, Röcken C, Wördehoff H. Effects of imatinib mesylate on adenoid cystic carcinomas. *Anticancer Res.* oct 2005;25(5):3659-64.
107. Agulnik M, Cohen EWE, Cohen RB, Chen EX, Vokes EE, Hotte SJ, et al. Phase II study of lapatinib in recurrent or metastatic epidermal growth factor receptor and/or erbB2 expressing adenoid cystic carcinoma and non adenoid cystic carcinoma malignant tumors of the salivary glands. *J Clin Oncol.* 1 sept 2007;25(25):3978-84.
108. Chau NG, Hotte SJ, Chen EX, Chin SF, Turner S, Wang L, et al. A phase II study of sunitinib in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands: current progress and challenges in evaluating molecularly targeted agents in ACC. *Ann Oncol.* juin 2012;23(6):1562-70.
109. Ramalingam SS, Parise RA, Ramanathan RK, Ramanathan RK, Lagattuta TF, Musguire LA, et al. Phase I and pharmacokinetic study of vorinostat, a histone deacetylase inhibitor, in combination with carboplatin and paclitaxel for advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res.* 15 juin 2007;13(12):3605-10.
110. Goncalves PH, Heilbrun LK, Barrett MT, Kummar S, Hansen AR, Siu LL, et al. A phase 2 study of vorinostat in locally advanced, recurrent, or metastatic adenoid cystic carcinoma. *Oncotarget.* 16 mai 2017;8(20):32918-29.
111. Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L, Tran C, Baxi S, Katabi N, et al. Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *J Clin Oncol.* 20 juin 2019;37(18):1529-37.
112. Locati LD, Galbiati D, Calareso G, Alfieri S, Singer S, Cavalieri S, et al. Patients with adenoid cystic carcinomas of the salivary glands treated with lenvatinib: Activity and quality of life. *Cancer.* 1 janv 2020;126(9):1888-94.
113. Argiris A, Ghebremichael M, Burtness B, Axelrod RS, Deconti RC, Forastiere AA. A phase 2 trial of bortezomib followed by the addition of doxorubicin at progression in patients with recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1303). *Cancer.* 1 août 2011;117(15):3374-82.
114. Ganesan P, Piha-Paul S, Naing A, Falchook G, Wheler J, Fu S, et al. Phase I clinical trial of lenalidomide in combination with sorafenib in patients with advanced cancer. *Invest New Drugs.* avr 2014;32(2):279-86.
115. Fayette J, Even C, Digue L, Geoffrois L, Rolland F, Cupissol D, et al. NISCAHN: A phase II, multicenter nonrandomized trial aiming at evaluating nivolumab (N) in two cohorts of patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) salivary gland carcinoma of the head and neck (SGCHN), on behalf of the Unicancer Head & Neck Group. *JCO.* 20 mai 2019;37(15_suppl):6083-6083.
116. Even C, Delord JP, Price KA, Nakagawa K, Oh DY, Burge M, et al. Evaluation of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced salivary gland carcinoma in the phase 2 KEYNOTE-158 study. *European Journal of Cancer.* 1 août 2022;171:259-68.

117. Tchekmedyan V, Sherman EJ, Dunn L, Fettes JV, Michel LS, Kriplani A, et al. A phase II trial cohort of nivolumab plus ipilimumab in patients (Pts) with recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma (R/M ACC). *JCO*. 20 mai 2019;37(15_suppl):6084-6084.
118. REFCOR [Internet]. Disponible sur: <http://refcor.org/1758-reseau-expertise-francais-cancers-ori-rares>
119. Baujat B, Thariat J, Baglin AC, Costes V, Testelin S, Reyt E, et al. Rare tumors of the head and neck; on behalf of the REFCOR, the French Network of rare head and neck tumors. *Bull Cancer*. 1 mai 2014;101(5):411-23.
120. Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, Ramer N, Ramer I, Agbetoba A, et al. Analysis of failure in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck. An international collaborative study. *Head Neck*. juill 2014;36(7):998-1004.
121. Cao C, Ge M, Chen X, Xu J, Chen C. Clinical outcomes and prognostic factors of salivary gland adenoid cystic carcinomas: a case control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. mai 2017;123(5):531-5.
122. Bonaparte JP, Hart R, Trites J, Taylor MS. Incidence of adenoid cystic carcinoma in nova scotia: 30-year population-based epidemiologic study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. oct 2008;37(5):642-8.
123. Shen W, Sakamoto N, Yang L. Model to Predict Cause-Specific Mortality in Patients with Head and Neck Adenoid Cystic Carcinoma: A Competing Risk Analysis. *Ann Surg Oncol*. août 2017;24(8):2129-36.
124. Ellington CL, Goodman M, Kono SA, Grist W, Wadsworth T, Chen AY, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Incidence and survival trends based on 1973-2007 Surveillance, Epidemiology, and End Results data. *Cancer*. 15 sept 2012;118(18):4444-51.
125. Lloyd S, Yu JB, Wilson LD, Decker RH. Determinants and patterns of survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck, including an analysis of adjuvant radiation therapy. *Am J Clin Oncol*. févr 2011;34(1):76-81.
126. Li N, Xu L, Zhao H, El-Naggar AK, Sturgis EM. A comparison of the demographics, clinical features, and survival of patients with adenoid cystic carcinoma of major and minor salivary glands versus less common sites within the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry. *Cancer*. 15 août 2012;118(16):3945-53.
127. Ouyang DQ, Liang LZ, Zheng GS, Ke ZF, Weng DS, Yang WF, et al. Risk factors and prognosis for salivary gland adenoid cystic carcinoma in southern china: A 25-year retrospective study. *Medicine*. 2017;96(5):5964-74.
128. Ganly I, Amit M, Kou L, Palmer FL, Migliacci J, Katabi N, et al. Nomograms for predicting survival and recurrence in patients with adenoid cystic carcinoma. An international collaborative study. *Eur J Cancer*. déc 2015;51(18):2768-76.
129. ROSENBAUM PR, RUBIN DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1 avr 1983;70(1):41-55.

130. Austin PC, Jembere N, Chiu M. Propensity score matching and complex surveys. *Stat Methods Med Res.* avr 2018;27(4):1240-57.
131. Bhayani MK, Yener M, El-Naggar A, Garden A, Hanna EY, Weber RS, et al. Prognosis and risk factors for early-stage adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands. *Cancer.* 1 juin 2012;118(11):2872-8.
132. Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, Ramer N, Ramer I, Agbetoba A, et al. Incidence of cervical lymph node metastasis and its association with outcomes in patients with adenoid cystic carcinoma. An international collaborative study. *Head Neck.* juill 2015;37(7):1032-7.
133. Oplatek A, Ozer E, Agrawal A, Bapna S, Schuller DE. Patterns of recurrence and survival of head and neck adenoid cystic carcinoma after definitive resection. *Laryngoscope.* janv 2010;120(1):65-70.
134. Ning C, Zhao T, Wang Z, Li D, Kou Y, Huang S. Cervical lymph node metastases in salivary gland adenoid cystic carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1677-85.
135. Bensadoun RJ, Dassonville O, Rousmans S. [2008 Update of Standards, Options: recommendations for management of patients with salivary gland malignant tumours (excluding lymphoma, sarcoma and melanoma), summary report]. *Bull Cancer.* août 2008;95(7):735-49.
136. Qian ZJ, Chen MM, Divi V, Megwalu UC. Impact of lymph node sampling on survival in cN0 major salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Head Neck.* juin 2019;41(6):1903-7.
137. Lee A, Givi B, Osborn VW, Schwartz D, Schreiber D. Patterns of care and survival of adjuvant radiation for major salivary adenoid cystic carcinoma. *Laryngoscope.* 2017;127(9):2057-62.
138. Lloyd S, Yu JB, Wilson LD, Decker RH. Determinants and patterns of survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck, including an analysis of adjuvant radiation therapy. *Am J Clin Oncol.* févr 2011;34(1):76-81.
139. Marcinow A, Ozer E, Teknos T, Wei L, Hurtuk A, Old M, et al. Clinicopathologic predictors of recurrence and overall survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a single institutional experience at a tertiary care center. *Head Neck.* déc 2014;36(12):1705-11.
140. Bjørndal K, Kroghdal A, Therkildsen MH, Charabi B, Kristensen CA, Andersen E, et al. Salivary adenoid cystic carcinoma in Denmark 1990-2005: Outcome and independent prognostic factors including the benefit of radiotherapy. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncol.* déc 2015;51(12):1138-42.
141. Balamucki CJ, Amdur RJ, Werning JW, Vaysberg M, Morris CG, Kirwan JM, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol.* oct 2012;33(5):510-8.
142. Michel J, Fakhry N, Santini L, Mancini J, Giovanni A, Dessi P. Sinonasal adenoid cystic carcinomas: clinical outcomes and predictive factors. *Int J Oral Maxillofac Surg.* févr 2013;42(2):153-7.

143. INTERNATIONAL HEAD AND NECK SCIENTIFIC GROUP. Cervical lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands. *J Laryngol Otol.* févr 2017;131(2):96-105.
144. INTERNATIONAL HEAD AND NECK SCIENTIFIC GROUP. Cervical lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract, nasopharynx, lacrimal glands and external auditory canal: a collective international review. *J Laryngol Otol.* déc 2016;130(12):1093-7.
145. Van Weert S, Bloemena E, Van der Waal I, De Bree R, Rietveld DHF, Kuik JD, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a single-center analysis of 105 consecutive cases over a 30-year period. *Oral Oncol.* août 2013;49(8):824-9.
146. Kokemueller H, Eckardt A, Brachvogel P, Hausamen JE. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck-a 20 year's experience. *Int J Oral Maxillofac Surg.* janv 2004;33(1):25-31.
147. Khan AJ, DiGiovanna MP, Ross DA, Sasaki CT, Carter D, Son YH, et al. Adenoid cystic carcinoma: a retrospective clinical review. *Int J Cancer.* 20 juin 2001;96(3):149-58.
148. 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.* mai 1987;13(5):673-8.
149. Gomez DR, Hoppe BS, Wolden SL, Zhung JE, Patel SG, Kraus DH, et al. Outcomes and prognostic variables in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a recent experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2008;70(5):1365-72.
150. Fordice J, Kershaw C, El-Naggar A, Goepfert H. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: predictors of morbidity and mortality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* févr 1999;125(2):149-52.
151. Matsuba HM, Spector GJ, Thawley SE, Simpson JR, Mauney M, Pikul FJ. Adenoid cystic salivary gland carcinoma. A histopathologic review of treatment failure patterns. *Cancer.* 1 févr 1986;57(3):519-24.
152. Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, Ramer N, Ramer I, Agbetoba A, et al. Analysis of failure in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck. An international collaborative study. *Head Neck.* juill 2014;36(7):998-1004.
153. Li Z, Tang P, Xu Z. [Clinico-pathological significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in adenoid cystic carcinoma of salivary glands]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* mai 2001;36(3):212-4.
154. Liu J, Shao C, Tan ML, Mu D, Ferris RL, Ha PK. The Molecular Biology of Adenoid Cystic Carcinoma. *Head Neck.* nov 2012;34(11):1665-77.
155. Sajed DP, Faquin WC, Carey C, Severson EA, H Afrogheh A, A Johnson C, et al. Diffuse Staining for Activated NOTCH1 Correlates With NOTCH1 Mutation Status and Is Associated With Worse Outcome in Adenoid Cystic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* nov 2017;41(11):1473-82.

156. Mitani Y, Li J, Rao PH, Zhao YJ, Bell D, Lippman SM, et al. Comprehensive analysis of the MYB-NFIB gene fusion in salivary adenoid cystic carcinoma: Incidence, variability, and clinicopathologic significance. *Clin Cancer Res.* 1 oct 2010;16(19):4722-31.
157. Filleron T, Kwiatowski F. Propensity score: A credible alternative to randomization? *Bull Cancer.* 2016;103(1):113-22.
158. Ali S, Palmer FL, Katabi N, Lee N, Shah JP, Patel SG, et al. Long-term local control rates of patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck managed by surgery and postoperative radiation. *Laryngoscope.* oct 2017;127(10):2265-9.
159. Xiao R, Sethi RKV, Feng AL, Fontanarosa JB, Deschler DG. The Role of Elective Neck Dissection in Patients With Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck. *Laryngoscope.* 22 janv 2019;
160. Min R, Siyi L, Wenjun Y, Ow A, Lizheng W, Minjun D, et al. Salivary gland adenoid cystic carcinoma with cervical lymph node metastasis: a preliminary study of 62 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* août 2012;41(8):952-7.
161. Amit M, Na'ara S, Sharma K, Ramer N, Ramer I, Agbetoba A, et al. Elective neck dissection in patients with head and neck adenoid cystic carcinoma: an international collaborative study. *Ann Surg Oncol.* avr 2015;22(4):1353-9.
162. Cordesmeyer R, Kauffmann P, Laskawi R, Rau A, Bremmer F. The incidence of occult metastasis and the status of elective neck dissection in salivary adenoid cystic carcinoma: a single center study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):516-9.
163. Suárez C, Barnes L, Silver CE, Rodrigo JP, Shah JP, Triantafyllou A, et al. Cervical lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma of oral cavity and oropharynx: A collective international review. *Auris Nasus Larynx.* oct 2016;43(5):477-84.
164. Coca-Pelaz A, Barnes L, Rinaldo A, Cardesa A, Shah JP, Rodrigo JP, et al. Cervical Lymph Node Metastasis in Adenoid Cystic Carcinoma of the Larynx: A Collective International Review. *Adv Ther.* avr 2016;33(4):553-79.
165. Silverman DA, Carlson TP, Khuntia D, Bergstrom RT, Saxton J, Esclamado RM. Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* juill 2004;114(7):1194-9.
166. Van Wilgen CP, Dijkstra PU, Van der Laan BFAM, Plukker JT, Roodenburg JLN. Morbidity of the neck after head and neck cancer therapy. *Head Neck.* sept 2004;26(9):785-91.
167. Bradley PJ, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Woolgar JA, Strojjan P, et al. Neck treatment and shoulder morbidity: still a challenge. *Head Neck.* juill 2011;33(7):1060-7.
168. Atallah S, Casiraghi O, Fakhry N, Wassef M, Uro-Coste E, Espitalier F, et al. A prospective multicentre REFCOR study of 470 cases of head and neck Adenoid cystic carcinoma: epidemiology and prognostic factors. *European Journal of Cancer.* 1 mai 2020;130:241-9.

169. Terui S, Terauchi T, Ebihara S, Yoshizumi T, Mashima K, Saikawa M, et al. Lymphoscintigraphy of head-and-neck cancer. *Angiology*. nov 1992;43(11):925-32.
170. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, Steinert HC, MacDonald DG, Wittekind C, et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*. nov 2005;12(11):919-24.
171. Lu K. Number of imputations needed to stabilize estimated treatment difference in longitudinal data analysis. *Stat Methods Med Res*. 2017;26(2):674-90.
172. Atallah S, Marc M, Schernberg A, Huguet F, Wagner I, Mäkitie A, et al. Beyond Surgical Treatment in Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: A Literature Review. *Cancer Manag Res*. 2022;14:1879-90.
173. Lee A, Givi B, Osborn VW, Schwartz D, Schreiber D. Patterns of care and survival of adjuvant radiation for major salivary adenoid cystic carcinoma. *Laryngoscope*. sept 2017;127(9):2057-62.
174. Shen C, Xu T, Huang C, Hu C, He S. Treatment outcomes and prognostic features in adenoid cystic carcinoma originated from the head and neck. *Oral Oncol*. mai 2012;48(5):445-9.
175. Oplatek A, Ozer E, Agrawal A, Bapna S, Schuller DE. Patterns of recurrence and survival of head and neck adenoid cystic carcinoma after definitive resection. *Laryngoscope*. janv 2010;120(1):65-70.
176. Dantas AN, Morais EF de, Macedo RA de P, Tinôco JM de L, Morais M de LS de A. Clinicopathological characteristics and perineural invasion in adenoid cystic carcinoma: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. juin 2015;81(3):329-35.
177. Biau J, Dunet V, Lapeyre M, Simon C, Ozsahin M, Grégoire V, et al. Practical clinical guidelines for contouring the trigeminal nerve (V) and its branches in head and neck cancers. *Radiother Oncol*. févr 2019;131:192-201.
178. REFCOR. Tumeurs malignes des glandes salivaires. Paris: REFCOR, 2009 [Internet]. Disponible sur : <http://www.refcor.org/1761-types-de-traitements-des-cancers-ori-rares> [consulté le 02 août 2018]
179. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, Delker A, Böning G, Gildehaus FJ, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 10 janv 2017;8(2):3581-90.

LISTE DES PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES DE LA THESE

1. Articles

1.1 Revue de la littérature : publiée (annexe 1)

Auteurs : Atallah S, Marc M, Schernberg A, Huguet F, Wagner I, Mäkitie A, Baujat B.

Titre : Beyond Surgical Treatment in Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: A Literature Review.

Journal : Cancer Management and Research.

Année de publication : Juin 2022

Références : doi: 10.2147/CMAR.S355663. PMID: 35693117; PMCID: PMC9176735.

1.2 Etude pronostique : publiée (annexe 2)

Auteurs : Atallah S, Casiraghi O, Fakhry N, Wassef M, Uro-Coste E, Espitalier F & al.

Titre : A prospective multicentre REFCOR study of 470 cases of head and neck Adenoid cystic carcinoma: epidemiology and prognostic factors.

Journal : European Journal of Cancer.

Année de publication : mai 2020

Références : doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.023. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32171628.

1.3 Etude curage cN0 : publiée (annexe 3)

Auteurs : Atallah S, Moya-Plana A, Malard O, Poissonnet G, Fakhry N, Bettoni J & al.

Titre : Should a neck dissection be performed on patients with cN0 adenoid cystic carcinoma?
A REFCOR propensity score matching study.

Journal : Eur J Cancer.

Année de publication : Juin 2020

Références : doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.026. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32008920.

1.4 Etude radiothérapie post-opératoire : soumis

2. Communications

2018 – Congrès de la Société Française d’Oto-Rhino-Laryngologie (SFORL).

Carcinome adénoïde kystique de la tête et du cou : une étude prospective multicentrique REFCOR portant sur 470 cas.

Atallah S, Janot F, Verillaud B, Fakhry N, De Gabory L, Malard O, Vergez S, Poissonnet G, Members of REFCOR group, Baujat B.

2019- Congrès de la Société Française d’Oto-Rhino-Laryngologie (SFORL).

Faut-il réaliser une dissection du cou chez les patients N0 atteints de Carcinome adénoïde kystique ? Cohorte prospective de 470 patients inclus dans la base de données REFCOR.

S. Atallah S., Even C., B. Verillaud B., Fakhry N., De Gabory L., Malard O., Vergez S., Poissonnet G., Thariat J., Membres of REFCOR, Baujat B

2020 - Congrès de la Société Française d’Oto-Rhino-Laryngologie (SFORL).

Table ronde - Actualités dans la prise en charge des carcinomes adénoïdes kystiques.

Beyond Surgical Treatment in Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: A Literature Review

Sarah Atallah^{1,2}, Morgane Marc¹, Antoine Schernberg³, Florence Huguet³, Isabelle Wagner¹, Antti Mäkitie^{4,5}, Bertrand Baujat¹

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Sorbonne University, Tenon Hospital, AP-HP, Paris, France; ²Doctoral School of Public Health, University of Paris Sud, CESP, INSERM U1018, University of Paris-Saclay, UVSQ, Villejuif, France; ³Department of Radiotherapy, Sorbonne University, Tenon Hospital, AP-HP, Paris, France; ⁴Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland; ⁵Research Program in Systems Oncology, Faculty of Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland

Correspondence: Sarah Atallah, Hôpital Tenon, AP-HP, 4 rue de la Chine, Paris, 75020, France, Tel +33 156016417, Email sarah.atallah@aphp.fr

Introduction: Adenoid cystic carcinoma (AdCC) is a rare tumour as it accounts for about 10% of all salivary gland neoplasms. It occurs in all age groups with a predominance of women, but no risk factors have been identified to date. Although AdCC behaves as a slow-growing tumour, it is characterized by multiple and late recurrences. Therefore, we aim to update the knowledge of the treatment options in advanced and recurrent cases.

Materials and Methods: We performed a systematic literature review to provide a synthesis of the practical knowledge required for AdCC non-surgical management. Altogether, 99 out of the 1208 available publications were selected for analysis.

Results: AdCC is described as a basaloid tumour consisting of epithelial and myoepithelial cells. Immunohistochemistry is useful for diagnosis (PS100, Vimentin, CD117, CKit, muscle actin, p63) and for prognosis (Ki67). Identified mutations could lead to therapeutic opportunities (MYB-NFIB, Notch 1). The work-up is mainly based on neck and chest CT scan and MRI, and PET-CT with 18-FDG or PSMA can be considered. Surgical treatment remains the gold standard in resectable cases. Post-operative intensity modulated radiotherapy is the standard of care, but hadron therapy may be used in specific situations. Based on the available literature, no standard chemotherapy regimen can be recommended.

Conclusion: There is currently no consensus on the use of chemotherapy in AdCC, either concomitantly to RT in a postoperative setting or at a metastatic stage. Further, the available targeted therapies do not yet provide significant tumour response.

Keywords: adenoid cystic carcinoma, salivary glands, head and neck neoplasm, epidemiology, therapeutics

Summary

Head and neck Adenoid Cystic Carcinoma (AdCC) is a relatively rare tumour originating in the minor and major salivary glands. The large number of publications over the last 30 years contains contradictory information on its management. Our aim is to provide a synthesis of the literature for the diagnosis and the different non-surgical therapeutic options.

Introduction

Adenoid cystic carcinoma (AdCC) is a rare tumour accounting for only 1% of all head and neck cancers and about 10% of all salivary gland tumours.¹ It is a malignancy of the secretory epithelial cells of the main salivary glands (MSG), accessory (ASG) and ectopic glands.²

This tumour occurs in all age groups including children, with a slightly higher rate in middle-aged patients (50–60 years), and a predominance of women.^{3,4} No etiological risk factors have been identified to date.

It behaves as a slow-growing tumour, yet it is characterized by multiple and late recurrences.⁵ Its imprecise limits and its tendency for perineural invasion contribute to making it a tumour of unpredictable evolution.⁶

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejcancer.com

Original Research

A prospective multicentre REFCOR study of 470 cases of head and neck Adenoid cystic carcinoma: epidemiology and prognostic factors

Sarah Atallah ^{a,b}, Odile Casiraghi ^c, Nicolas Fakhry ^d, Michel Wassef ^e,
 Emmanuelle Uro-Coste ^f, Florent Espitalier ^g, Anne Sudaka ^h,
 Marie Christine Kaminsky ⁱ, Stéphanie Dakpe ^j, Laurence Digue ^k,
 Olivier Bouchain ^l, Sylvain Morinière ^m, Muriel Hourseau ⁿ,
 Chloé Bertolus ^o, Franck Jegoux ^p, Juliette Thariat ^q, Valentin Calugaru ^r,
 Philippe Schultz ^s, Pierre Philouze ^t, Olivier Mauvais ^u,
 Christian A. Righini ^v, Cécile Badoual ^w, Nicolas Saroul ^x,
 Jean Michel Goujon ^y, Jean Paul Marie ^z, Rabah Taouachi ^{aa},
 Esteban Brenet ^{ab}, Anne Aupérin ^{ac}, Bertrand Baujat ^{a,*}

^a Sorbonne University, APHP, Department of ENT-Head and Neck Surgery, Tenon Hospital, 4 Rue de La Chine, 75020, Paris, France

^b Doctoral School of Public Health, CESP, University of Paris Sud, 16 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94807, Villejuif, France

^c Department of Biopathology, Gustave Roussy Cancer Campus, 114, Rue Edouard Vaillant, 94805, Villejuif, France

^d Department of ENT-Head and Neck Surgery, University Hospital of Marseille, APHM, 13915, Marseille, France

^e Department of Pathology, Lariboisière University Hospital, Paris Diderot University, APHP, 75010, Paris, France

^f Department of Pathology and Cytopathology, University Cancer Institute Toulouse, Toulouse University Hospital, 1 Avenue Irène Joliot-Curie, 31400, Toulouse, France

^g Department of ENT-Head and Neck Surgery, Nantes University Hospital, 1 Place Alexis-Ricordeau, 44000, Nantes, France

^h Department of Pathology, Centre Antoine-Lacassagne, 31 avenue de Valombrose, 06189, Nice, France

ⁱ Department of Medical Oncology, Oncology Institute of Lorraine, Vandoeuvre-Lès-Nancy, 54035, Nancy, France

^j Department of Maxillofacial Surgery, University Hospital of Amiens-Picardy, Avenue René Laennec, 80000, Amiens, France

^k Department of Medical Oncology, Radiotherapy, Dermatology and Palliative Care, University Hospital of Saint André, 1 Rue Jean Burguet, 33075, Bordeaux, France

^l Department of ENT-Head and Neck Surgery, University Hospital of Liège, Belgium

^m Department of ENT-Head and Neck Surgery, Tours Bretonneau University Hospital, 2 Boulevard Tonnelé, 37000, Tours, France

ⁿ Department of Pathology, Hospital Bichat, APHP, 75018, Paris, France

^o Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Sorbonne University, Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP, 75013, Paris, France

^p Department of ENT-Head and Neck Surgery, Rennes University Hospital, 2 Rue Henri Le Guilloux, 35000, Rennes, France

^q Department of Radiotherapy, François Baclesse Centre, 3 Rue Du Général Harris, 14000, Caen, France

^r Department of Oncology Radiotherapy, Curie Institute, 26 Rue D'Ulm, 75005, Paris, France

^s Department of ENT-Head and Neck Surgery, University Hospital of Strasbourg, 67000, Strasbourg, France

* Corresponding author.

E-mail address: bertrand.baujat@tnn.aphp.fr (B. Baujat).

<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.023>

0959-8049/© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejcancer.com

Original Research

Should a neck dissection be performed on patients with cN0 adenoid cystic carcinoma? A REFCOR propensity score matching study

Sarah Atallah ^{a,b}, Antoine Moya-Plana ^c, Olivier Malard ^d, Gilles Poissonnet ^e, Nicolas Fakhry ^f, Jérémie Bettoni ^g, Patrice Gallet ^h, Pierre Ransy ⁱ, Sébastien Vergez ^j, Ludovic De Gabory ^k, Diane Evrard ^l, Maria Lesnik ^m, Pierre Philouze ⁿ, Chloé Bertolus ^o, Philippe Schultz ^p, Sylvain Morinière ^q, Vianney Bastit ^r, Christian A. Righini ^s, Haitham Mirghani ^t, Franck Jegoux ^u, Olivier Mauvais ^v, Julian Biau ^w, Xavier Dufour ^x, Nicolas Bon-Mardion ^y, Esteban Brenet ^z, Benjamin Verillaud ^{aa}, Bertrand Baujat ^{aa,*}

^a Sorbonne University, APHP, Department of ENT-Head and Neck Surgery, Tenon Hospital, 4 rue de la chine, 75020, Paris, France

^b Doctoral School of Public Health, CESP, University of Paris Sud, 16 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94807, Villejuif, France

^c Department of Head and Neck Oncology, Gustave Roussy Cancer Campus, 114, rue Edouard Vaillant, 94805, Villejuif, France

^d Department of ENT-Head and Neck Surgery, Nantes University Hospital, 1 Place Alexis-Ricordeau, 44000, Nantes, France

^e Department of ENT-Head and Neck Surgery, Centre Antoine-Lacassagne-IUFC, 31 Avenue de Valombrose, 06189, Nice, France

^f Department of ENT-Head and Neck Surgery, University Hospital of Marseille, APHM, 13915, Marseille, France

^g Department of Maxillofacial Surgery, University Hospital of Amiens-Picardy, Avenue René Laennec, 80000, Amiens, France

^h Department of ENT-Head and Neck Surgery, Regional University Hospital of Nancy, Hospital of Brabois, 54035, Nancy, France

ⁱ Department of ENT-Head and Neck Surgery, University Hospital of Liège, Belgium

^j Department of ENT-Head and Neck Surgery, University Cancer Institute Toulouse, Toulouse University Hospital, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31400, Toulouse, France

^k Department of ENT-Head and Neck Surgery, University Hospital of Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Centre Michelet, Place Amélie Raba-Léon, 33076, Bordeaux, France

^l Department of ENT-Head and Neck Surgery, Hospital Bichat, APHP, 75018, Paris, France

^m Department of ENT-Head and Neck Surgery, Curie Institute, 26 rue d'Ulm, 75005, Paris, France

ⁿ Department of ENT-Head and Neck Surgery, Hospices Civils de Lyon, Lyon-Nord University Hospital, 103 Grande Rue de la Croix Rousse, 69000, Lyon, France

* Corresponding author.

E-mail address: bertrand.baujat@aphp.fr (B. Baujat).

<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.026>

0959-8049/© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.