



HAL
open science

Les carcinomes canauxaires des glandes salivaires : une étude prospective multicentrique de 61 cas du REFCOR

Aude Villepelet

► To cite this version:

Aude Villepelet. Les carcinomes canauxaires des glandes salivaires : une étude prospective multicentrique de 61 cas du REFCOR . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01814829

HAL Id: dumas-01814829

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01814829>

Submitted on 13 Jun 2018

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 129

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Les carcinomes canaux des glandes salivaires : une étude
prospective multicentrique de 61 cas du REFCOR

Présentée et soutenue publiquement
le 30 Juin 2017

Par

Aude VILLEPELET

Née le 18 mars 1987 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Bertrand Baujat, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Jean Lacau Saint Guily, PU-PH Président

M. Le Professeur Sébastien Albert, PU-PH

M. Le Docteur François Janot, Médecin O.R.L

Mme Le Docteur Marine Lefevre, Anatomopathologiste



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

A mon jury de thèse

Mon maître et président de thèse, Monsieur le Professeur Jean Lacau St Guily,

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

Je vous suis très reconnaissante pour le semestre passionnant passé dans votre service et pour le projet de master 2 que vous m'avez confié et que vous avez su si bien encadrer.

Je tiens à vous témoigner ma gratitude pour le soutien et la bienveillance que vous avez eu pour ma famille et moi lors de mon semestre dans votre service. Vos qualités humaines et chirurgicales sont un modèle pour moi.

Enfin, je vous remercie de la confiance que vous m'accordez en m'accueillant dans votre service pour les deux prochaines années.

Mon maître et directeur de thèse, Monsieur le Professeur Bertrand Baujat,

Je te remercie pour ce travail que tu m'as confié et que tu as su parfaitement superviser. Je te suis très reconnaissante pour ton soutien et tes conseils avisés, pour la rédaction de cette thèse, pour sa présentation orale et pour l'article que nous avons écrit avec l'aide des membres du REFCOR.

Par ailleurs, je te remercie beaucoup de m'avoir encadrée et encouragée pour la rédaction et la publication de mon mémoire de DES.

Enfin, tu m'as initiée à la chirurgie reconstructrice cervico-faciale et je te remercie pour tous les enseignements passionnants que tu m'as transmis dans une atmosphère détendue.

Mon maître, Monsieur le Docteur François Janot,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en suis très reconnaissante.

J'ai passé un excellent semestre au sein de votre équipe à l'Institut Gustave Roussy et je vous remercie pour vos enseignements passionnants et votre bienveillance.

Mon maître, Monsieur le Professeur Sébastien Albert,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en suis très reconnaissante.

Je vous remercie pour ces premières semaines très enrichissantes à l'hôpital Bichat, dans une atmosphère très agréable. Vos enseignements et vos encouragements au bloc opératoire sont d'une grande valeur.

Madame le Docteur Marine Lefèvre,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail et je t'en suis très reconnaissante.

Je te remercie de ta gentillesse et de ta disponibilité. Tu m'as encouragée et soutenue tout au long de mon année de master 2 et pour la rédaction de ma thèse. J'ai découvert le domaine de l'anatomopathologie à tes côtés et je te remercie pour toutes tes explications passionnantes.

Enfin je te remercie beaucoup pour l'iconographie de cette thèse, que tu as si bien réalisée.

Aux membres du REFCOR

Je remercie tous les membres du REFCOR pour leur aide dans la tenue et la mise à jour de la base de données des carcinomes canaux de glandes salivaires.

Je suis particulièrement reconnaissante aux Docteurs Marine Lefèvre, Benjamin Verillaud, François Janot, Renaud Garrel, Sébastien Vergez, Chloé Bertolus, Olivier Malard, Ludovic de Gabory, Olivier Mauvais et Anne Catherine Baglin, ainsi qu'à Madame Moufidah Debbah pour leur aide précieuse.

Au Docteur Caroline Even

Je te remercie infiniment pour ta disponibilité, pour ta grande aide pour la rédaction de ma thèse, pour tes explications passionnantes et tes conseils avisés d'oncologie médicale.

A mes maîtres d'internat

Mon maître, Madame le Professeur Sophie Périé,

Pour tout ce que tu m'as appris, pour ta confiance, ta grande disponibilité et ton accessibilité à toute heure. C'est un honneur pour moi d'avoir été ton élève.

Mon maître, Madame le Professeur Béatrix Barry,

Pour me faire partager votre passion pour la chirurgie cervicale. Je vous remercie de votre disponibilité et de votre confiance qui me sont précieuses pour clôturer ces années d'internat. C'est un honneur pour moi d'être votre élève.

Mon maître, Monsieur le Professeur Emmanuel Martinod,

Pour m'avoir ouvert les portes de la chirurgie à travers la chirurgie thoracique et vasculaire. J'ai découvert à vos côtés une très belle spécialité et vos enseignements me servent encore aujourd'hui. C'est un honneur pour moi d'avoir été votre élève.

Mon maître, Monsieur le Professeur Olivier Sterkers,

Pour votre expertise dans le domaine de l'otologie. C'est un honneur pour moi d'avoir été votre élève.

Mon maître, Monsieur le Professeur Frédéric Chabolle,

Pour la richesse de vos enseignements, pour votre patience et votre disponibilité. C'est un honneur pour moi d'avoir été votre élève.

Mon maître, Monsieur le Professeur Philippe Herman,

Pour votre expertise dans les domaines de l'otologie et de la rhinologie. C'est un honneur pour moi d'avoir été votre élève.

Mon maitre, Monsieur le Professeur Eréa-Noël Garabédian,

Pour votre expertise dans le domaine de l'ORL pédiatrique. C'est un honneur pour moi d'avoir été votre élève.

Mon maitre, Monsieur le Docteur Stéphane Temam,

Pour vos enseignements dans le domaine de la cancérologie cervico-faciale. C'est un honneur pour moi d'avoir été votre élève.

A mes aînés qui m'ont tant apporté

Aux Docteurs Alice Jafari, Bruno Angelard, Boris Petelle, Pascal Corlieu, Quentin Qassemyar, Antoine Moya-Plana, Dana Hartl, Ingrid Breuskin, Philippe Gorphe, Haitham Mirghani, Christine Bach, Isabelle Wagner, Xavier Lachiver, Didier Bouccara, Caroline Halimi et Jean Pierre Cristofari pour la richesse de vos enseignements.

Au Docteur Marie-Dominique Destable, ma « mère » chirurgicale. Ton énergie et ton dévouement au travail sont un modèle pour moi. Alice et moi espérons continuer longtemps à venir prendre le thé chez toi le dimanche.

A mes chefs

Aux Docteurs Lia Guilleré-Sevestre, Emilie Bequignon, Marie Meyers, Olivia Mazzaschi, Olivier De Crouy Chanel, Pierre Vironneau, Huong Dang, Briac Thierry, Marion Blanchard et Charlotte Célerier, Kim de Frémicourt, Annabelle Picard et Jonathan Benhamou pour tout ce que vous m'avez appris.

Au Docteur Yann Nguyen. Tu m'as accompagnée dans mon premier semestre d'ORL. Toujours optimiste, dynamique et encourageant, je te remercie pour tes enseignements précieux dans le domaine de l'otologie et pour ton aide durant les nombreuses gardes que nous avons effectuées ensemble.

Au Docteur Benjamin Verillaud, pour ta disponibilité et ta gentillesse. Je te remercie beaucoup pour ton aide dans le recueil de données de cette thèse et pour tes conseils avisés dans la rédaction de l'article. Je te remercie pour tous les bons moments passés au bloc opératoire à Lariboisière et pour tous tes enseignements dans les domaines de la chirurgie endonasale et de la chirurgie otologique.

A mes amis et collègues d'internat

Alice, je te remercie de ton amitié. Nous avons débuté l'internat ensemble et n'avons cessé depuis ce jour de nous soutenir et de partager notre quotidien. Tu es un exemple pour moi et

je suis très heureuse de pouvoir à nouveau travailler à tes cotés dans quelques mois.

A Yoni, pour notre amitié depuis la préparation du concours de l'internat. J'admire ton sérieux professionnel. Tu es un jeune chirurgien passionné et passionnant et je te souhaite beaucoup de réussites.

Rabah, tu m'as accompagnée et guidée durant mon premier semestre d'ORL. Après quelques années de grande amitié, nous nous sommes retrouvés à l'Institut Gustave Roussy où tu as été un chef encourageant, inspirant et plein d'humour : je t'en remercie.

Quentin, pour nos trois semestres passés ensemble. J'admire ta rigueur, ton sérieux et ton humilité. Je suis très heureuse d'effectuer mon dernier semestre à tes cotés et je te remercie pour ton amitié.

Diane et Sophie pour votre gentillesse, vos qualités professionnelles et votre bonne humeur constante. Vous avez été des co-internes de rêve durant notre semestre à Lariboisière et je vous en remercie.

Clémence, Samia, Neil, Nicolas et Abeer, pour tous les bons moments passés ensemble à l'Institut Gustave Roussy. Vous avez rendu ce semestre formidable.

Et merci à tous les autres pour m'avoir aidée, supportée, égayée au quotidien : Joanne, Renato, François S., Antoine et Thomas, Mareva et Younès.

A ma famille et mes amis

A ma famille, ma mère, mes deux sœurs Laure et Elise et mon frère Jérôme, à Louise, Xavier et Salomé, à Geneviève, Florence et Guillemette. Je vous remercie pour votre soutien constant depuis tant d'années, bien que le monde de la médecine vous soit étranger.

A mes grands-parents, pour votre bienveillance.

A Estelle, pour ton amitié et tes encouragements qui m'ont été d'une grande aide depuis de nombreuses années. A Sara, Marie, Margot, Sidney et Victoire qui m'accompagnent au quotidien. Je vous remercie de votre fidélité et des parenthèses de détente que vous savez m'offrir.

A Alexandre, mon mari, qui m'accompagne depuis toutes ces années et à qui je dois tant. Merci pour tes encouragements, ta curiosité et ton aide inestimable dans la relecture de cette thèse.

A mon père.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	13
Liste des figures	14
Liste des tableaux.....	15
I. INTRODUCTION.....	16
<u>1. Généralités.....</u>	16
<u>2. Rappel anatomique sur les glandes salivaires.....</u>	16
2.1 La glande parotide.....	16
2.2 La glande submandibulaire.....	17
2.3 La glande sublinguale.....	18
2.4 Les glandes salivaires accessoires.....	18
<u>3. Les carcinomes des glandes salivaires.....</u>	19
3.1 Épidémiologie.....	20
3.2 Diagnostic et bilan d'extension locorégional.....	21
<u>3.2.1 Bilan clinique.....</u>	21
<u>3.2.2 Bilan radiologique.....</u>	21
A. L'échographie de haute résolution et la cytoponction	21
B. La tomодensitométrie.....	22
C. L'IRM.....	22
<u>3.2.3 Diagnostic histologique.....</u>	25
3.3 Bilan d'extension à distance.....	26
3.4 Stade TNM.....	26
3.5 Diagnostic différentiel des tumeurs épithéliales malignes.....	28
<u>3.5.1 Tumeurs épithéliales bénignes.....</u>	28

3.5.2 Tumeurs « vraies » non épithéliales	28
3.5.3 Pseudotumeurs, devant un tableau de parotidite chronique spécifique	29
3.5.4 Devant une tuméfaction parotidienne, il faut aussi penser à	29
3.6 Facteurs pronostiques	29
3.6.1 Facteurs pronostiques cliniques	29
3.6.2 Facteurs pronostiques liés au traitement	30
3.6.3 Facteurs pronostiques immuno-histologiques	30
3.6.4 Facteurs pronostiques génétiques	32
3.7 Traitement des carcinomes salivaires	32
3.7.1 Indications chirurgicales en cas de tumeur résécable chez un patient opérable	33
3.7.2 Indications de la radiothérapie postopératoire	33
3.7.3 Options thérapeutiques en cas de tumeur non résécable	33
3.7.4 Options thérapeutiques chez le patient non opérable	34
3.7.5 Conduite à tenir en cas de récurrence locorégionale opérable après chirurgie seule	34
3.7.6 Conduite à tenir en cas de récurrence locorégionale opérable après traitement autre que chirurgie seule (radiothérapie exclusive ou chirurgie suivie d'une irradiation)	34
3.7.7 Options thérapeutiques en cas de récurrence locorégionale chez un patient non opérable	34
<u>4. Particularités des carcinomes canaux des glandes salivaires.....</u>	<u>35</u>
4.1 Épidémiologie.....	35
4.2 Particularités cliniques et radiologiques.....	36
4.2.1 Particularités cliniques.....	36
4.2.2 Particularités radiologiques	36
A. L'échographie de haute résolution	36
B. La tomodensitométrie.....	36
C. L'IRM.....	37

4.3 Diagnostic histologique	38
<u>4.3.1 Les particularités histologiques des carcinomes canaux de glandes salivaires</u>	38
<u>4.3.2 Les types histologiques de carcinomes canaux de glandes salivaires</u>	40
4.4 Histoire naturelle	42
4.5 Immunohistochimie	44
<u>4.5.1 Expression des marqueurs épithéliaux</u>	44
<u>4.5.2 Expression des marqueurs myoépithéliaux</u>	44
<u>4.5.3 Expression des récepteurs aux androgènes</u>	44
<u>4.5.4 Expression de HER-2/neu</u>	45
<u>4.5.5 Expression des autres récepteurs hormonaux</u>	47
<u>4.5.6 Expression de l'EGFR</u>	47
<u>4.5.7 Index de prolifération</u>	48
<u>4.5.8 Autres marqueurs</u>	48
4.6 Étude du profil mutationnel en biologie moléculaire	51
<u>4.6.1 Recherche de mutations ponctuelles et de perte de PTEN</u>	51
<u>4.6.2 Séquençage de nouvelle génération</u>	52
4.7 Classification moléculaire	55
4.8 Pronostic	56
4.9 Diagnostic différentiel	57
5. Objectifs de l'étude	57
II. MATERIEL ET METHODES	58
1. <u>Le REFCOR</u>	58

2. <u>Les données clinico-épidémiologiques</u>	59
3. <u>Les données histologiques et d'immunohistochimie</u>	59
4. <u>Protocole d'immunohistochimie de HER-2/neu</u>	60
5. <u>Protocole d'immunohistochimie des récepteurs aux androgènes</u>	61
6. <u>Les données sur le traitement</u>	61
7. <u>Les données de suivi</u>	62
8. <u>Analyses statistiques</u>	62
III. RESULTATS	63
1. <u>Données clinico-épidémiologiques</u>	63
1.1 Sexe, âge.....	64
1.2 Indice de masse corporelle	64
1.3 Profession	65
1.4 Habitus.....	66
1.5 Immunodépression	66
1.6 Etat de santé.....	66
1.7 Site tumoral.....	66
1.8 Stade TNM	66
2. <u>Traitement initial</u>	68
2.1 Chirurgie	68
2.1.1 Chirurgie d'exérèse tumorale	68
2.1.2 Chirurgie ganglionnaire régionale.....	68
2.1.3 Chirurgie des métastases à distance	69
2.1.4 Traitements des patients non opérés	69
2.2 Chimiothérapie	69
2.3 Radiothérapie externe	70
3. <u>Traitement des patients en rechute et/ou métastatiques</u>	72
3.1 Traitements systémiques	72
3.1.1 Chimiothérapie conventionnelle	72
3.1.2 Hormonothérapie.....	74

3.1.3	<u>Thérapies ciblées</u>	75
A.	Les traitements anti-HER2.....	75
B.	Le Cetuximab, un anti-EGFR	76
C.	Le Pazopanib, un inhibiteur de tyrosine kinase du VEGFR, du PDGFR et de KIT	77
D.	L'évérolimus, un inhibiteur de la voie PI3K/AKT/mTOR	77
3.1.4	<u>Immunothérapie</u>	77
3.2	Radiothérapie externe	77
3.3	Soins de support en cas de métastases osseuses	78
4.	<u>Données immuno-histologiques</u>	78
5.	<u>Suivi</u>	79
6.	<u>Données de survie</u>	80
6.1	Survie globale	80
6.2	Survie sans évènement	81
6.3	Survie sans métastase	82
6.4	Corrélation entre le stade N et la survie	83
6.5	Corrélation entre le stade tumoral et la survie	85
6.6	Corrélation entre le statut HER-2/neu et la survie	87
6.7	Autres facteurs pour lesquels une corrélation avec la survie n'a pas été mise en évidence	88
IV.	DISCUSSION	89
1.	<u>Discussion sur les caractéristiques clinico-épidémiologiques et histologiques de notre série</u>	89
1.1	Une des cohortes récentes les plus importantes de la littérature	89
1.2	Données clinico-épidémiologiques	89
1.3	Données histologiques et d'immunohistochimie	90
1.4	Données de survie	91

2. <u>Discussion sur le traitement</u>	91
2.1 Intérêt du curage ganglionnaire cervical	91
2.2 Intérêt de la radiothérapie adjuvante et évaluation de la chimiothérapie concomitante de la radiothérapie adjuvante	92
2.3 Intérêt de l'hormonothérapie et des thérapies ciblées	93
<u>2.3.1 Les anti-androgènes</u>	93
<u>2.3.2 Les traitements anti-HER2</u>	95
<u>2.3.3 Les inhibiteurs de PI3K</u>	97
<u>2.3.4 Le pazopanib, un inhibiteur de tyrosine kinase du VEGFR, du PDGFR et de KIT</u>	98
<u>2.3.5 Le cabozantinib, un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant RET</u>	98
2.4 Evaluation de l'immunothérapie	99
3. <u>Discussion sur les facteurs pronostiques</u>	100
3.1 Les facteurs pronostiques retrouvés dans notre étude	101
3.2 Les autres facteurs pronostiques décrits dans la littérature	101
<u>3.2.1 Les facteurs pronostiques épidémiologiques</u>	101
<u>3.2.2 Les facteurs pronostiques histologiques</u>	102
<u>3.2.3 Les facteurs pronostiques hématologiques, immunohistochimiques et de biologie moléculaire</u>	102
V. CONCLUSION	104
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	106
VII. DOCUMENTS ANNEXES	117
Annexe 1 : Prise en charge thérapeutique du patient atteint d'une tumeur des glandes salivaires de stade I (T1a-T2a N0 M0) de bas grade	117

Annexe 2 : Prise en charge thérapeutique du patient atteint d'une tumeur des glandes salivaires de stade I (T1a-T2a N0 M0) de haut grade	118
Annexe 3 : Prise en charge thérapeutique du patient atteint d'une tumeur des glandes salivaires de stade II (T1b-T2b-T3a N0 M0) de bas grade	119
Annexe 4 : Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'une tumeur des glandes salivaires de stade II (T1b-T2b-T3a N0 M0) de haut grade ou de stade III (T3b-T4a N0 M0, tout T (sauf T4b) N1 M0) de bas grade	120
Annexe 5 : Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer des glandes salivaires de stade III (T3b-T4a N0 M0, tout T (sauf T4b) N1 M0) de haut grade	121
Annexe 6 : Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'une tumeur des glandes salivaires de stade IV non métastatique	122
Annexe 7 : Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'une tumeur des glandes salivaires de stade IV métastatique	123
Annexe 8 : Prise en charge thérapeutique du patient atteint d'une tumeur des glandes salivaires non résécable	124
Annexe 9 : Prise en charge thérapeutique du patient non opérable atteint d'une tumeur des glandes salivaires	125
Annexe 10 : Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'une tumeur des glandes salivaires en récurrence locorégionale	126
Annexe 11 : Fiche de recueil de données du REFCOR	127
Annexe 12 : Score de Karnofsky et questionnaire EQ-5D	133
Annexe 13 : Informations écrites et consentement pour le patient, base de données nationale REFCOR (Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares), référencant les cas, et intégrant des données épidémiologiques, cliniques et anatomocytologiques	135

Liste des abréviations

ADC : coefficient de diffusion apparent (Apparent Diffusion Coefficient)
ADCr : rapport de l'ADC tumeur/ tissu sain
CCGS : carcinome canalaire de glande salivaire
CISH : Chromogenic *In Situ* hybridization
CK : cytokératine
CXPA : carcinome ex adénome pléomorphe
DISH : Dual color *In Situ* hybridization
DS : Déviation standard
EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique (Epidermal Growth Factor Receptor)
FISH : hybridation *in situ* en fluorescence (Fluorescence *In Situ* Hybridization)
GSA : glande salivaire accessoire
GSP : glande salivaire principale (la glande parotide, la glande submandibulaire, et la glande sub-linguale)
IC 95% : intervalle de confiance à 95%
IHC : immunohistochimie
IMC : indice de masse corporelle
IMRT : radiothérapie avec modulation d'intensité (Intensity-Modulated Radiation Therapy)
INCa : Institut National du Cancer
IRM : imagerie par résonance magnétique
Mb : Mégabase. Unité de mesure en biologie moléculaire représentant une longueur de un million de paires de bases
NGS : séquençage de nouvelle génération (Next Generation Sequencing)
PCR multiplexe : protocole destiné à amplifier plus d'un amplicon à la fois, par l'utilisation d'au moins trois amorces par réaction de PCR.
PCR : réaction en chaîne de polymérase (Polymerase Chain Reaction)
PI3K : phosphoinositide 3-kinase
RA : récepteurs aux androgènes
REFCOR : Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares
SAI : sans autre indication
Séquence T1 : dans cette séquence d'IRM, l'eau apparaît hypointense. La graisse présente quant à elle un hypersignal, en-dehors des séquences après saturation de graisse, où son signal chute.
Séquence T2 : dans cette séquence d'IRM, l'eau apparaît hyperintense (couleur claire)
SISH : Silver-enhanced *in situ* hybridization
STIR (Short TI Inversion Recovery) : Cette séquence d'IRM est basée sur la technique d'inversion-récupération et est utilisée pour la suppression du signal provenant de la graisse. Elle peut être effectuée en pondération T1 ou T2.
TDM : tomodesitométrie

Liste des tableaux et figures

Liste des figures

Figure 1 : Vue latérale schématique des glandes salivaires et des canaux du côté gauche	18
Figure 2 : Classification des types tumoraux selon les courbes de perfusion selon Yabuuchi et al.	24
Figure 3 : Aspects histologiques de carcinome canalaire de glande salivaire	39
Figure 4 : Variant micropapillaire de carcinome canalaire parotidien	41
Figure 5 : Carcinome canalaire ex-adénome pléomorphe	43
Figure 6 : Carcinome canalaire de glande salivaire ayant une expression positive des récepteurs aux androgènes en immunohistochimie	45
Figure 7 : Carcinome canalaire de glande salivaire ayant une expression de HER-2/neu à 3+ en immunohistochimie.....	47
Figure 8 : Probabilité de survie globale dans notre cohorte.....	80
Figure 9 : Probabilité de survie sans événement dans notre cohorte	81
Figure 10 : Probabilité de survie sans métastases dans notre cohorte	82
Figure 11 : Probabilité de survie sans événement en fonction du statut ganglionnaire (N0, représentés sur la courbe bleue, vs. N1-3, représentés sur la courbe rouge)	83
Figure 12 : Probabilité de survie sans métastases en fonction du statut ganglionnaire (N0, représentés sur la courbe bleue, vs. N1-3, représentés sur la courbe rouge)	84
Figure 13 : Probabilité de survie sans évènement en fonction du stade tumoral (Stades 1-2, représentés sur la courbe bleue, vs. Stades 3-4, représentés sur la courbe rouge)	85
Figure 14 : Probabilité de survie sans métastases en fonction du stade tumoral (Stades 1-2, représentés sur la courbe bleue, vs. Stades 3-4, représentés sur la courbe rouge)	86
Figure 15 : Probabilité de survie sans évènement en fonction du statut HER-2/neu (patients négatifs, représentés sur la courbe bleue, vs. patients positifs, représentés sur la courbe rouge)	87

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification de l'ensemble des tumeurs des glandes salivaires selon l'OMS.....	19
Tableau 2 : Classification TNM UICC 2009 pour les tumeurs de la tête et du cou - glandes salivaires	26
Tableau 3 : Classification par stades de l'UICC 2009 pour les tumeurs de la tête et du cou - glandes salivaires	28
Tableau 4 : Classification histologique des tumeurs malignes de glandes salivaires par grade	31
Tableau 5 : Synthèse des marqueurs immunohistochimiques et d'hybridation in situ utiles pour le diagnostic de carcinome canalaire de glande salivaire	50
Tableau 6 : Revue de la littérature sur le séquençage de nouvelle génération des carcinomes canaux de glandes salivaires	53
Tableau 7 : Caractéristiques clinico-épidémiologiques de notre cohorte de 61 patients	64
Tableau 8 : Stratégie thérapeutique initiale dans notre cohorte de 61 carcinomes canaux de glandes salivaires	71
Tableau 9 : Traitements de chimiothérapies conventionnelles des patients métastatiques et/ou en rechute de notre cohorte	73
Tableau 10 : Traitements de déprivation androgénique des patients métastatiques et/ou en rechute de notre cohorte.....	75
Tableau 11 : Traitements par anticorps monoclonaux anti-HER2 des patients métastatiques et/ou en rechute de notre cohorte	76
Tableau 12 : Valeur pronostique des différents éléments cliniques et histologiques étudiés...	88
Tableau 13 : Revue de la littérature sur les études évaluant le trastuzumab chez les patients présentant un carcinome canalaire de glande salivaire métastatique et/ou en rechute	96

I. INTRODUCTION

1. Généralités

La cancérologie cervico-faciale comprend de nombreuses pathologies à l'incidence et à l'histoire naturelle bien différentes, ce qu'illustrent bien, par leur variété, les tumeurs des glandes salivaires.

Pour l'INCa (Institut National du Cancer), un cancer est dit « rare » si son incidence reste inférieure à 3/100 000 individus par an et/ou s'il nécessite une prise en charge hautement spécialisée du fait de son siège et/ou de sa survenue sur un terrain complexe. Les carcinomes des glandes salivaires sont rares, avec une incidence inférieure à 1/100 000 habitants¹ soit 3 à 5% des tumeurs de la tête et du cou.

2. Rappel anatomique sur les glandes salivaires

Les glandes salivaires comprennent la glande parotide, la glande submandibulaire, la glande sublinguale ainsi que les glandes salivaires accessoires. La glande parotide est le site le plus fréquent des tumeurs des glandes salivaires principales, le palais est le site le plus fréquent des tumeurs des glandes salivaires accessoires (Figure 1).

2.1. La glande parotide

La glande parotide est située dans la région parotidienne, qui contient aussi l'artère carotide externe, la veine jugulaire externe et le nerf facial. La région parotidienne se présente comme un prisme à base latérale et à sommet médial, avec une paroi externe, une paroi postérieure et une paroi antérieure. Les limites de la région parotidienne sont : la fosse infra temporale en avant, la région para pharyngée en dedans et la région rétro-stylienne en arrière.

Située dans une capsule fibreuse, la glande parotide pèse environ 30 grammes. Elle a pour canal excréteur le conduit parotidien ou canal de Sténon. Il se dirige en avant, dans un dédoublement de l'aponévrose recouvrant la face latérale du muscle masséter, un centimètre au-dessous du processus zygomatique. Il quitte la région parotidienne pour entrer dans la région génienne, passe en avant du corps adipeux de la joue, perfore le muscle buccinateur et

s'ouvre dans la cavité buccale en regard du collet de la deuxième molaire supérieure. La sialographie permet de visualiser les canaux excréteurs parotidiens.

De dehors en dedans, la glande parotide est traversée par le nerf facial, le plexus veineux intra-parotidien, l'artère carotide externe et le nerf auriculo-temporal. Elle est divisée artificiellement par le nerf facial et ses branches en un lobe superficiel et un lobe profond.

Les tumeurs sont la principale pathologie parotidienne, l'adénome pléomorphe étant la plus fréquente. Les tumeurs du lobe superficiel sont visibles et palpables dans l'aire de projection cutanée de la région parotidienne. Les tumeurs du lobe profond peuvent être visibles et palpables en arrière de la tonsille palatine. Les rapports étroits du nerf facial avec la glande parotide expliquent la fréquence des paralysies faciales périphériques dans les pathologies malignes de la glande parotide².

2.2. La glande submandibulaire

La région submandibulaire (ou supra-hyoïdienne latérale) est située sous le plancher de la cavité orale et de façon médiale par rapport au corps de la mandibule. Elle contient la glande salivaire submandibulaire, les vaisseaux faciaux, le nerf lingual et des nœuds lymphatiques.

La glande submandibulaire est recouverte d'une capsule fibreuse adhérente. Son canal excréteur est le conduit submandibulaire ou canal de Wharton, long de 5 cm, qui naît à la face profonde de la glande, suivant son prolongement antérieur entre le muscle mylo-hyoïdien et le muscle hyo-glosse, pour gagner la région sublinguale et se terminer dans le plancher de la cavité orale en dehors du frein de langue. Il peut être exploré par sialographie.

L'artère linguale chemine dans un espace cellulo-graisseux compris entre les muscles mylo-hyoïdien et hyo-glosse et décrit une courbe à concavité supérieure sus-jacente à l'os hyoïde. Le nerf hypoglosse forme la corde de cette concavité.

L'artère faciale pénètre dans la région submandibulaire en passant entre le muscle et le ligament stylo-hyoïdiens. Elle contourne la glande en formant une courbe concave en bas. La veine n'est pas satellite mais reste superficielle et appliquée sur la face latérale de la glande submandibulaire.

Le nerf lingual pénètre dans la région submandibulaire entre la muqueuse du sillon alvéolo-lingual et le bord postéro-supérieur de la glande. Il descend à la face médiale de la glande en décrivant une courbe à concavité supérieure et quitte la région en suivant le canal submandibulaire vers la région sublinguale².

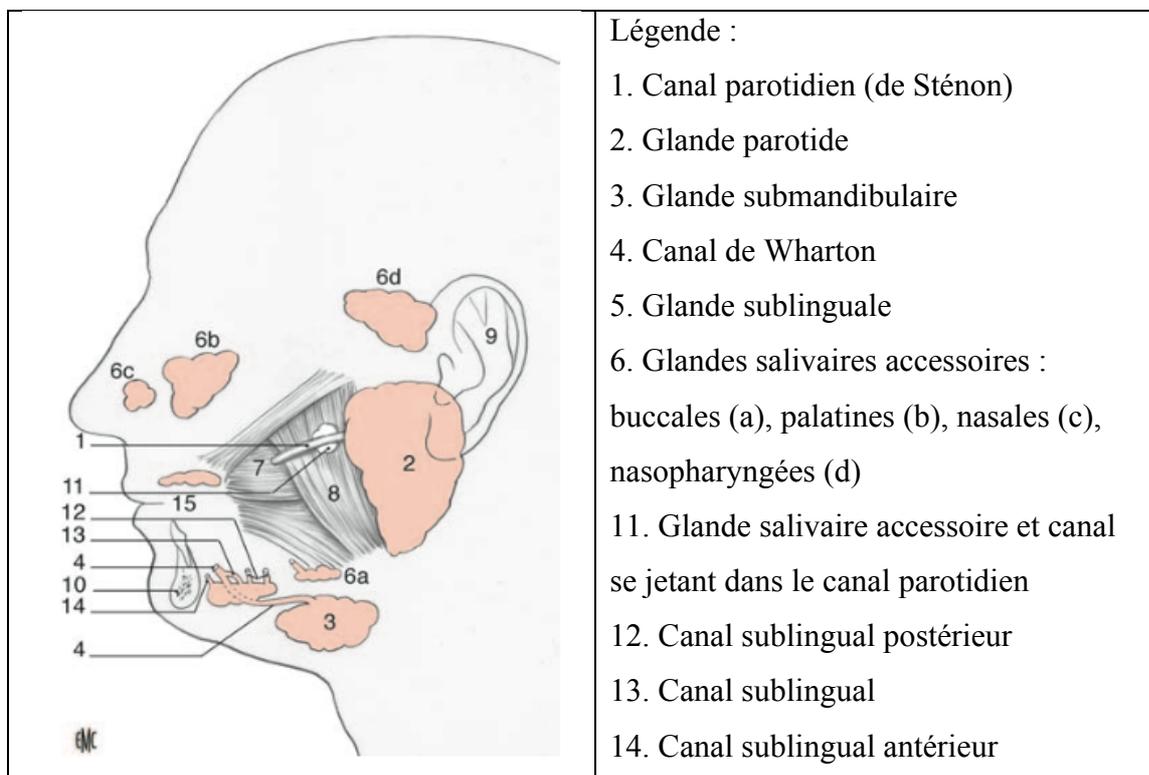
2.3. La glande sublinguale

La région sublinguale est située en avant de la région submandibulaire, entre la langue médialement et le corps de la mandibule latéralement. Elle contient la glande salivaire sublinguale, qui est de siège paramédian, sous le plancher de la cavité orale, en arrière de la symphyse mandibulaire. Elle possède de nombreux canaux excréteurs, dont le plus volumineux naît de la face médiale de la glande pour déboucher dans la cavité orale en dehors du frein de la langue. Entre la paroi médiale et la face médiale de la glande passent le conduit submandibulaire, le nerf hypoglosse, le nerf lingual et les vaisseaux sublinguaux².

2.4. Les glandes salivaires accessoires

Elles sont au nombre de 450 à 1000 et se situent pour 90% d'entre elles au niveau de la cavité buccale et de l'oropharynx. Les autres glandes salivaires mineures sont localisées au niveau des voies aéro-digestives supérieures, de l'oreille moyenne, des fosses nasales, des sinus paranasaux, et du larynx³.

Figure 1 : Vue latérale schématique des glandes salivaires et des canaux du côté gauche (extraite de l'article de l'EMC *Imagerie des glandes salivaires*, 2003⁴)



3. Les carcinomes des glandes salivaires

La variété des tumeurs des glandes salivaires est grande et, ainsi, la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2017⁵ comporte 10 sous-types de tumeurs bénignes (qui représentent les deux tiers) et 25 sous-types de carcinomes (qui représentent un tiers) (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification de l'ensemble des tumeurs des glandes salivaires selon l'OMS⁵

<p><u>Tumeurs épithéliales malignes</u></p>	<p>Carcinome à cellules acineuses Carcinome mucoépidermoïde Carcinome adénoïde kystique Adénocarcinome polymorphe Carcinome épithélial-myoépithélial Carcinome à cellules claires SAI Adénocarcinome à cellules basales Carcinome sébacé Lymphadénocarcinome sébacé Cystadénocarcinome Adénocarcinome mucineux Carcinome oncocytaire Carcinome canalaire salivaire Adénocarcinome SAI Carcinome myoépithélial Carcinome ex-adénome pléomorphe Carcinosarcome Adénome pléomorphe métastasiant Carcinome épidermoïde Carcinome à petites cellules Carcinome à grandes cellules Carcinome lymphoépithélial Sialoblastome Carcinome intra-ductal (<i>anciennement cystadénocarcinome de bas grade</i>) Carcinome sécrétoire</p>
<p><u>Tumeurs épithéliales bénignes</u></p>	<p>Adénome pléomorphe Myoépithéliome Adénome à cellules basales Tumeur de Warthin Oncocytome Adénome canaliculaire Adénome sébacé Lymphadénome sébacé ou non</p>

	Papillome canalaire Papillome canalaire inversé Papillome intracanaire Sialadénome papillifère Cystadénome
<u>Tumeurs des tissus mous</u>	Hémangiome
<u>Tumeurs hématologiques</u>	Lymphome de Hodgkin Lymphome B diffus à grandes cellules Lymphome B extraganglionnaire de la zone marginale
<u>Tumeurs secondaires</u>	

3.1 Epidémiologie

L'âge moyen de survenue est de 45 ans, avec une prédominance féminine⁶.

Certains facteurs de risque ont été évoqués : antécédent d'irradiation de la région cervico-faciale⁷, tabac pour les carcinomes épidermoïdes (notamment des GSA)⁸.

Le rapport de l'INCa sur les cancers en France (édition 2015)⁹ établit le pronostic des cancers des glandes salivaires. La survie nette standardisée à 5 ans (sur la période 2005-2010) et survie nette standardisée à 10 ans (sur la période 1989-2010) d'un cancer des glandes salivaires sont respectivement de 64 % et 54 %. La survie est meilleure chez les femmes que chez les hommes : la survie à un an est de 89 % chez les femmes vs 87 % chez les hommes et la survie nette à 5 ans est de 68 % chez les femmes vs 60 % chez les hommes.

La survie nette à 5 ans diminue très nettement et régulièrement avec l'âge, passant de 77 % chez les 15-55 ans (67 % chez l'homme et 90 % chez la femme) à 50 % chez les 75 ans et plus (53 % chez l'homme et 46 % chez la femme).

La survie s'améliore au cours du temps passant de 55 % à 5 ans pour les cas diagnostiqués en 1989-1993 à 65 % pour les cas diagnostiqués en 2005-2010⁹.

3.2 Diagnostic et bilan d'extension locorégional

3.2.1 Bilan clinique

L'examen clinique évalue les dimensions de la lésion et son extension locale. En cas de tumeur des glandes salivaires, les signes d'appels cliniques peuvent être les suivants :

- Un nodule ou une tuméfaction, en région parotidienne ou sous-maxillaire
- Un nodule sous-muqueux (sublingual, basilingual, palatin, etc.)
- Très généralement indolore (84 % des cas)¹⁰
- Des signes évocateurs de malignité : paralysie faciale, trismus, nodule de perméation cutané, adénopathie cervicale.

Pour les tumeurs malignes des glandes salivaires accessoires (pharynx, larynx, notamment), une nasofibroskopie, ou éventuellement une endoscopie sous anesthésie générale permettant des prélèvements biopsiques, sont effectuées¹¹.

3.2.2 Bilan radiologique

L'exploration des syndromes de masse des glandes salivaires bénéficie de l'échographie pour les lésions superficielles parotidiennes et des glandes submandibulaires⁴. Les structures superficielles sont accessibles à la cytoponction à l'aiguille fine sous contrôle échographique avec une bonne résolution et une caractérisation tissulaire sans irradiation.

Le scanner cervico-facial n'est pas de première intention.

L'IRM permet de visualiser le prolongement profond de la parotide, la glande sublinguale et des GSA⁴. C'est l'examen de choix pour les syndromes de masse des glandes salivaires.

Enfin, la sialographie est utile pour délimiter le système canalaire des glandes salivaires mais elle a un rôle limité dans l'évaluation de l'extension tumorale¹².

A. L'échographie de haute résolution et la cytoponction

Devant un nodule simple, isolé, de glande salivaire (parotidien ou submandibulaire), l'échographie confirme le point de départ initial du nodule. Des contours irréguliers ou une hyper vascularisation en Doppler évoquent une lésion maligne. L'étude des chaînes ganglionnaires cervicales est systématique : il s'agit de l'examen avec la valeur prédictive positive de malignité la plus élevée¹³.

Selon Lee et al.¹², l'échographie des glandes salivaires en haute résolution apporte une bonne caractérisation tissulaire, des informations multi planaires et une étude de la vascularisation en doppler. Une tumeur maligne des glandes salivaires est typiquement mal limitée avec un aspect hétérogène (nécrose centrale, modifications kystiques, calcifications). En Doppler, la tumeur est hyper vascularisée avec des indices de résistance augmentés. Les adénopathies malignes sont caractérisées par leur forme arrondie, leur hétérogénéité, la perte de l'architecture hilare, la vascularisation anormale et désorganisée, avec ou sans nécrose centrale et rupture capsulaire.

Selon Dumitriu et al¹⁴, le rôle de l'élastographie pour distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes est limité du fait de la rigidité de tumeurs bénignes telles que l'adénome pléomorphe.

Par ailleurs, l'échographie visualise de façon limitée le lobe profond de la parotide qui est occulté par la mandibule et elle ne permet pas de visualiser les lésions des GSA de la muqueuse de la cavité orale, du pharynx et de l'arbre trachéo-bronchique.

La cytoponction à l'aiguille fine sous contrôle échographique est un examen largement pratiqué à visée diagnostique. Elle nécessite un cyto-pathologiste entraîné. Ses performances diagnostiques sont les suivantes : la spécificité est bonne (95 % à 100 % selon les études) mais la sensibilité reste plus faible (64 % à 83% selon les études)¹⁵⁻¹⁸. La valeur prédictive positive est de 97,8 %. La cytoponction seule n'est pas suffisante en raison de son défaut de sensibilité. De plus, la chirurgie demeure indispensable si le matériel de cytoponction est insuffisant.

B. La tomодensitométrie (TDM)

Elle n'est pas effectuée en première intention. Elle permet d'apprécier l'extension tumorale intraglandulaire, l'extension tumorale profonde (par exemple au niveau de la fosse infratemporale ou des espaces parapharyngés), l'extension au complexe tympano-méatal, à l'oreille moyenne, à la mandibule et à l'articulation temporo-mandibulaire, à la base du crâne, et aux muscles masticateurs¹⁹. L'invasion du tissu osseux est bien visualisée¹⁹.

C. L'IRM

Le bilan par IRM est à favoriser en cas de suspicion de tumeur épithéliale maligne. Elle est essentielle pour la caractérisation préopératoire des lésions de glandes salivaires, si elle est

correctement effectuée et interprétée. Les séquences devant être effectuées sont les suivantes : des séquences pondérées en T1 et en T2 (cette dernière sans saturation de la graisse), une séquence de diffusion, une séquence de perfusion (séquence dynamique permettant d'apprécier l'évolution de l'intensité du signal après injection de chélates de gadolinium) et une séquence T1 après injection de gadolinium et saturation de la graisse²⁰.

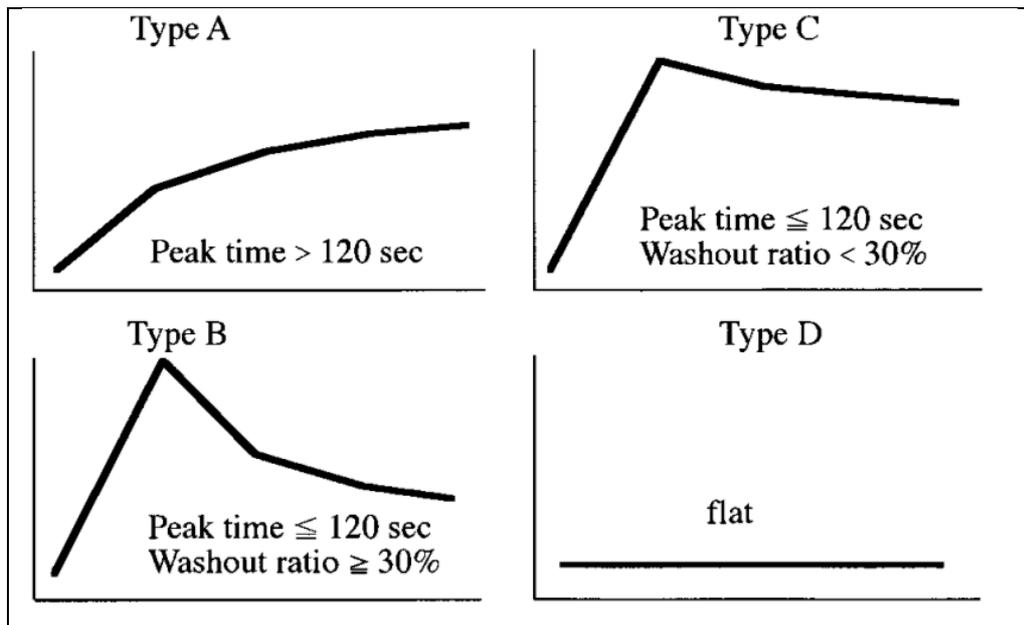
L'IRM permet de connaître la topographie exacte (par exemple de définir un siège parotidien ou parapharyngé) et l'extension profonde. Elle est performante dans le contraste entre la tumeur et les tissus avoisinants. Sa sensibilité est élevée pour prévoir la malignité d'une masse grâce à différents critères : une hétérogénéité des contours, un hyposignal T2, une taille supérieure à 2 cm, une hétérogénéité du signal, une multiplicité des lésions, une infiltration périlésionnelle et périneurale. Aucun critère n'est pathognomonique mais la présence de 4 critères ou plus est en faveur de la malignité⁴. Ainsi, l'IRM morphologique a une sensibilité moyenne.

Les séquences de diffusion et de perfusion, utilisées depuis 5 à 10 ans, ont permis d'apporter des informations complémentaires sur l'origine bénigne ou maligne.

Les séquences dynamiques de perfusion des glandes salivaires ont été décrites en 2003 par l'équipe de Yabuuchi²¹. Cette étude a permis d'améliorer les performances de l'IRM pour le diagnostic des tumeurs salivaires, avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 80% pour la distinction entre les tumeurs malignes et bénignes. Quatre types de rehaussement des tumeurs salivaires (types A à D) ont été décrits :

- La courbe de type A : il s'agit d'un plateau ascendant, en faveur d'un adénome pléomorphe (cellulaire ou non).
- La courbe de type B : il existe une prise de contraste rapide et un wash-out >30%, en faveur d'une tumeur de Whartin et de certaines tumeurs malignes.
- La courbe de type C : il existe une prise de contraste avec plateau horizontal ou descendant et un wash-out <30%, en faveur d'une tumeur maligne.
- La courbe de type D : il n'existe pas de prise de contraste. Cette courbe est en faveur d'un kyste.

Figure 2 : Classification des types tumoraux selon les courbes de perfusion selon Yabuuchi et al.²¹



Les séquences de diffusion permettent d'établir une cartographie du coefficient de diffusion apparent (ADC). Le signal de la lésion doit être comparé à celui du parenchyme sain du tissu en périphérie ou controlatéral, par le calcul du rapport de l'ADC tumeur/glande saine (ADCr)²⁰. Plus l'ADCr est élevé, moins le risque de malignité existe. Ainsi on définit :

- Un ADCr < 1 en faveur d'une tumeur maligne.
- Un ADCr > 1,3 ou 1,4 selon les auteurs^{20,22}, en faveur d'un adénome pléomorphe.
- Un ADCr entre 1 et 1,3-1,4, en faveur d'un adénome pléomorphe cellulaire ou d'une tumeur de malignité intermédiaire.
- Un ADCr autour de 0,5 évocateur de lymphome.
- A noter, une exception : la tumeur de Whartin qui a un ADCr autour de 1.

Dans l'étude de Yabuuchi et al.²², la justesse diagnostique et la valeur prédictive positive pour l'évaluation des patients ayant des tumeurs salivaires avec des courbes de type B ou C en IRM de perfusion étaient augmentées de façon significative avec l'ajout des valeurs d'ADCr, respectivement de 82% à 94% et de 67% à 92%.

L'IRM est aussi le meilleur examen pour dépister les invasions périmébrales, faciale et trigéminal mais aussi une atteinte osseuse de contiguïté ou une atteinte méningée.

Elle doit toujours être effectuée avant la cytoponction à l'aiguille fine du fait du risque hémorragique. En effet, le sang présent dans la lésion après une cytoponction hémorragique interfère avec le signal des séquences pondérées en T1 (à l'origine d'un hypersignal T1 spontané) et en T2. Il impacte également le coefficient de diffusion mesuré en zone hémorragique et empêche l'évaluation du rehaussement après l'injection de gadolinium²⁰.

Au total, l'IRM morphologique et fonctionnelle est le meilleur examen en cas de suspicion de tumeur maligne de glande salivaire. Elle est au premier plan pour le bilan topographique locorégional. La cytoponction à l'aiguille fine sous contrôle échographique est de seconde intention.

3.2.3 Diagnostic histologique

La pathologie tumorale des glandes salivaires est très riche (Tableau 1). L'examen histologique permet de poser diagnostic de tumeur maligne des glandes salivaires, en précisant le type et si possible le grade²³.

Lorsqu'un diagnostic préopératoire est nécessaire, une cytologie à l'aiguille fine peut être effectuée. Lors de l'exérèse chirurgicale, un examen histologique extemporané permet de préciser le caractère malin ou bénin de la tumeur ainsi que la qualité de l'exérèse.

Le typage histologique peut être rendu difficile par le caractère très polymorphe des carcinomes de glandes salivaires. La sensibilité de l'examen extemporané est estimée à 62,5 % et sa spécificité à 99 %. Un prélèvement pour congélation en tumorothèque doit être réalisé lorsque la taille de la lésion et les possibilités locales le permettent¹¹.

Sur la pièce opératoire, la présence de marges de résection envahies, l'invasion tumorale périneurale, vasculaire, ou un envahissement de la capsule ou des tissus mous sont étudiés. Si un curage ganglionnaire est effectué, le nombre de ganglions totaux, la taille et le site exact des ganglions métastatiques (le curage doit être orienté) et la présence ou non de rupture capsulaire sont précisés¹¹.

3.3 Bilan d'extension à distance

Il n'existe pas d'indication actuelle de la TEP-FDG dans la prise en charge des patients atteints d'une tumeur des glandes salivaires en dehors d'essais cliniques (accord professionnel). Il est recommandé de baser le choix de l'examen paraclinique sur les caractéristiques de la tumeur¹¹.

3.4 Stade TNM

Le stade TNM est donné par la 7^{ème} édition de la classification TNM UICC 2009 tumeurs de la tête et du cou - glandes salivaires (Tableaux 2 et 3)²⁴.

Tableau 2 : Classification TNM UICC 2009 pour les tumeurs de la tête et du cou - glandes salivaires

T	Tumeur primitive (la taille est indiquée dans la plus grande dimension)
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive décelable
T1	Tumeur ≤2cm, sans extension extra-parenchymateuse (définie cliniquement ou macroscopiquement par un envahissement des tissus mous ou des nerfs, excepté ceux cités en T4a et T4b. L'examen anatomopathologique ne peut à lui seul modifier la classification initiale)
T2	Tumeur >2cm et ≤4cm sans extension extra-parenchymateuse
T3	Tumeur >4cm et/ou avec extension extra-parenchymateuse
T4a	Tumeur envahissant la peau, la mandibule, le conduit auditif et/ou le nerf facial
T4b	Tumeur envahissant la base du crâne et/ou les apophyses ptérygoïdes et/ou

	englobant l'artère carotide
--	-----------------------------

N	Adénopathies régionales (les ganglions situés sur la ligne médiane sont considérés comme homolatéraux)
Nx	Ganglions lymphatiques non évaluables
N0	Pas d'adénopathie métastatique
N1	Une seule adénopathie métastatique homolatérale, ≤ 3 cm
N2a	Une seule adénopathie métastatique homolatérale, > 3 cm et ≤ 6 cm
N2b	Multiples adénopathies métastatiques homolatérales, ≤ 6 cm
N2c	Adénopathies métastatiques bilatérales ou controlatérales, ≤ 6 cm
N3	Adénopathies métastatiques > 6 cm

M	Métastases à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

Tableau 3 : Classification par stades de l'UICC 2009 pour les tumeurs de la tête et du cou - glandes salivaires

Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stade IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Stade IVB	T4b	Tous N	M0
	Tous T	N3	M0
Stade IVC	Tous T	Tous N	M1

3.5 Diagnostic différentiel des tumeurs épithéliales malignes

3.5.1 Tumeurs bénignes épithéliales

- Adénome pléomorphe
- Cystadénolymphome papillaire ou tumeur de Warthin
- Adénomes monomorphes ou adénomes simples
- Adénomes oxyphiles ou oncocytome.
- Autres : adénome tubulaire ou trabéculaire, adénome à cellules claires, adénome basocellulaire, papillome²⁵.

3.5.2 Tumeurs « vraies » non épithéliales

- Malignes : Lymphomes, sarcomes, mélanome
- Bénignes, d'origine :
 - Nerveuse : neurinome du nerf facial, neurofibromes
 - Vasculaire : hémangiome ou lymphangiome de l'enfant
 - Graisseuse : lipome intraparotidien²⁵

3.5.3 Pseudotumeurs, devant un tableau de parotidite chronique spécifique

- Syphilitiques, de forme pseudotumorale
- Tuberculeuses ou à mycobactéries atypiques, souvent sous forme d'adénopathies tuberculeuses intraparotidiennes
- Kystes canaux²⁵.

3.5.4 Devant une tuméfaction parotidienne, il faut aussi penser à

- L'actinomyose cervico-faciale : il s'agit d'une lésion inflammatoire cutanée et sous cutanée. Elle est plus fréquente chez l'enfant.
- Les autres causes de tumeurs para pharyngées (paragangliomes –tumeurs nerveuses) ou de tumeurs massétérides.
- La mastoïdite à évolution cervicale.
- La fistule de la première fente à forme kystique intra-parotidienne.
- La palpation d'une apophyse transverse de l'atlas²⁵.

3.6 Facteurs pronostiques

3.6.1 Facteurs pronostiques cliniques

- Le sexe : le sexe masculin a une valeur pronostique péjorative ($p < 0,05$) sur le stade N et sur le grade de la tumeur²⁶.
- Le site tumoral : le pronostic d'une tumeur maligne parotidienne est meilleur que celui d'une tumeur de glande submandibulaire, lui-même meilleur que celui d'une tumeur de glande sublinguale ou de glande salivaire accessoire²⁷.
- Le stade TNM clinique et la taille tumorale : le pronostic est plus sombre en cas de grosse tumeur mal limitée. L'étude de Renehan et al.²⁸ a retrouvé une importance significative de la taille de la tumeur, à la fois sur la survie sans récurrence et sur la survie globale. Les tumeurs de taille supérieure ou égale à 4 cm étaient de moins bon pronostic que les tumeurs de taille inférieure à 4 cm (RR = 8,17 [2,4-27,5] pour la survie globale). L'étude de Hosokawa et al.²⁶ a

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

- L'atteinte du nerf facial¹¹.
- La fixation à la peau et aux tissus mous¹¹.
- L'atteinte ganglionnaire¹¹.

3.6.2 Facteurs pronostiques liés au traitement

- La qualité de l'exérèse chirurgicale (une exérèse incomplète est de mauvais pronostic) et de la radiothérapie post-opératoire le cas échéant¹¹.

3.6.3 Facteurs pronostiques immuno-histologiques

- L'invasion périneurale²⁸.
- L'invasion osseuse²⁹.
- Le type histologique¹¹.
- Le grade histologique de malignité est un facteur pronostic majeur. Les carcinomes des glandes salivaires sont classés en trois sous-groupes : bas grade, grade intermédiaire et haut grade de malignité (Tableau 4)³⁰.
- Un index de prolifération Ki67 élevé³¹.

Tableau 4 : Classification histologique des tumeurs malignes de glandes salivaires par grade
(Standards Options et Recommandations 2008³⁰ et consensus d'experts)

GRADE	CATEGORIE/ DESCRIPTION
<p><u>BAS GRADE</u></p> <p>Risque de récurrence Métastases <10-15% Décès<1%</p>	Carcinome muco-épidermoïde de bas grade
	Carcinome à cellules acineuses sans contingent dédifférencié
	Adénocarcinome polymorphe supprimer de bas grade
	Cystadénocarcinome / cystadénocarcinome cribriforme de bas grade
	Adénocarcinome à cellules basales
	Adénocarcinome sans autre indication (SAI) de bas grade
	Adénocarcinome à cellules claires
	Carcinome épithélial-myoépithélial
	Carcinome sur adénome pléomorphe non invasif (capsule respectée) ou invasion minimale (<1,5mm)
	Carcinome sécrétoire
Carcinome intra-ductal	
<p><u>GRADE INTERMEDIAIRE</u></p> <p>Récidives fréquentes Métastases>10-15%</p>	Carcinome muco-épidermoïde de grade intermédiaire
	Carcinome à cellules acineuses sans contingent dédifférencié avec Ki67>10%
	Carcinome adénoïde kystique cribriforme et/ou trabéculaire
<p><u>HAUT GRADE</u></p>	Carcinome muco-épidermoïde de haut grade
	Carcinome adénoïde kystique avec contingent massif>30%

<u>HAUT GRADE (suite)</u> Métastases fréquentes	Adénocarcinome SAI de haut grade
	Carcinome canalaire salivaire
	Carcinome dédifférencié
	Carcinome sur adénome pléomorphe massivement invasif
	Carcinome à grandes cellules
	Carcinome à petites cellules
	Carcinome épidermoïde
	Carcinome sébacé avec atypies marquées
	Adénocarcinome mucineux

3.6.4 Facteurs pronostiques génétiques

L' E-cadherine³², les régions de réorganisation nucléolaire³³ , l'expression de la p53³⁴, l'expression de HER-2/neu³⁵ sont autant de facteurs pronostiques retrouvés, sans qu'aucun ne puisse constituer actuellement de test prédictif fiable pouvant modifier la stratégie thérapeutique¹¹.

La découverte de la translocation t(11 ; 19)(q21 ; p13) survenant dans plus de 50 % des carcinomes mucoépidermoïdes a permis d'établir un sous-groupe de tumeurs au pronostic particulièrement favorable³⁶.

Dans les carcinomes à cellules acineuses, l'un des éléments clés de l'oncogenèse est la phosphorylation de la protéine Rb (pour Rétinoblastome) entraînant une progression de la cellule tumorale dans le cycle cellulaire³⁷.

3.7 Traitement des carcinomes salivaires

Les tableaux présentant les Standards, Options et Recommandations (SOR) 2008 pour la prise en charge thérapeutique du patient atteint d'une tumeur maligne des glandes salivaires (lymphomes, sarcomes et mélanomes exclus) sont présentés en Annexes 1-10³⁰. Les grands principes du traitement des carcinomes salivaires, issues des SOR de 2008, sont les suivants :

3.7.1 Indications chirurgicales en cas de tumeur résécable chez un patient opérable

- ❖ Stade I quel que soit le grade et stade II de bas grade : il convient d'effectuer une exérèse complète si la tumeur est localisée au niveau d'une GSP, et une exérèse élargie si elle est localisée au niveau d'une GSA. Pour les tumeurs de haut grade de stade I et II, un curage ganglionnaire homolatéral est systématique ; en cas de lésion médiane le curage sera bilatéral. Pour les tumeurs de bas grade, le curage est discuté.
- ❖ Stades II de haut grade, stades III et IV : une chirurgie tumorale (exérèse complète si la tumeur est localisée au niveau d'une GSP, exérèse élargie si elle est localisée au niveau d'une GSA) avec curage ganglionnaire systématique, homolatéral (ou bilatéral en cas de lésion médiane) sont effectués.

3.7.2 Indications de la radiothérapie postopératoire

- ❖ Stade I quel que soit le grade et stade II de bas grade : la radiothérapie est indiquée en cas de résection macroscopiquement ou microscopiquement incomplète et/ou en présence de ganglions envahis. L'irradiation postopératoire est réalisée par photonothérapie de haute énergie ou par hadronothérapie (préférée en cas de reliquat tumoral macroscopique volumineux).
- ❖ Stades II de haut grade, stades III et IV avec une tumeur résécable : elle est systématique.

3.7.3 Options thérapeutiques en cas de tumeur non résécable

Il n'existe pas d'attitude standard. Les options thérapeutiques sont :

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

3.7.4 Options thérapeutiques chez le patient non opérable

Il n'existe pas d'attitude standard. Les options thérapeutiques sont :

- Des traitements palliatifs.
- Une radiothérapie avec deux modalités possibles : une hadronthérapie exclusive si elle est réalisable, une photonthérapie de haute énergie en technique conformationnelle 3D dans les autres cas.

3.7.5 Conduite à tenir en cas de récurrence locorégionale opérable après chirurgie seule

Une reprise chirurgicale suivie d'une radiothérapie postopératoire ou une neutronthérapie exclusive (si la chirurgie est refusée ou refusée) peuvent être envisagés. Un curage ganglionnaire uni ou bilatéral peut être discuté en cas de récurrence ganglionnaire.

3.7.6 Conduite à tenir en cas de récurrence locorégionale opérable après traitement autre que chirurgie seule (radiothérapie exclusive ou chirurgie suivie d'une irradiation)

La reprise chirurgicale est le traitement de référence. Si la chirurgie est refusée ou refusée par le patient, plusieurs options thérapeutiques peuvent être discutées :

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

3.7.7 Options thérapeutiques en cas de récurrence locorégionale chez un patient non opérable

Trois options thérapeutiques peuvent être discutées :

- Une radiothérapie aux photons associée à une hyperthermie localisée.
- Une hadronthérapie exclusive.

- Une chimiothérapie si la tumeur est de haut grade.

4. Particularités des carcinomes canaux des glandes salivaires

Le carcinome canalaire des glandes salivaires (CCGS) a été initialement décrit par Kleinsasser et al.³⁸ en 1968, et a été intégré dans la classification de l'OMS en 1991³⁹, qui le présente comme un carcinome agressif, dont la ressemblance histologique est frappante avec le carcinome canalaire de glande mammaire. En effet, sa structure est celle d'un carcinome canalaire de haut grade avec une composante intra canalaire et une composante invasive, telle la structure du carcinome canalaire du sein.

Il s'agit d'une entité très rare, qui représente 3 à 5% des tumeurs malignes des glandes salivaires^{40,41}.

4.1 Epidémiologie

Le CCGS touche principalement les hommes (selon les études, 66 à 84.5%⁴²⁻⁴⁸).

Il survient le plus souvent dans la sixième décennie (l'âge moyen est de 59 à 68 ans selon les études⁴²⁻⁵⁰).

Le siège le plus fréquent est la glande parotide (entre 72% et 91% des cas selon les études^{44,46-52}) surtout au niveau du lobe superficiel⁵¹. La deuxième localisation la plus fréquente est la glande submandibulaire^{44,46-48}.

Dans la littérature, on retrouve dans 20 à 52% des cas de CCGS la preuve histologique de survenue sur adénome pléomorphe préexistant^{46,48-50,53-55}.

Les facteurs étiologiques retrouvés sont :

- Un adénome pléomorphe préexistant.
- Des virus comme l'EBV, le CMV, le SV40^{38,56,57}.
- Les radiations ionisantes.
- L'expression de récepteurs hormonaux^{46,58}.
- Ni le tabac ni l'alcool ne sont des facteurs étiologiques démontrés.

4.2 Particularités cliniques et radiologiques

4.2.1 Particularités cliniques

Le CCGS peut être asymptomatique. Il peut se présenter sous la forme d'un nodule indolore ou douloureux, accompagné ou non d'un œdème ou d'une inflammation locaux. Il peut exister une paralysie faciale périphérique et des adénopathies cervicales. Le symptôme d'appel le plus fréquent est une tuméfaction parotidienne indolore^{44,55}.

Dans les formes agressives, des troubles de la mastication ou de la vocalisation peuvent être observés⁵¹.

4.2.2 Particularités radiologiques

A. L'échographie de haute résolution

Fenesan et al. ont décrit les caractéristiques échographiques des CCGS à propos d'un cas parotidien. L'échographie montrait une masse tumorale avec des calcifications à la fois en amas et dispersées. L'étude de la vascularisation montrait des indices de résistance élevés et une grande rigidité en élastographie. De multiples nodules ovales hypoéchogènes du parenchyme parotidien et de la région infra mastoïdienne étaient retrouvés. Les adénopathies cervicales montraient les signes de malignité suivants : des nodules d'allure hétérogène et nécrotiques, une hypervascularisation avec pédicules multiples et une distribution vasculaire anarchique. En élastographie, la rigidité des adénopathies était augmentée en comparaison avec celle des muscles adjacents⁵⁹.

B. La tomodensitométrie

Le CCGS se présente comme une masse isodense au sein du parenchyme parotidien, mal limitée, avec une infiltration extra parotidienne et hétérogène du fait de multiples calcifications.

Dans l'étude de Hosal et al. portant sur 15 cas de scanner de CCGS, la présence de calcifications était retrouvée dans 33% des cas⁶⁰.

Dans l'étude de Weon et al., qui présentait 16 cas de scanner de CCGS, 90% des tumeurs avaient une prise de contraste hétérogène et des calcifications de taille variable⁶¹.

C. L'IRM

Motoori et al. ont étudié les caractéristiques du CCGS en IRM chez neuf patients (huit au niveau de la glande parotide et un au niveau de la glande submandibulaire). Le coefficient de diffusion apparent était mesuré et les courbes de perfusion étaient décrites avec le calcul des ratios de wash-out. Les courbes de perfusion étaient classées en 4 types (correspondant aux 4 types décrits par Yabuuchi et al.²¹, mais avec une nomenclature différente). Toutes les tumeurs étaient mal limitées et avaient une intensité de signal faible à modérée par rapport à la glande parotide controlatérale sur les séquences en T2⁶².

Les valeurs moyennes d'ADC étaient de $1.16 \pm 0.14 \text{ DS} \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. 78% des tumeurs avaient un rehaussement de type C (selon Yabuuchi et al.²¹). Les tumeurs caractérisées par un tissu fibreux riche présentaient aussi un rehaussement de type A (selon Yabuuchi et al.²¹), ce dernier étant pourtant décrit comme spécifique de l'adénome pléomorphe. Dans cette même étude, Motoori et al. suggéraient que la mise en évidence de foci fibreux au sein de la lésion, (en hyposignal T2, hyposignal STIR et se rehaussant de manière retardée sur les séquences de perfusion) pourrait aider au diagnostic de CCGS, le distinguant de tumeurs malignes plus fréquentes, telles que le carcinome mucoépidermoïde ou le carcinome adénoïde kystique⁶².

Huh et al. ont étudié trois cas de carcinomes canaux du palais. Selon les auteurs, l'IRM est l'imagerie de choix notamment pour l'évaluation de l'agressivité de la lésion. Les observations en IRM telles que l'hyposignal en séquence T2, les marges infiltrantes, et le faible rehaussement devraient être reconnues comme signes de haut grade de malignité de carcinome, afin de contribuer au diagnostic⁶³.

Kashiwagi et al. ont étudié 6 cas de CCGS. De la même façon, ils évoquent un haut grade de malignité devant la combinaison de signes aspécifiques en IRM : une intensité de signal faible à modérée sur les images pondérées en T2, une lésion mal limitée, une infiltration de la graisse adjacente, une atteinte du nerf facial et la présence d'adénopathies cervicales⁶⁴.

Weon et al. ont étudié l'apport diagnostique du scanner (chez 16 patients) et de l'IRM (chez 9 patients) pour le CCGS. La présence de calcifications intra-tumorales suggérait la possibilité de CCGS. Dans leur étude, le CCGS était, sur le scanner et l'IRM, mal limité dans 85% des cas, infiltrant dans 60% des cas, avec des calcifications dans 50% des cas et de la nécrose dans 80% des cas. Malgré des intensités de signal variables en IRM, six des neuf tumeurs étudiées avaient des zones hypointenses sur les séquences pondérées en T2. Le statut tumoral

clincoradiologique était bien corrélé au staging tumoral pour 82% des patients⁶¹.

4.3 Diagnostic histologique

Le diagnostic de CCGS est histologique.

Kleinsasser a décrit, en 1968, un groupe particulier de tumeurs de la glande parotide, ayant des similitudes importantes avec le carcinome canalaire de glande mammaire. En effet, il existe dans les carcinomes canaux des glandes salivaires, comme dans ceux des glandes mammaires, les mêmes images telles que la comédonécrose. Un contingent intracanalair (*in situ*) et un contingent invasif sont mis en évidence³⁸.

4.3.1 Les particularités histologiques des carcinomes canaux des glandes salivaires

Les particularités histologiques des CCGS sont bien décrites : il s'agit de tumeurs solides infiltrant une fibrose dense, s'étendant parfois dans les canaux et acini adjacents et comportant des bords infiltrants. Le CCGS comporte des grandes cellules à cytoplasmes vastes éosinophiles, plus ou moins pâles, dont les noyaux sont gros et nucléolés, et souvent franchement atypiques. L'architecture est celle de multiples lobules centrés par de la comédonécrose, des micro calcifications, des espaces kystiques, des canaux salivaires élargis, des images en arche de pont romain en périphérie, des structures cordinales ou tubulaires ou des massifs creusés de cavités cribriformes⁴⁴.

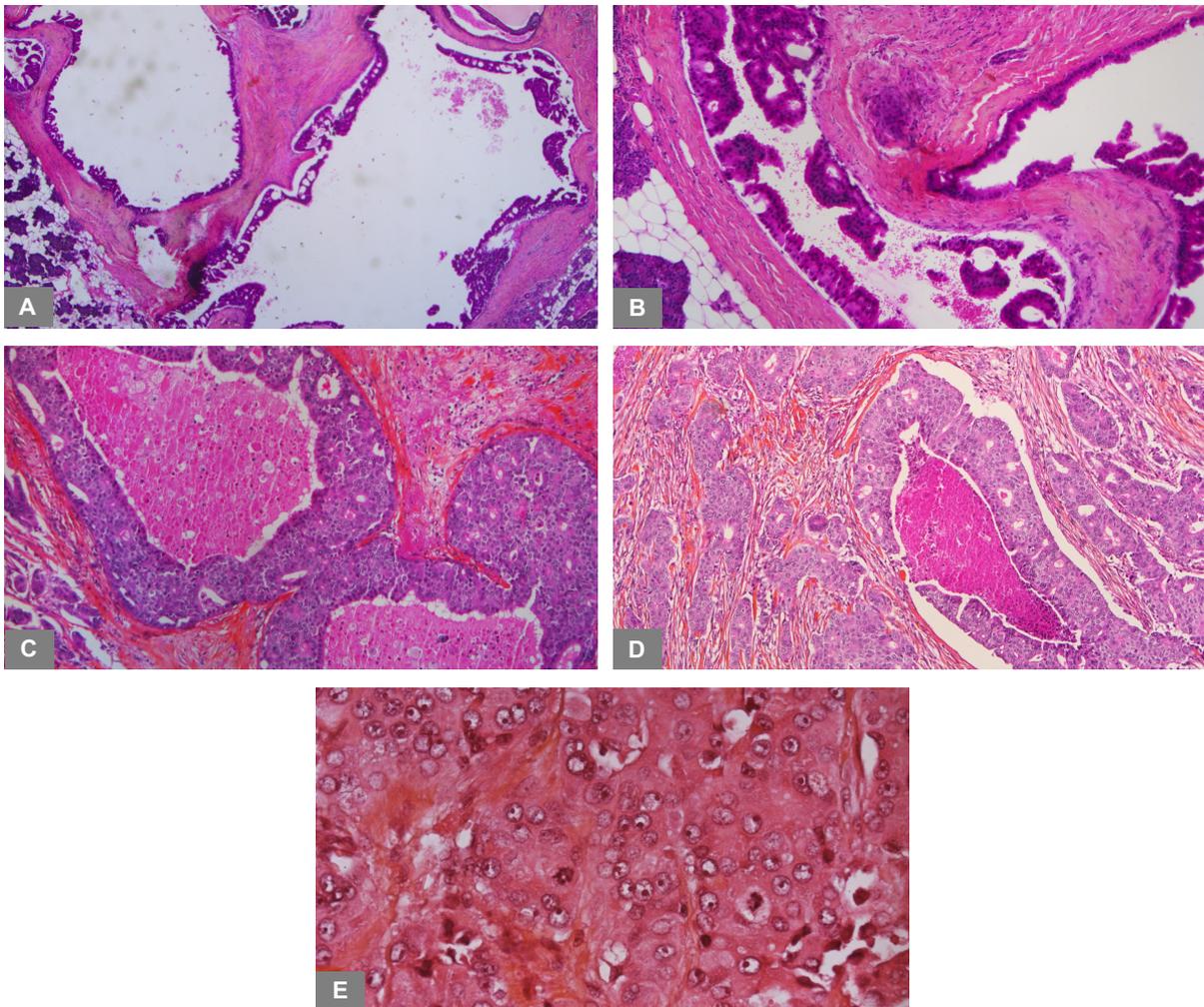
Il peut exister une couche de cellules basales myoépithéliales entre les cellules tumorales et le tissu conjonctif. Une hyalinisation focale du stroma est parfois mise en évidence. Un infiltrat lymphoplasmocytaire est généralement présent au sein de la fibrose et il est souvent concentré focalement.

Certains auteurs ont attribué des caractères « apocrine-like » aux cellules de lignées kystiques ayant des globules apicaux de cytoplasme éosinophile et arrangées en petites projections papillaires. Les pléomorphismes cytologiques varient de léger à marqués, d'un néoplasme à un autre ou possiblement au sein d'un même néoplasme. De même, le nombre de mitoses est très variable⁶⁵.

Le carcinome intracanalair est composé de cellules épithéliales parfois muco-sécrétantes et de cellules myoépithéliales. Ces dernières sont cependant en minorité et typiquement retrouvées en périphérie des formations épithéliales.

Les carcinomes canalaire infiltrant comportent un mélange de petits canaux, de structures cribriformes, de petits nids de cellules et de travées, accompagné d'un stroma tumoral très fibreux appelé stroma desmoplastique⁶⁶.

Figure 3 : Aspects histologiques de carcinome canalaire de glande salivaire (images du service d'anatomopathologie de l'Hôpital Tenon).



A : Lésion de carcinome canalaire intraparotidien, bien limitée. De vastes formations kystiques sont observées au sein d'un stroma fibreux très dense. Les kystes sont bordés par des cellules réalisant un aspect cribriforme (défini par des formations kystiques dans l'épaisseur de la couche cellulaire). Grossissement X40.

B : Il s'agit de la même lésion que celle de la figure 4A, à plus fort grossissement (X100). En bas à gauche, il existe du tissu parotidien normal avec des acinis et du tissu adipeux.

C : Comédonécrose (il s'agit de kystes comportant de la nécrose en leur centre). Grossissement X40.

D : Lésion parotidienne, peu différenciée en bas à gauche et comédonécrose centrale. Grossissement X20.

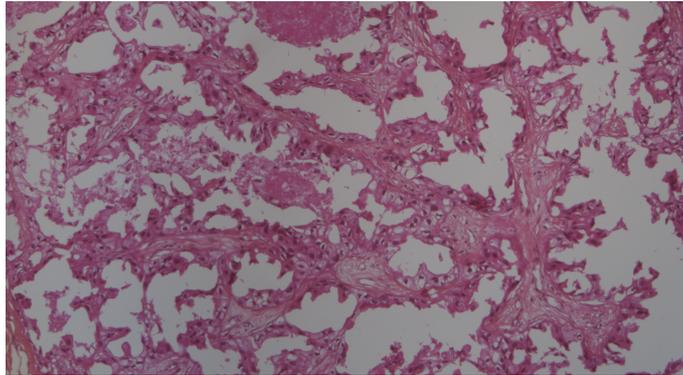
E : Mitoses et atypies nucléaires. Les noyaux sont irréguliers en taille et vésiculeux (la chromatine a une répartition hétérogène, condensée en périphérie). Les nucléoles sont gros. Grossissement X400.

4.3.2 Les types histologiques de carcinomes canauxaux de glandes salivaires

Différents types histologiques de CCGS ont été décrits^{44, 46, 66} :

- Le sous-type papillaire : Brandwein et al. ont décrit un cas de carcinome canalaire associant des structures papillaires et des psammomes (zones de calcifications arrondies concentriques)⁶⁷.
- Le sous-type micropapillaire : il est composé de petits amas de cellules « morula-like » ou moins fréquemment de structures canaliformes (duct-like) sans noyau fibrovasculaire, chacun entouré d'un espace clair le séparant du stroma adjacent. L'invasion lymphovasculaire et périneurale sont fréquentes (Figure 4). La particularité immunohistochimique est un marquage à l'EMA « inside-out » sur le bord externe des amas cellulaires. Le modèle micropapillaire peut être retrouvé dans les adénopathies⁶⁶.

Figure 4 : Variant micropapillaire de carcinome canalaire parotidien (image du service d'anatomopathologie de l'Hôpital Tenon).



Grossissement X40.

- Le sous-type mucineux : il existe des portions de carcinome canalaire conventionnel associées à des zones mimant un adénocarcinome mucineux⁶⁸.
- Le sous-type sarcomatoïde : il s'agit de la combinaison d'un carcinome canalaire avec des éléments sarcomatoïdes. Ces derniers se caractérisent souvent par une prolifération de cellules en fuseau hautement atypiques, mélangées à des cellules géantes multinucléées. De plus, une production ostéoïde peut être retrouvée. Le profil immunohistochimique est en général le même que pour les CCGS typiques, mais les zones sarcomatoïdes ont parfois un marquage focal ou diffus par l'EMA, ou un marquage par les cytokines de haut poids moléculaire⁶⁶.
- Le sous-type oncocytaire : la plupart des cellules ayant les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques du carcinome canalaire ont une différenciation oncocytaire⁶⁶.
- Le sous-type basal (ce sous type est décrit dans le chapitre sur la classification moléculaire des carcinomes canaux).
- Le sous-type rhabdoïde : il s'agit d'une entité extrêmement rare. Kusafuka et al. ont étudié le cas d'un carcinome canalaire parotidien et le cas d'un cas de carcinome canalaire de glande submandibulaire survenant tous les deux sur adénome pléomorphe. Dans le 1^{er} cas, la tumeur parotidienne était composée de carcinome très

invasif, avec une prolifération diffuse de cellules rhabdoïdes au cytoplasme ovoïde éosinophile, aux noyaux excentrés, avec des atypies cellulaires marquées et un ou deux nucléoles larges. Ces cellules rhabdoïdes n'étaient pas adhésives.

Dans le second cas, il n'existait pas de cellules rhabdoïdes dans la tumeur de glande submandibulaire mais elles étaient retrouvées dans 4/10 des adénopathies métastatiques. La proportion de cellules rhabdoïdes (ayant des cytoplasmes éosinophiles, des noyaux excentrés et des atypies cellulaires marquées) était de 40%⁶⁹.

- Le sous-type pur *in situ* : ce sous-type est caractérisé par une prolifération intracanalair de cellules malignes, similaires aux cellules du carcinome canalaire mammaire *in situ*. Selon certains auteurs, la rareté de ces tumeurs ne serait pas étonnante puisque le CCGS est souvent découvert à un stade invasif et avancé⁶⁶.

Cependant, il existe une controverse quant à l'existence de ce sous type, qui n'est pas reconnu par la classification de l'OMS. En effet, des nodules tumoraux arrondis étant décrits comme intracanaux, seraient probablement, pour la plupart, une variation morphologique du type infiltrant. Les facteurs en faveur de cette hypothèse sont⁶⁵ :

- Une grande taille et une forme irrégulière de certains de ces nodules kystiques, qui pourraient être 15 à 20 fois plus larges que les canaux normaux interlobulaires et 50 fois plus larges que les canaux intralobulaires.
- Une fibrose marquée et une absence de parenchyme glandulaire non tumoral en périphérie de ces nodules, même les plus petits.
- La présence d'images intracanaux au niveau des métastases.
- Le mauvais pronostic des CCGS comparé au bon pronostic des carcinomes canaux mammaires.

4.4 Histoire naturelle

Le CCGS survient de novo, sur adénome pléomorphe (Carcinoma ex pleomorphic adenoma) ou sur adénocarcinome polymorphe de bas grade.

Le carcinome ex-adénome pléomorphe (CXPA) est une tumeur maligne de glandes salivaires qui affecte préférentiellement la glande parotide et représente 11,6% des tumeurs malignes de glandes salivaires. Le CXPA a deux composantes : une composante maligne épithéliale typiquement de haut grade qui se développe en association avec une tumeur mixte bénigne

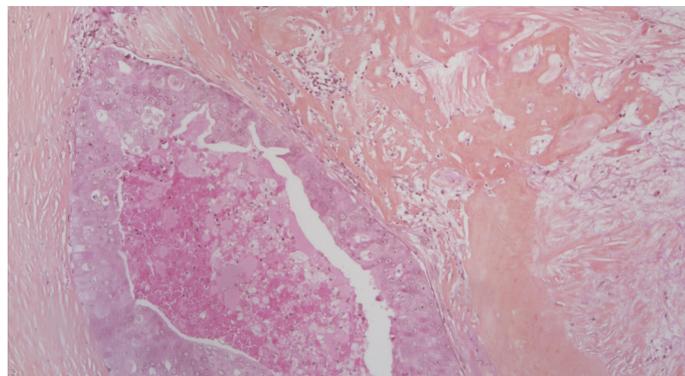
primaire ou récidivante. Le CCGS est le second type histologique le plus fréquent de composante maligne (34%), après l'adénocarcinome SAI (44%)⁷⁰.

Les CXPA peuvent être classés en deux groupes selon le type de la composante maligne : le type canalaire (75%) et le type myoépithélial (25%).

Dans le CXPA de type canalaire, les cellules du carcinome remplacent initialement les couches internes des canaux en conservant intacte la couche myoépithéliale en périphérie (carcinome in situ), puis les cellules carcinomateuses passent au travers de la couche myoépithéliale et mais ne traversent pas la capsule de l'adénome pléomorphe préexistant (carcinome intracapsulaire). Par la suite, l'invasion s'étend au-delà de la capsule fibreuse dans la zone extracapsulaire (carcinome extracapsulaire)⁷¹⁻⁷³.

Dans la littérature, la proportion de CCGS survenant sur adénome pléomorphe varie entre 20 et 52%^{46,48-50,53-55} (Figure 5).

Figure 5 : Carcinome canalaire ex-adénome pléomorphe (image du service d'anatomopathologie de l'Hôpital Tenon).



La diagonale allant de l'angle supérieur gauche à l'angle inférieur droit sépare à gauche le carcinome canalaire, et à droite l'adénome pléomorphe (coloration orangée, présence de chondrocytes). Grossissement X10.

Les métastases à distance les plus fréquentes sont pulmonaires et osseuses⁶.

D'autres sites métastatiques sont moins fréquents tels que le foie, les reins, les glandes surrénales, la plèvre, le péricarde, et le scalp⁶¹. Une étude rapporte des métastases cutanées⁷⁴.

4.5 Immunohistochimie

Une synthèse des marqueurs immunohistochimiques et d'hybridation *in situ* utiles pour le diagnostic de CCGS est présentée dans le Tableau 5.

4.5.1 Expression des marqueurs épithéliaux

Le CCGS est une tumeur épithéliale. Les cytokératines (CK) sont habituellement positives, car il existe des filaments de cytokératines entre les cellules épithéliales. La vimentine est négative, car les filaments de vimentine sont dans les cellules conjonctives.

-L'expression de CK-7 est positive dans la plupart des études^{44,66}. Une expression focale de CK-20 est parfois retrouvée⁶⁶.

-Les CK-5/6 et CK-14 sont généralement négatives^{44,66}. Cependant, leur expression dans certains CCGS pourrait témoigner de l'existence de cellules basales/myoépithéliales en périphérie des noyaux tumoraux.

4.5.2 Expression des marqueurs myoépithéliaux

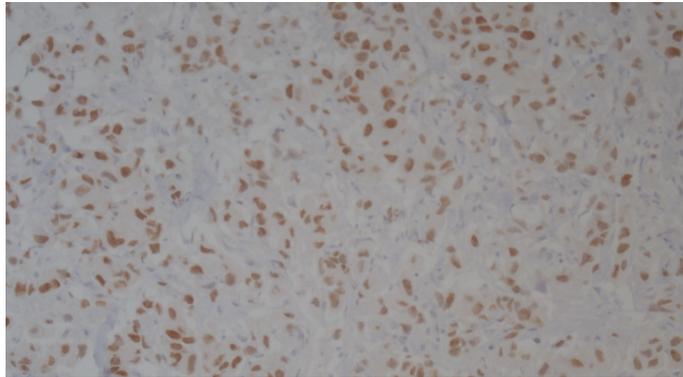
- La protéine P63, marqueur des cellules basales et myoépithéliales, est en général négative^{44,66}.

- La calponine, la caldesmone et l'actine muscle lisse : ces protéines sont présentes dans le muscle lisse. Leur positivité témoigne d'une différenciation myoépithéliale au pourtour de la tumeur^{44,66}.

4.5.3 Expression des récepteurs aux androgènes

Le CCGS exprime le récepteur aux androgènes dans la grande majorité des cas. Selon les études, sa positivité varie entre 67 et 100% des cas^{44-46,58,66} (Figure 6).

Figure 6 : Carcinome canalaire de glande salivaire ayant une expression positive des récepteurs aux androgènes en immunohistochimie (image du service d'anatomopathologie de l'Hôpital Tenon).



On observe un marquage nucléaire (coloration marron). Grossissement X40.

4.5.4 Expression de HER-2/neu

Le CCGS exprime HER-2/neu dans 15 à 40% des cas selon les études⁶⁶.

La détermination du statut HER-2/neu peut être faite par :

- La recherche de l'amplification du gène :

- Sur des coupes tissulaires : sur un microscope à fluorescence (FISH) ou en lumière optique (en CISH ou DISH en une seule coupe ou en SISH sur deux coupes).
- Par PCR quantitative sur ADN extrait en bloc de paraffine.

- La recherche de la protéine en immunohistochimie (IHC).

Il existe des écueils dans l'interprétation de l'IHC positive de HER-2/neu. En effet, il est recommandé de ne considérer comme positifs que les résultats à 3+, et de considérer comme négatifs les résultats à 0 ou 1+.

Une mise à jour des recommandations pour le test de HER-2/neu dans le cancer du sein a été faite afin d'améliorer ce test et son utilité en tant que marqueur prédictif dans le cancer du sein invasif. Un test positif est : une IHC positive 3+ ou une hybridation *in situ* positive. En cas de test équivoque (IHC 2+ ou hybridation *in situ* équivoque), il faut effectuer le test alternatif⁷⁵ (Figure 7).

Les études menées sur les CCGS retrouvaient une surexpression de HER-2/neu en IHC dans

15 à 100% des cas de CCGS^{42,76-81}. En DISH, l'amplification du gène était retrouvée dans 9 à 62% des cas de CCGS^{76-79,81}.

En parallèle, la surexpression de HER-2/neu et l'amplification du gène HER-2/neu sont simultanément retrouvées dans 15 à 20% des cas de carcinome intracanalair du sein et 10 à 30% des cas de carcinome gastrique⁸²⁻⁸⁹.

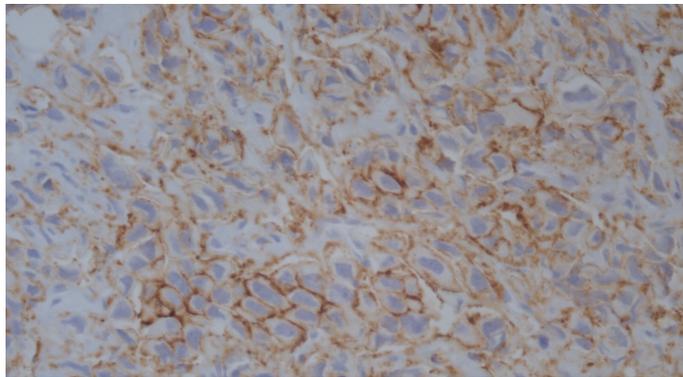
Kondo et al. ont rapporté 13 cas de CCGS pour lesquels ont été effectués une IHC et une DISH. Leurs résultats étaient : 53,8% de surexpression en IHC et 38.5% d'amplification du gène, selon les recommandations ASCO/CAP. Le taux d'expression du gène HER-2/neu montrait une distribution homogène avec ou sans présence d'hétérogénéité intra tumorale de la protéine HER-2/neu. Les CCGS tendaient à avoir une importante hétérogénéité intra-tumorale de la protéine HER-2/neu (53.8%), comme les carcinomes gastriques (5-50%), et en contraste avec les carcinomes intracanaux du sein (1-13%). L'hétérogénéité intra-tumorale de la protéine HER-2/neu n'était pas en rapport avec une hétérogénéité d'amplification gène de HER-2/neu. Le mécanisme d'expression de la protéine de HER-2/neu dans les CCGS semblerait emprunter une voie de signalisation plus complexe que celle du carcinome canalaire du sein. Il n'existait pas, dans cette étude, de corrélation entre la clinique et l'hétérogénéité intra-tumorale de HER-2/neu et ni de corrélation entre la clinique et l'amplification du gène de HER-2/neu⁹⁰.

Dans l'étude de Johnson et al., la technique de CISH permettait une détection du statut d'amplification du gène de HER-2/neu avec une concordance de 100% avec l'IHC. Selon les auteurs, cette technique évite les inconvénients de la FISH, qui, bien que très sensible, nécessite un microscope d'epifluorescence très onéreux. De plus, comme le signal fluorescent s'estompe, les résultats doivent être documentés par une imagerie qui est couteuse et chronophage. La CISH utilise une réaction de peroxydase telle qu'en immunohistochimie qui permet de contourner ces limitations. L'amplification est déterminée par un microscope de lumière standard et les images ne s'estompent pas ce qui permet leur conservation avec les lanches colorées à l'hématoxyline et éosine. Cette technique pourrait donc être plus accessible que la FISH pour les laboratoires qui effectuent déjà l'immunohistochimie en routine⁹¹.

Hashimoto et al. ont étudié l'amplification de HER-2/neu par CISH dans le carcinome ex-adénome pléomorphe (sachant qu'il existait 14 cas de CCGS sur les 31 cas de l'étude). La concordance entre l'IHC et la CISH était de 50% pour les cas d'immunohistochimie de HER-2/neu 2+ et de 89% pour les cas d'IHC de HER-2/neu 3+⁷².

En conclusion, la recherche de l'amplification du gène HER-2/neu doit être effectuée en première intention ou en cas d'IHC à 2+. Les techniques de FISH, DISH ou CISH sont fiables pour la recherche d'amplification du gène HER-2/neu dans le CCGS.

Figure 7 : Carcinome canalaire de glande salivaire ayant une expression de HER-2/neu à 3+ en immunohistochimie (image du service d'anatomopathologie de l'Hôpital Tenon).



On observe un marquage cytoplasmique (coloration marron). Grossissement X40.

4.5.5 Expression des autres récepteurs hormonaux

L'expression des récepteurs à la progestérone et aux œstrogènes est négative dans la plupart des études^{44, 66, 58}. A noter, dans l'étude de Williams et al.⁴⁵, le récepteur bêta de l'estrogène était positif dans 73% des cas. Ce dernier avait été étudié car les androgènes en régulent l'expression. Il est impliqué dans de nombreuses fonctions transcriptionnelles et entraîne une résistance à l'hormonothérapie dans le cancer du sein.

4.5.6 Expression de l'EGFR

Masubuchi et al. ont étudié l'expression de l'EGFR en IHC dans une cohorte de 32 CCGS. Il était exprimé dans 81% des cas. Chez les patients de cette cohorte, la positivité de l'EGFR était associée à une meilleure survie sans maladie en analyse univariée (tout comme la

positivité des récepteurs aux androgènes). La positivité de l'EGFR était le seul facteur prédictif indépendant en analyse multivariée⁴³.

Dans l'étude de Williams et al., 48% des 43 CCGS étudiés avaient une surexpression de l'EGFR en immunohistochimie⁴⁵. Dans une étude ultérieure de Williams et al., 70% des 66 CCGS étudiés avaient une expression de l'EGFR en IHC (17,3+; 17,2+; 12,1+) mais aucun n'avait d'amplification du gène⁷⁸.

Comme cela est détaillé par la suite, l'expression de l'EGFR a un intérêt dans la classification moléculaire des CCGS.

4.5.7 Index de prolifération

L'antigène Ki-67 est un marqueur de prolifération. Il permet de prévoir la sensibilité d'une tumeur aux agents cytotoxiques. L'index de marquage par le Ki-67 (ou MIB-1) est variable dans les CCGS. Dans l'étude de Masubuchi et al., l'index de marquage par le Ki-67 était de 40% en médiane (20-90%)⁴³.

4.5.8 Autres marqueurs

Des marqueurs cytoplasmiques correspondant à des produits de sécrétion ou des molécules fonctionnelles sont parfois recherchés. Par exemple, la thyroglobuline (thyroïde) est négative dans le CCGS.

- Le GATA 3 est un facteur de transcription qui régule la différenciation des cellules épithéliales luminales dans les glandes mammaires. Il était positif dans tous les 23 cas de CCGS dans l'étude de Luk et al.⁴⁴.

- La mammaglobine : il s'agit d'un marqueur spécifique du tissu mammaire, intéressant dans l'identification du cancer du sein ou de ses métastases. Ce marqueur est aussi positif dans le cancer sécrétoire de la parotide et dans le CCGS.

- La GCDFP-15 : il s'agit d'un marqueur de la différenciation apocrine du cancer du sein ou des annexes cutanées apocrines. Elle était positive dans plus de 80% des cas de CCGS dans l'étude de Simpson et al.⁶⁶.

Remarque : Le caractère apocrine est défini comme le mode de sécrétion de certaines glandes dans lesquelles la cellule à deux pôles bien séparés (le pôle basal regroupe les organites nécessaires à la sécrétion et le pôle apical se forme progressivement tandis que la substance est produite. Lors de l'excrétion par suintement, le pôle apical se fragmente).

- La Protéine S100 : elle fait partie de la famille des protéines liant le calcium et a un rôle dans la transduction du signal. Il s'agit d'un marqueur important du mélanome. Elle est retrouvée dans les cellules myoépithéliales. Elle est le plus souvent négative dans le CCGS^{44,79}. Hashimoto et al. ont étudié si la protéine S100 avait un rôle potentiel dans la tumorigénèse et la progression du CXPA avec une différenciation canalaire. Dans leur étude, la surexpression de S100 semblait être associée avec la transformation maligne des cellules canalaire épithéliales de l'adénome pléomorphe. Cette protéine pourrait être un marqueur diagnostique utile pour les CXPA, en combinaison avec l'expression des récepteurs aux androgènes, de HER-2/neu et de Ki-67. Des études ultérieures sont nécessaires pour clarifier les rôles et fonctions de la protéine S100 et élucider cet événement moléculaire dans les CXPA⁹².

Tableau 5 : Synthèse des marqueurs immunohistochimiques et d'hybridation *in situ* utiles pour le diagnostic de carcinome canalaire de glande salivaire

Marqueurs immunohistochimiques ou d'hybridation <i>in situ</i>		Expression dans les carcinomes canauxaires	Commentaire
Récepteurs hormonaux	Récepteur aux androgènes	Positif+++ (67-100%) ^{44- 46,58,66}	
	Récepteur aux estrogènes	Négatif ^{44,66,58}	
	Récepteur à la progestérone	Négatif ^{44,66,58}	
Récepteurs des facteurs de croissance	HER-2/neu	Positif dans 15-40% ⁶⁶	
	EGFR	Positif (48-81%) ^{43,45,78}	
Marqueurs épithéliaux	CK-7	Positif ^{44,66}	
	CK-20	Variable ⁶⁶	
	CK-5/6	Négatif ^{44,66}	Ou positif pour les cellules basales/myoépithéliales
	CK-14	Négatif ^{44,66}	Ou positif pour les cellules basales/myoépithéliales
Marqueurs myoépithéliaux	Protéine P63	Négatif ^{44,66}	
	Calponine	Variable ^{44,66}	Positivité = différenciation myoépithéliale au pourtour de la tumeur ⁴⁴
	Caldesmone	Variable ^{44,66}	
	Actine muscle lisse	Variable ^{44,66}	
Index de prolifération (Ki-67 ou MIB-1)		Variable ⁴³	

Marqueurs des carcinomes mammaires	GATA-3	Positif ⁴⁴	
	Mammaglobine	Positif	
	GCDFP-15	Positif > 80% ⁶⁶	
Protéine S100		Négatif ^{44,79}	Positive dans 78% des cas de carcinome canalaire ex-adénomes pléomorphes ⁹²

4.6 Etude du profil mutationnel en biologie moléculaire

Etablir une caractérisation moléculaire intégrée de la biologie des CCGS a pour objectifs d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique. A ce jour, les particularités génétiques et épigénétiques des CCGS ont fait l'objet de peu d'études.

4.6.1 Recherche de mutations ponctuelles et de perte de PTEN

Griffith et al. ont étudié deux gènes (PIK3CA et PTEN) de la voie de signalisation PI3K pour 34 CCGS⁹³. Les mutations activatrices ou les amplifications de PIK3CA (étudiées respectivement en PCR et en FISH) et les pertes de PTEN (étudiées en FISH) entraînent une activation incontrôlée de cette voie, qui favorise le développement tumoral.

- En PCR, 7 des 34 cas (20,5%) avaient une mutation ponctuelle de PIK3CA soit sur l'exon 9 [p.E545K (n = 3) et p.E542K (n = 2)] ou sur l'exon 20 [p.H1047R (n = 2)]. La mutation p.E545K de PIK3CA a été identifiée chez 3 carcinomes canalaire de novo de morphologie conventionnelle. Le seul cas de carcinome canalaire avec une transformation anaplasique (c'est à dire sans aucune différenciation) portait la mutation p.H1047R. Une des deux mutations p.E542K a été identifiée chez un carcinome ex-adénome pléomorphe.
- En FISH, aucun des 16 CCGS testés n'avait d'amplification de PIK3CA. Cependant 8 des 16 cas testés montraient une perte de PTEN [délétion homozygote (n = 3),

monosomie du chromosome 10 (n=3), délétion hémizygote (n=2)].

- Deux patients avaient à la fois une mutation de PIK3CA et une perte de PTEN. Ces résultats offrent un rationnel moléculaire aux études évaluant les inhibiteurs de PI3K.

Luk et al. ont recherché 238 mutations ciblées sur 19 gènes par PCR multiplexe. Ces oncogènes étaient ABL1, AKT1, AKT2, BRAF, CDK, EGFR, ERBB2, FGFR1, FGFR3, FLT3, JAK2, KIT, MET, HRAS, KRAS, NRAS, PDGFR, PIK3CA et RET. Des mutations ponctuelles ont été identifiées chez 5 patients soit 22% des cas : p.H1047R de PIK3CA (n=1), p.E17K de AKT1(n=1), p.Q61R de HRAS(n=1), p.G13R de HRAS(n=1), et p.Q61R de NRAS(n=1) ⁴⁴.

Nardi et al. ont étudié les mutations ponctuelles de 13 oncogènes par PCR multiplexe dans une série de 27 CCGS. Ils ont retrouvé 2 mutations p.V600E de BRAF (7% des cas), et 5 mutations de PIK3CA [p.E545K (n = 2) et p.H1047R (n = 3)] (19% des cas). En FISH, ils ont retrouvé 8 cas d'amplification de HER-2/neu (30% des cas). Les altérations génétiques découvertes ont eu une conséquence thérapeutique pour 6 patients⁹⁴.

4.6.2 Séquençage de nouvelle génération

Le terme de séquençage de nouvelle génération (ou NGS pour Next Generation Sequencing) regroupe l'ensemble des techniques récentes de séquençage fondées sur un séquençage dit « massivement parallèle ». Il permet de séquencer individuellement chaque fragment d'ADN pour plusieurs échantillons sur une même puce⁹⁵. De nombreuses techniques récentes permettent d'effectuer jusqu'à des milliards de réactions de séquençage en parallèle. Chaque fragment d'ADN est amplifié, il est donc présent un grand nombre de fois, puis il génère une séquence. Les séquences obtenues sont alignées sur le génome humain de référence, et les variations par rapport à la référence sont détectées et quantifiées (la fréquence du variant est calculée). Le NGS peut concerner le génome complet, l'exome, des séquences codantes ciblées du génome, l'ARN (RNA-seq) total, messenger ou ciblé, ou encore la méthylation de l'ADN etc...

En oncologie clinique, les principales applications du NGS sont la recherche de prédisposition à certains cancers, la détection de transcrits chimériques, l'identification de variants permettant d'effectuer des traitements ciblés et personnalisés.

Le tableau 6 résume les différentes études de séquençage de nouvelle génération effectuées pour les CCGS. Des informations plus détaillées sur ces quatre études sont ensuite données.

Tableau 6 : Revue de la littérature sur le séquençage de nouvelle génération des carcinomes canaux de glandes salivaires

	Nombre de tumeurs	TP53 mutations	PTEN perte	PIK3CA mutations	HRAS mutations	HER-2/neu amplification	NF1 mutations	BRAF mutations
Grünwald et al. ⁹⁶	51 CCGS	49%						
Chiosea et al. ⁹⁷	30 CCGS	56%	38%	33%	34%	31%		
Wang et al. ⁹⁸	159 dont 41 CCGS	56%	<i>Voie PI3K/AKT/mTOR (altérations)</i> 54%		27%	27%	17%	5%
Dalin et al. ⁹⁹	16 CCGS	55%		23%	23%	35%		

Grünwald et al. ont étudié 51CCGS. Ils ont retrouvé 25 mutations du gène TP53 en NGS, associés à des marquages très positifs de la protéine p53 en immunohistochimie pour 13 cas. Les auteurs se sont aussi intéressés aux oncogènes moins étudiés MDM2 et CDK4. Un sous-groupe de CCGS avait des amplifications de MDM2 et/ou CDK4, pour certaines associées à des mutations de TP53 ou des réarrangements/amplifications de HMGA2. Les auteurs concluent que des recherches ultérieures sont nécessaires pour clarifier le rôle des altérations du locus chromosomique 12q13-15 (qui comporte notamment les gènes CDK4 et MDM2) dans la tumorigénèse des CCGS. Elles seraient potentiellement pronostiques et pourraient avoir un intérêt thérapeutique⁹⁶.

Chiosea et al. ont étudié 30 CCGS apoclines en séquençage de nouvelle génération. Le panel de gènes séquencés était 2800 “hotspots” de 50 gènes impliqués dans l’oncogénèse. Les variations du nombre de copies des gènes HER-2/neu, PTEN, FGFR1, CDKN2A/ P16, CMET, EGFR, MDM2 et PIK3CA étaient étudiées en FISH⁹⁷. Les 5 anomalies les plus fréquentes étaient les suivantes :

- Les mutations de TP53 (56%)
- La perte de PTEN (38%, comprenant deux cas de mutations de PTEN)
- Les mutations des “hotspots” de PIK3CA (33%)
- Les mutations des “hotspots” de HRAS (34%)

- Les amplifications de HER-2/neu (31%, incluant un cas de mutation).

Wang et al. ont effectué une caractérisation génomique exhaustive de 159 carcinomes salivaires, dont 41 CCGS. Ils ont étudié 182 ou 315 gènes impliqués dans l'oncogenèse (plus les introns de 14 ou 28 gènes présentant fréquemment des réarrangements pro-oncogéniques). Dans cette étude, les altérations génomiques retrouvées dans les CCGS concernaient les gènes suivants⁹⁸ :

- Les mutations du gène TP53 (56%)
- Les altérations des gènes de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR (54%)
- Les mutations du gène RAS (27%)
- Les amplifications du gène HER-2/neu (27%)
- Les mutations du gène NF1 (17%)
- Les mutations du gène BRAF (5%)
- Les altérations génomiques des kinases dépendantes des cyclines (12%)
- Les altérations génomiques simultanées de la voie PI3K/AKT/mTOR et de RAS (28,6%). Chaque mutation de RAS était accompagnée d'une mutation de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR.
- Deux CCGS avaient une fusion du gène RET (NCOA4-RET).

Dalin et al. ont effectué un séquençage de l'exome complet, un séquençage de l'ARN et des analyses immunohistochimiques pour 16 CCGS. Ils ont par ailleurs réalisé un séquençage ciblé de 410 gènes dans une deuxième cohorte de 15 CCGS. Les CCGS avaient plus de mutations que beaucoup d'autres carcinomes salivaires (1,7 mutations par Mégabase). Les altérations génétiques les plus fréquentes étaient les suivantes⁹⁹ :

- Les mutations de TP53 (55%)
- Les mutations de PIK3CA (23%)
- Les mutations de HRAS (23%)
- L'amplification de HER-2/neu (35%)
- La plupart de ces tumeurs (74%) présentaient des altérations soit des gènes de la voie des MAP kinases (BRAF/HRAS/NF1), soit de HER-2/neu.

Des altérations génétiques faisant l'objet de thérapies ciblées potentielles étaient présentes chez 61% des patients. Le récepteur aux androgènes était surexprimé dans 75% des tumeurs. Plusieurs mécanismes de résistance aux anti-androgènes ont été identifiés, notamment le

variant d'épissage AR-V7 (présent dans 50% des cas, souvent à des taux plus bas que le récepteur aux androgènes de longueur complète) mais aussi des mutations de FOXA1 dans 10% des cas⁹⁹.

4.7 Classification moléculaire

La mise en évidence de marqueurs moléculaires discriminants, permettant d'identifier au sein des patients atteints d'un certain type de cancer, ceux dont le pronostic est le meilleur, constitue un outil fortement appréciable en pratique clinique, notamment pour orienter le pronostic et les choix thérapeutiques.

Ainsi, le cancer du sein est classé en 5 sous-types moléculaires basés sur les profils d'expression des récepteurs à la progestérone, aux estrogènes, HER-2/neu et au Ki-67 (Ki-67 labeling index), qui sont les suivants: « luminal A », « luminal B », « luminal B HER2 », « HER2-enriched », et « triple négatif »¹⁰¹.

L'intérêt d'une classification moléculaire des CCGS est de mieux comprendre leur complexité phénotypique pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques¹⁰⁰. Trois études ont proposé une classification moléculaire des CCGS, par analogie à celle du cancer du sein.

Dans l'étude de Masubuchi et al., les CCGS ont été distingués selon une classification basée sur les niveaux d'expression de HER-2/neu, de l'EGFR, du Ki-67, et des récepteurs aux androgènes (RA), au lieu des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone selon les sous-types suivants :

- « Luminal A » : RA (+), HER-2/neu (-), Ki-67 faible
- « Luminal B » : RA (+), HER-2/neu (-), Ki-67 (élevé)
- « Luminal B HER2 » : RA (+), HER-2/neu (+), Ki-67 (tout)
- « HER2-enriched » : RA (-), HER-2/neu (+), Ki-67 (tout)
- « Double négatif » (à la place du triple négatif du cancer du sein) : RA (-), HER-2/neu (-), Ki-67 (tout).

Les résultats de cette série de 32 patients étaient les suivants : il existait 12 cas (37,5%) de sous-type « luminal B », 12 cas (37,5%) de sous-type « luminal B HER2 », 2 cas (6,2%) de sous-type « HER2 enriched » et 6 cas (18,8%) de sous-type double négatif, parmi lesquels 4/6

cas étaient positifs pour l'EGFR⁴³. Il n'y avait aucun cas de sous-type « luminal A ».

Di Palma et al.¹⁰⁰ puis Simpson et al.⁶⁶ ont proposé une classification moléculaire des CCGS en 3 groupes :

- « Luminal androgen receptor positive » : RA (+)
- « HER2+ » : HER-2/neu (+)
- « Phénotype basal » : positivité des cytokératines 5/6, 14 et 17, et de l'EGFR

Ces deux études avaient la même série de 42 CCGS, qui ont été ainsi classés : 69 % de sous-type « Luminal androgen receptor positive », 17 % de sous type « HER2+ », 5 % de sous-type basal, 10 % indéterminés.

Au total, ces classifications retrouvaient plus de 2/3 des sous types moléculaires exprimant les récepteurs aux androgènes. La proportion de sous types moléculaires exprimant HER-2/neu était plus variable.

4.8 Pronostic

Il s'agit de tumeurs agressives dont la présentation initiale est fréquemment caractérisée par une atteinte du nerf facial en cas de siège parotidien et par des adénopathies cervicales métastatiques présentes dans 52 à 82% des cas au diagnostic^{42,44,47,49,50,52,55,60,61,67,91,102-110}.

Les taux de récurrence locorégionale et à distance sont élevés : la récurrence locale était de 11 à 48%, la récurrence régionale était de 16 à 26%, et la récurrence à distance était de 18-63% selon les études^{42,49,50,52,55,60,61,67,103-105,107-110}.

Selon Luk et al., la présence d'adénopathies régionales métastatiques était fortement prédictive du décès dû à la maladie, car seulement 19% des patients avec une atteinte ganglionnaire initiale étaient vivants ou guéris à 5 ans⁴⁴.

Les données de survie à 5 ans retrouvées dans la littérature étaient les suivantes :

- La survie globale à 5 ans : elle était de 32 à 69% selon les études^{50, 107-112}.
- La survie spécifique à 5 ans : elle était de 43% dans l'étude de Luk et al.⁴⁴ et de 64% dans l'étude de Jayaprakash et al.⁴⁷.
- La survie sans récurrence à 5 ans : elle était de 35% dans les études de Luk et al.⁴⁴ et de Breinholt et al.¹¹².
- Le contrôle loco-régional à 5 ans : il était de 70% et le contrôle à distance à 5 ans était de 48%⁵⁰.

Les données de survie à 3 ans dans l'étude de Han et al.¹¹³ étaient les suivantes :

- La survie globale à 3 ans : elle était de 78%.
- La survie sans maladie à 3 ans : elle était de 38%.
- La survie sans métastase à distance à 3 ans : elle était de 46%.

La survie globale moyenne était de 56,2 mois dans l'étude de Jaehne et al.⁴² à propos de 50 patients et la survie globale médiane de 79 mois dans l'étude de Jayaprakash et al.⁴⁷.

Le décès dû à la maladie était de 33% à 58% selon les études^{60,61,103,106}.

4.9 Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels des tumeurs épithéliales malignes des glandes salivaires ont été détaillés auparavant.

Les diagnostics différentiels histologiques du CCGS sont⁶⁶:

- Le carcinome oncocytaire
- Le carcinome mucoépidermoïde
- Le carcinome myoépithélial
- Une métastase de carcinome mammaire ou prostatique
- Une métastase de mélanome métastatique en cas de tumeur très indifférenciée
- Une métastase de carcinome épidermoïde en cas de tumeur très indifférenciée

5. Objectifs de l'étude

L'objectif principal était de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques et thérapeutiques d'une cohorte prospective de 61 patients traités pour un CCGS et suivis dans 17 centres entre janvier 2009 et juin 2016.

L'objectif secondaire était de déterminer les facteurs pronostiques de survie globale, de survie sans événement et de survie sans métastases.

II. MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective multicentrique.

Les patients inclus présentaient un CCGS, avaient signé un consentement éclairé (Annexe 13) et étaient enregistrés dans la base de données du REFCOR, entre janvier 2009 et juin 2016.

Les dates de diagnostic se situaient entre 2002 et 2016, avec dix patients avant 2009.

Les critères d'exclusion des patients étaient une histologie autre qu'un CCGS ou une absence de consentement.

Les données des patients étaient collectées au sein de chaque centre REFCOR par le médecin ou un attaché de recherche clinique, avec anonymat systématique.

1. Le REFCOR

Le REFCOR (Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares) a été créé en 2008. Ses objectifs sont d'améliorer les connaissances épidémiologiques des cancers ORL rares, de favoriser la recherche fondamentale (en particulier la génomique et la protéomique de ces tumeurs) et de découvrir de nouveaux traitements en particulier chimiothérapie et thérapies ciblées pour ces tumeurs peu sensibles aux traitements médicamenteux actuellement administrés.

Le REFCOR regroupe en France 37 centres référents en France. Dans un premier temps, le travail de l'association a été, après analyse de la littérature, de rédiger des référentiels concernant la prise en charge de ces tumeurs. Dans un second temps, le réseau s'est constitué sous forme de 37 centres référents (CHU et centre anticancéreux), chaque centre étant coordonné par un médecin coordonnateur régional, aidé par un attaché de recherche clinique.

Simultanément, le réseau REFCORpath s'est constitué, regroupant tous les médecins anatomopathologistes compétents dans le domaine des cancers ORL rares. Le groupe peut donner un avis de relecture (2ème lecture) sur demande d'un médecin anatomopathologiste ou d'un clinicien. Pour les tumeurs d'interprétation délicate, un avis peut être demandé au groupe de façon collégiale.

Le travail scientifique du REFCOR comprend notamment la constitution prospective d'une base de données nationale ayant pour but la réalisation d'études à large échelle.

Pour notre étude, les investigateurs des différents centres ont été contactés à pour mettre à jour la base de données des CCGS. Les comptes rendus d'anatomopathologie avec

l'immunohistochimie ont été collectés. Les comptes rendus opératoires, d'hospitalisation, de chimiothérapie et de radiothérapie le cas échéant ont aussi été collectés. La fiche de recueil de données du REFCOR est présentée en Annexe 11.

2. Les données clinico-épidémiologiques

Les données clinico-épidémiologiques reportées dans la base de données du REFCOR étaient les suivantes :

- La date et le lieu de naissance
- La date du diagnostic et de l'âge au diagnostic
- Le sexe
- La taille, le poids, l'indice de masse corporelle
- La profession la plus longtemps pratiquée
- Le lieu de résidence
- La consommation d'alcool (en grammes/jour) et de tabac (en paquets-années)
- L'immunodépression, en précisant : diabète, séropositivité du VIH, prise d'un traitement immunosuppresseur
- Les données génétiques, en précisant : une anémie de Fanconi (qui est un désordre héréditaire de la réparation de l'ADN associant une pancytopenie progressive, une aplasie médullaire, des malformations congénitales variables et une prédisposition aux hémopathies et aux tumeurs solides¹¹⁴), une ataxie, syndrome de Bloom (qui est un syndrome de rupture chromosomique rare caractérisé par une instabilité génétique marquée associée à un retard de croissance pré- et postnatal, un érythème télangiectasique photosensible de la face, une susceptibilité accrue aux infections, et une prédisposition au cancer¹¹⁴)
- Le score de Karnofsky (détaillé dans l'Annexe 12)
- L'échelle EQ-5D avec une échelle visuelle analogique de l'état de santé (détaillée dans l'Annexe 12)
- Le stade pTNM
- Le stade tumoral.

3. Les données histologiques et d'immunohistochimie

Le diagnostic de carcinome canalaire (ou ductulaire) de glande salivaire était renseigné, avec le grade tumoral.

Le REFCORpath recommandait une seconde lecture optionnelle. La qualité de relecture des lames en anatomopathologie était parfois au détriment de la récupération des données clinico-épidémiologiques (en effet, le centre effectuant la relecture histologique pouvait inclure un patient dans la base de données du REFCOR mais n'était pas toujours en mesure de compléter toutes les données clinico-épidémiologiques).

L'expression de récepteurs par les tumeurs n'était pas précisée dans la base de données du REFCOR mais elle était demandée. La recherche de l'expression des récepteurs aux androgènes était faite par immunohistochimie. Le statut HER-2/neu était établi selon les mêmes recommandations que le carcinome mammaire : une IHC était effectuée et une confirmation par FISH (pour une recherche d'amplification du nombre de copies du gène) était faite systématiquement ou en cas de surexpression à 2+ en IHC.

La recherche des autres marqueurs était variable selon les différents centres :

- D'autres récepteurs hormonaux : à la progestérone et aux estrogènes
- Des marqueurs de différenciation épithéliales : les cytokératines CK5/6, CK-7 et CK-20, les pankératines EMA, AE1-AE3, KL-1
- D'autres marqueurs : PS100, P63, ACEm, GCDFP-15, l'indice de prolifération Ki-67 (anticorps MIB-1), la mammaglobine, l'actine muscle lisse et la caldesmone.

4. Le protocole d'immunohistochimie de HER-2/neu

Ce protocole est celui qui était effectué dans le service d'anatomopathologie de l'Hôpital Tenon.

Les tranches de section tumorales de 4µm, fixées par du formol puis incluses en paraffine, étaient déparaffinées et mises en condition avec du tampon CC1 court. Puis elles étaient mises au contact de l'antigène (Ventana HER-2/neu) pendant 16 minutes. Un lavage était effectué, puis une contre-coloration était faite avec une goutte d'hématoxyline. Après une application de Coverslip, une incubation de 4 minutes était faite. Enfin, une post contre-coloration était faite en déposant une goutte de Bluing Reagent. Après une nouvelle application de Coverslip, une incubation de 4 minutes était faite.

Pour l'interprétation, la fixation membranaire était cotée de 0 à 3+, comme pour les carcinomes mammaires.

5. Le protocole d'immunohistochimie des récepteurs aux androgènes

Ce protocole est celui qui était effectué dans le service d'anatomopathologie de l'Hôpital Tenon.

Les tranches de section tumorales de 4µm, fixées par du formol puis incluses en paraffine, étaient déparaffinées et mises en condition avec des tampon CC1 court, CC1 standard, CC1 long. Une goutte d'anticorps Prep Kit 99 était déposée puis une incubation de 44 minutes à 37°C était faite. Après un lavage, une contre-coloration était effectuée par le dépôt d'une goutte d'hématoxyline. Une application de Coverslip était suivie par une incubation de 4 minutes. Enfin, une post contre-coloration était faite en déposant une goutte de Bluing Reagent. Après une nouvelle application de Coverslip, une incubation de 4 minutes était faite. Pour l'interprétation, la présence d'un marquage nucléaire était considérée comme positive quel que soit le nombre de noyaux marqués.

6. Les données sur le traitement

Les données de traitement reportées dans la base de données du REFCOR étaient les suivantes :

- La chirurgie : il était précisé si elle était faite sur le T (locale), le N (adénopathies régionales) et/ou le M (métastases à distance). Le type de chirurgie était donné ainsi qu'une éventuelle reconstruction
- La durée de séjour après la chirurgie était renseignée
- Les limites d'exérèse cliniques étaient qualifiées de saines, douteuses ou tumorales
- Le compte rendu histologique précisait si les ganglions étaient envahis (N+), le nombre de ganglions envahis le cas échéant, et s'il existait une rupture capsulaire (RC+)
- La chimiothérapie : ses caractéristiques étaient données (selon qu'il s'agissait d'une chimiothérapie d'induction, concomitante ou adjuvante). La durée et le nombre de cures étaient renseignés le cas échéant
- La radiothérapie : ses caractéristiques étaient données (selon qu'il s'agissait d'une radiothérapie en traitement primaire ou adjuvante, et son type : conventionnelle, en IMRT, hyper fractionnée, accélérée, par protons, par électrons, par tomothérapie, par cyberknife ou autre. La durée était renseignée le cas échéant

7. Les données de suivi

Les informations suivantes étaient précisées dans la base de données du REFCOR :

- Survie globale en mois et statut global (vivant/décédé)
- Survie sans évènement en mois et statut sans/avec évènement
- Survie sans récurrence en mois et statut sans/avec récurrence
- Survie sans métastase en mois et statut sans/avec métastase

8. Analyses statistiques

Les analyses de survie ont été effectuées au moyen du logiciel R¹¹⁵. La méthode utilisée était celle de Kaplan-Meier, permettant de construire la distribution empirique de la durée de survie. Le test du log-rank permettait de comparer deux courbes de survie établies par la méthode de Kaplan-Meier. La date du diagnostic était celle de la découverte du CCGS. Le dernier suivi était celui de la dernière consultation. Le décès de toute cause était l'évènement pour la survie globale. La récurrence locorégionale et/ou métastatique était l'évènement pour la survie sans évènement. La récurrence locorégionale était l'évènement pour la survie sans récurrence. La métastase était l'évènement pour la survie sans métastase. Les tests étaient considérés comme significatifs pour des valeurs de $p < 0,05$.

III. RESULTATS

61 patients atteints de CCGS ont été inclus dans la base de données du REFCOR, entre janvier 2009 et juin 2016, et analysés de façon prospective. Les dates de diagnostic étaient comprises entre 2002 et 2016. 10 patients ont été diagnostiqués avant 2009. Les comptes-rendus histologiques ont été récupérés pour 57 patients. Les patients ont donné leur consentement éclairé par écrit, pour l'utilisation de leurs données dans des publications scientifiques, en conformité avec les règles de protection des personnes en vigueur.

Les patients provenaient de 18 centres, parmi lesquels l'Hôpital Tenon, l'Hôpital Lariboisière, l'Institut Gustave Roussy et le Centre Hospitalier de Montpellier étaient les principaux contributeurs (avec respectivement $n=14$, $n=8$, $n=6$, $n=6$). Les différents centres étaient sollicités afin de compléter et de mettre à jour la base de données. Les taux de réponse, malgré plusieurs relances, étaient modestes concernant trois items : les données immunohistologiques n'ont été collectées que pour 60% des patients (37/61), le traitement détaillé n'était connu que dans 84% des cas (51/61), et les données de suivi n'étaient disponibles que pour 72% des cas (44/61).

1. Les données clinico-épidémiologiques

Les caractéristiques clinico-épidémiologiques des patients sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques clinico-épidémiologiques de notre cohorte de 61 patients

Caractéristiques	Nombre de patients	Pourcentage
Age (années), médiane		
(intervalle)	66 (40-92)	
Sexe		
Masculin	45	74
Féminin	16	26
Site tumoral^a		
Parotide	51	90
Glande submandibulaire	3	5
Glande salivaire accessoire	3	5
Stade TNM au diagnostic		
T1/T2/T3/T4^b	6/21/14/10	12/41/27/20
N0/N1/N2/N3^c	17/10/21/1	35/20/43/2
M0/M1^c	44/5	90/10
Stade global I/II/III/IV^d	3/7/10/27	6/15/21/58

Abréviations : TNM, stade tumeur-adénopathies-métastases (AJCC, 7ème éd.). ^aDonnées disponibles pour 57 patients, ^bdonnées disponibles pour 51 patients, ^cdonnées disponibles pour 49 patients, ^ddonnées disponibles pour 47 patients.

1.1 Sexe, âge

Parmi les 61 patients, 74% étaient des hommes (n=45).

L'âge au diagnostic était compris entre 40 et 92 ans avec une moyenne de 66,5 ans, et une médiane de 66 ans.

1.2 Indice de masse corporelle

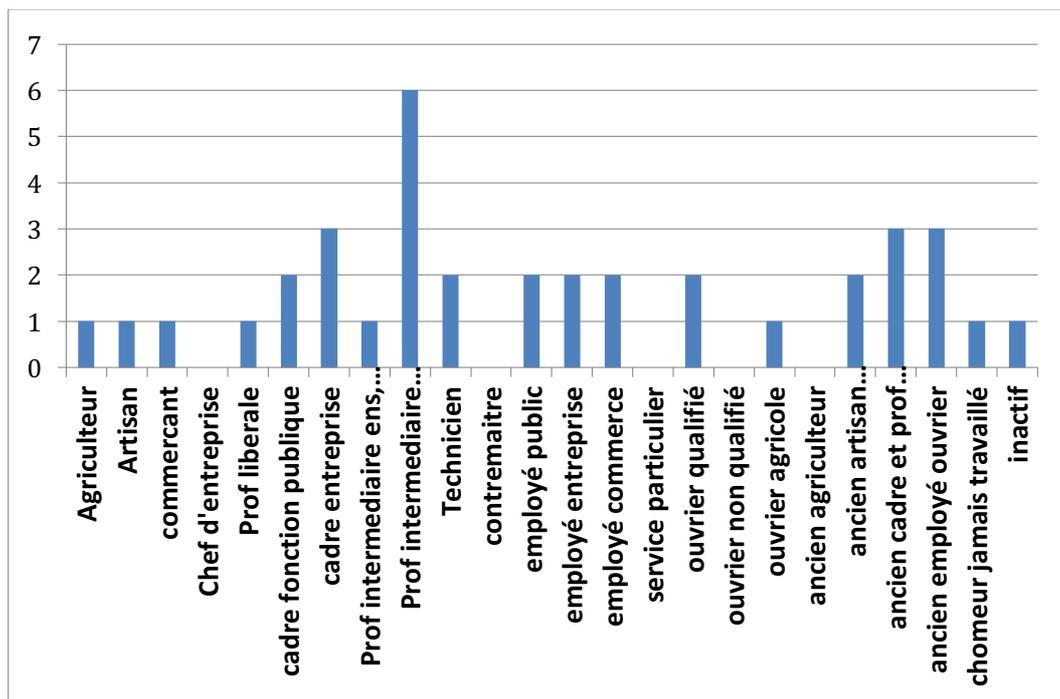
L'IMC était renseigné pour 47 patients et variait entre 17 et 35,5 avec une moyenne de 26 et une médiane de 25,1.

27,6% des patients (n=13) étaient en surpoids (IMC entre 25 et 30) et 23,4% des patients (n=11) étaient obèses (IMC>30). Selon l'Étude Nationale Nutrition Santé de 2006, la prévalence du surpoids chez les adultes de 18-74 ans était de 32.4% et celle de l'obésité de 16,9 %. La proportion de patients obèses était donc un peu plus élevée dans notre cohorte que dans la population totale française.

1.3 Profession

Aucune profession n'était particulièrement représentée dans notre cohorte (sachant que 40% des données étaient manquantes, n=25) (Figure 8).

Figure 8 : Répartition des professions dans notre cohorte de 61 cas de carcinomes canalaire de glandes salivaires.



Sur le graphique, l'axe des ordonnées indique le nombre de patients, l'axe des abscisses indique les différentes professions.

1.4 Habitus

Les données sur la consommation d'alcool étaient disponibles pour 49 patients. 9/49 patients avaient une consommation >10g/jour.

Les données sur le tabagisme étaient disponibles pour 50 patients et 19/50 (38%) étaient fumeurs (la consommation en paquets-années était rarement renseignée). Ce chiffre est plus élevé que celui de la population française dans laquelle on rapporte 28,2% de fumeurs quotidiens adultes pour la population française (chiffres de l'Institut National du Cancer en 2014, retrouvés dans le rapport WHO Report on the Global Tobacco Epidemic de 2015¹¹⁶).

1.5 Immunodépression

Trois patients présentaient une immunodépression, qui était toujours un diabète, ce qui correspond au chiffre de 5% de diabète retrouvé dans la population générale.

1.6 Etat de santé

Les patients avaient un bon état général lors du diagnostic avec un indice de Karnofsky moyen de 90%. Les réponses aux questionnaire EQ-5D étaient rarement disponibles.

1.7 Site tumoral

Le site tumoral, dont les données étaient disponibles pour 57 patients, était la parotide dans environ 90% des cas (n=51), la glande submandibulaire dans 5% des cas (n=3), et les glandes salivaires accessoires dans 5% des cas (n=3). Pour ces dernières, il existait une localisation parapharyngée, une localisation mandibulaire et une localisation endojugale.

1.8 Stade TNM

Le stade TNM employé était celui de la 7^{ème} édition classification TNM UICC 2009 tumeurs de la tête et du cou - glandes salivaires²⁴.

Le stade T tumoral initial était connu pour 51 patients dont :

- 6 patients au stade T1
- 21 patients au stade T2

- 14 patients au stade T3
- 10 patients au stade T4

Le stade N tumoral initial était connu pour 49 patients dont :

- 17 patients au stade N0
- 10 patients au stade N1
- 21 patients au stade N2
- 1 patient au stade N3

65% des patients étaient N+.

Le stade M tumoral initial était connu pour 49 patients dont :

- 44 patients au stade M0 soit 90%
- 5 patients au stade M1 de localisation pulmonaire, médiastinale ou osseuse.

Dans l'évolution de la maladie après traitement initial, 21 patients, sur les 44 pour lesquels les données étaient disponibles, présentaient des métastases soit 48%.

Ces métastases avaient une localisation :

- Pulmonaire et/ou médiastinale n=7
- Osseuse n=1
- Osseuse et hépatique n=1
- Cérébrale (\pm méningée) n=4 dont :
 - n=1 au niveau de la fosse postérieure et neuroméningée (épaississement tissulaire de la dure-mère, de la pie-mère et de l'arachnoïde de la fosse postérieure et lésion tissulaire intradurale sans compression de la moelle en IRM)
 - n=2 au niveau de la base du crâne. Chez un patient on notait une atteinte du sinus caverneux, de la méninge basi-temporale, du ganglion trigéminal et du sinus sphénoïde. Chez l'autre patient on notait une atteinte au niveau du ganglion trigéminal.
 - n=1 sans précision
- Données indisponibles n=8.

Le stade tumoral initial, connu pour 47 patients, était avancé avec :

- 3 patients au stade 1
- 7 patients au stade 2

- 10 patients au stade 3
- 27 patients au stade 4 soit 57%.

2. Traitement initial

Les séquences du traitement initial des patients sont présentées dans le tableau 8.

2.1 Chirurgie

2.1.1 Chirurgie d'exérèse tumorale

48 patients (données disponibles pour 51 patients) ont eu une chirurgie d'exérèse tumorale dont 4 reconstructions associées.

La qualité des marges de résection chirurgicale en histologie était connue pour 35 patients : 18 patients avaient des marges saines, 6 avaient des marges douteuses et 11 avaient des marges tumorales.

2.1.2 Chirurgie ganglionnaire régionale

42/51 des patients ont eu un curage ganglionnaire dont 62% avaient des adénopathies envahies (pN+) selon la répartition suivante :

- 12 patients de stade pN0
- 9 patients de stade pN1
- 16 patients de stade pN2
- 1 patient de stade pN3

Le nombre de ganglions envahis était de 10 en moyenne (données disponibles pour 19 patients). Il existait 80% de ruptures capsulaires.

Le statut N clinique (cN) était disponible pour 32 patients, selon la répartition suivante :

- 23 patients de stade cN0
- 2 patients de stade cN1
- 6 patients de stade cN2
- 1 patient de stade cN3.

Or, 17/23 patients de stade cN0 ont eu un curage ganglionnaire cervical dont l'analyse histologique retrouvait : 10 patients de stade pN0, 5 patients de stade pN1 et 2 patients de stade pN2.

Par ailleurs, 6 patients (5 patients de stade cN0 et 1 patient de stade cN inconnu) traités par chirurgie n'ont pas eu de curage ganglionnaire régional associé à l'exérèse tumorale. Quatre de ces patients ont eu une radiothérapie externe adjuvante, les deux autres patients n'ont pas eu de traitement adjuvant. Les données de suivi n'étaient disponibles que pour 5 de ces patients, parmi lesquels un patient qui n'avait pas eu de traitement adjuvant, a présenté une récurrence locorégionale 15 mois après le traitement initial. La réalisation d'un curage ganglionnaire cervical semblait donc essentielle dans le traitement des CCGS.

2.1.3 Chirurgie des métastases à distance

Aucun des 51 patients pour lesquels cette donnée était disponible n'a été opéré de métastases à distance.

2.1.4 Traitements des patients non opérés

Parmi les 3 patients non opérés, on notait :

- Un patient au stade initial T3N2M0 traité par radiothérapie sans précision
- Un patient au stade initial T4N1M0 traité par radiothérapie conventionnelle
- Un patient de stade initial non connu, traité par radio-chimiothérapie

2.2 Chimiothérapie

Chimiothérapie néo adjuvante : aucun patient n'en a reçu.

Chimiothérapie concomitante de la radiothérapie adjuvante : 6 patients ont reçu entre 3 et 7 cures de cisplatine.

Autres chimiothérapies post opératoires : trois des cinq patients présentant des métastases à distance lors du diagnostic ont été traités par chimiothérapie après le traitement chirurgical (et éventuellement la radiothérapie post opératoire). Les détails de ces traitements sont donnés dans le chapitre sur le traitement des patients métastatiques et/ou en rechute.

2.3 Radiothérapie externe

41 patients (données disponibles pour 51 patients) ont eu une radiothérapie adjuvante, avec une durée moyenne de 46 jours. Les modalités de la radiothérapie étaient les suivantes :

- Conventiennelle : 20 patients
- IMRT : 13 patients
- Hyper fractionnée : 1 patient
- Accélérée : 1 patient
- Tomothérapie : 1 patient
- Autre : 5 patients

Comme cela a été détaillé, deux patients ont eu une radiothérapie et un patient une radio-chimiothérapie en traitement primaire.

Tableau 8 : Stratégie thérapeutique initiale dans notre cohorte de 61 carcinomes canalaire de glandes salivaires

Stratégie thérapeutique initiale	Nombre de patients	Pourcentage
Séquence du traitement initial		
(données disponibles pour n=51)		
Chirurgie → radiothérapie adjuvante	35	68
Chirurgie → radio-chimiothérapie concomitante adjuvante	6	12
Radiothérapie exclusive	2	4
Chirurgie exclusive	7	14
Radio-chimiothérapie concomitante exclusive	1	2
Chimiothérapie exclusive	0	0
Inconnue (n=10)	-	-
Curage ganglionnaire (données disponibles pour n=42)		
Positif (données disponibles pour n=35)	23	66
Rupture capsulaire (données disponibles pour n=20)	16	80
Patients cliniquement N0 (n=17) avec un curage positif	7	41
Absence de curage (n=9)	-	-
Inconnu (n=10)	-	-
Protocole de radiothérapie (n=44)		
Conventionnelle	20	46
IMRT	13	30
Hyperfractionnée	1	2
Accélérée	1	2
Tomothérapie	1	2
Autres	8	18
Absence de radiothérapie (n=7)	-	-
Inconnu (n=10)	-	-

3. Traitement des patients en rechute et/ ou en situation métastatique

Douze patients ont reçu un traitement systémique en situation de rechute ou métastatique.

En effet, sur les 27 patients ayant présenté une rechute non accessible à un traitement local (n=21) et/ou une évolution métastatique (n=21) :

- Douze patients ont reçu un traitement à type de chimiothérapie conventionnelle et/ou hormonothérapie et/ou thérapies ciblées et/ou immunothérapie.
- Un patient n'a pas reçu de traitement systémique.
- Pour les quatorze autres patients, les données de traitement n'étaient pas disponibles.

3.1 Traitements systémiques

3.1.1 Chimiothérapie conventionnelle

Dix patients métastatiques et/ou en rechute ont été traités par chimiothérapie conventionnelle, de la première à la quatrième ligne de traitement. Le tableau 9 résume les chimiothérapies conventionnelles effectuées (à l'exception de leurs associations à l'hormonothérapie et/ou aux thérapies ciblées, qui sont détaillées par la suite).

Tableau 9 : Traitements de chimiothérapies conventionnelles des patients métastatiques et/ou en rechute de notre cohorte

Ligne de chimiothérapie	Type de chimiothérapie	Précisions	Nb de patients	Réponses
Première ligne	<i>Polychimiothérapie</i>	Tous les traitements	6	
	<i>Polychimiothérapie avec sel de platine</i>	Carboplatine + Paclitaxel	3	Progression n= 3 (À 6 mois n=1, délai inconnu n=2)
		Cisplatine + Gemcitabine	2	Progression (après 6 cures n=1, délai inconnu n=1)
	<i>Polychimiothérapie sans sel de platine</i>	5FU + acide folinique + oxliplatine	1	Progression (délai inconnu)
	<i>Monochimiothérapie</i>	Tous les traitements	0	
Deuxième ligne	<i>Polychimiothérapie</i>	Tous les traitements	2	
	<i>Polychimiothérapie avec sel de platine</i>	Carboplatine + vinorelbine	1	Progression (délai inconnu)
	<i>Polychimiothérapie sans sel de platine</i>	5FU, acide folinique, 5irinotecan	1	Décès en cours de traitement
	<i>Monochimiothérapie</i>	Tous les traitements	2	
		Vinorelbine	1	Arrêt pour intolérance
	Docétaxel	1	Réponse partielle après 4 cures	
Quatrième ligne	<i>Monochimiothérapie</i>	Tous les traitements	1	
		Docétaxel	1	Décès en cours de traitement

Les chimiothérapies conventionnelles reçues par les patients métastatiques et/ou en rechute de notre cohorte étaient très hétérogènes.

3.1.2 Hormonothérapie

Les androgènes sont les hormones responsables des caractères masculins (il s'agit de la testostérone et, à des taux sanguins beaucoup plus faibles, de la DHEA). En cancérologie, les androgènes sont nécessaires à la croissance tumorale prostatique. Les anti-androgènes (bicalutamide, flutamide, nilutamide, acétate de cyprotérone) peuvent être administrés avec les analogues de la LHRH ou hormone de libération de la lutéinostimuline (leuproréline, gosérelina, busérelina, triptoréline) : il s'agit alors de blocage androgénique complet.

Six patients, présentant un CCGS exprimant les récepteurs aux androgènes, ont été traités par une ou plusieurs lignes d'anti-androgènes. Parmi ces six patients, quatre ont été traités par blocage androgénique complet, par bicalutamide (CASODEX) et gosérelina (ZOLADEX) ou triptoréline (DECAPEPTYL).

Un patient a reçu de l'abiratérone (ZYTIGA) en deuxième ligne d'anti-androgènes.

Trois patients ont reçu du trastuzumab (un anticorps monoclonal anti-HER2) en association avec les anti-androgènes (Tableau 10).

Tableau 10 : Traitements de déprivation androgénique des patients métastatiques et/ou en rechute de notre cohorte

Ligne d'anti-androgènes	Précisions	Nb de patients	Réponses
Première ligne	Tous les traitements	4	
	<i>Bicalutamide + trastuzumab</i>	1	<i>Progression à 3 mois</i>
	<i>Bicalutamide + gosérelina</i>	2	<i>- Stabilité de 9 mois n=1 - Réponse partielle de 24 mois n=1</i>
	<i>Bicalutamide + triptoreline</i>	1	<i>Progression à 3 mois</i>
Deuxième ligne	Tous les traitements	3	
	<i>Bicalutamide + gosérelina</i>	1	<i>Réponse partielle de 20 mois</i>
	<i>Bicalutamide + trastuzumab</i>	1	<i>Stabilité de 6 mois</i>
	<i>Abiratérone</i>	1	<i>Résultats en attente</i>
Troisième ligne	Tous les traitements	1	
	<i>Bicalutamide + carboplatine</i>	1	<i>Réponse complète à 9 mois</i>
Quatrième ligne	Tous les traitements	1	
	<i>Bicalutamide + gosérelina + trastuzumab (arrêt du bicalutamide après 9 mois, du trastuzumab après 12 mois)</i>	1	<i>Stabilité de 18 mois (sous maintenance par gosérelina)</i>

Au total, les traitements par déprivation androgénique ont permis des stabilités de 6 à 18 mois pour trois patients (dont un recevait aussi du trastuzumab), des réponses partielles de 20 et 24 mois pour deux patients et une réponse complète pour un patient.

3.1.3 Thérapies ciblées

A. Les traitements anti-HER2

Cinq patients, présentant un CCGS exprimant HER-2/neu, ont été traités par une ou plusieurs lignes de traitements comprenant du trastuzumab, un anticorps monoclonal spécifique de HER-2/neu (Tableau 11).

Tableau 11 : Traitements par anticorps monoclonaux anti-HER2 des patients métastatiques et/ou en rechute de notre cohorte

Ligne d'anti-HER2	Précisions	Nb de patients	Réponses
Première ligne	Tous les traitements	3	
	<i>Trastuzumab + paclitaxel</i>	2	-réponse partielle de 12 mois n=1 -progression à 3 mois n=1
	<i>Trastuzumab + bicalutamide</i>	1	<i>Progression à 3 mois</i>
Deuxième ligne	Tous les traitements	2	
	<i>Trastuzumab + bicalutamide</i>	1	<i>Stabilité de 6 mois</i>
	<i>Trastuzumab + carboplatine</i>	1	<i>Progression à 3 mois</i>
Troisième ligne	Tous les traitements	2	
	<i>Trastuzumab + paclitaxel pendant 9 mois puis par trastuzumab seul</i>	1	<i>Réponse partielle de 11 mois</i>
	<i>Trastuzumab + paclitaxel (5 cures) puis une cure de trastuzumab + paclitaxel + pertuzumab*</i>	1	<i>Evolution locale et métastatique à distance</i>
Quatrième ligne	Tous les traitements	2	
	<i>Trastuzumab + blocage androgénique complet</i>	1	<i>Stabilité de 18 mois (sous maintenance par gosérelina)</i>
	<i>Trastuzumab + paclitaxel + évérolimus</i>	1	<i>Stabilité de 15 mois</i>

*Le pertuzumab est un anticorps monoclonal anti-HER2 administré en combinaison avec le trastuzumab

Au total, le trastuzumab a permis d'obtenir des résultats satisfaisants chez trois patients. Chez un patient métastatique au diagnostic, le trastuzumab associé au paclitaxel a permis une réponse partielle de 12 mois. Chez un patient en rechute métastatique, le trastuzumab associé au paclitaxel a permis une réponse partielle de 11 mois puis, après ajout d'évérolimus en raison d'une nouvelle progression, une stabilité de 15 mois. Enfin, chez un patient en rechute métastatique, une association de trastuzumab et bicalutamide a permis une stabilité de 6 mois.

B. Le Cetuximab, un anti-EGFR

Un patient traité par Cetuximab associé à du 5FU, de l'acide folinique et de l'oxaliplatine. Il est décédé au cours du traitement.

C. Le Pazopanib, un inhibiteur de tyrosine kinase du VEGFR, du PDGFR et de KIT

L'essai PACSA est une étude de phase II évaluant l'efficacité du Pazopanib chez des patients ayant un carcinome des glandes salivaires en rechute et/ou métastatique¹¹⁷. Le rationnel pour les carcinomes canalaire de glandes salivaires était que, si les carcinomes adénoïdes kystiques (CAK) étaient positifs pour KIT et le VEGF, ces facteurs impliqués dans l'angiogenèse jouaient potentiellement un rôle dans d'autres types de carcinomes salivaires.

Deux patients ont été traités par Pazopanib en troisième ligne.

Le premier a présenté une progression (adénopathies cervicales bilatérales) au bout de 7 mois de traitement motivant la sortie de l'essai. Le second patient est décédé 6 semaines après l'instauration de ce traitement.

D. L'évérolimus, un inhibiteur de la voie PI3K/AKT/mTOR

Un patient métastatique avait bénéficié d'un traitement par trastuzumab et paclitaxel en 3ème ligne avec une réponse partielle de 11 mois. En raison d'une récurrence, un profilage moléculaire a été effectué et a retrouvé une mutation de la voie PI3K/AKT/mTOR. Un traitement par évérolimus (AFINITOR) a donc été introduit en quatrième ligne, en association avec du trastuzumab et du paclitaxel pendant quatre mois puis un traitement de maintenance par trastuzumab et évérolimus a permis une stabilité pendant 11 mois. Les suites ont été marquées par une poursuite évolutive puis par le décès du patient (Tableau 11).

3.1.4 Immunothérapie

Deux patients ont été traités par immunothérapie dans le cadre de l'essai MK 3475-158 (essai NCT02628067 sur ClinicalTrials.gov¹¹⁸), évaluant le pembrolizumab à la dose de 200mg toutes les 3 semaines.

Ces deux patients ont deux injections et ont tous les deux progressé. Ils sont donc sortis de l'essai.

3.2 Radiothérapie externe

Un patient a été traité par radiothérapie stéréotaxique sur une lésion médiastinale et une lésion de la 12ème côte qui étaient apparues quatre mois après la fin du traitement initial.

3.3 Soins de support en cas de métastases osseuses

Dans le but de prévenir les évènements osseux (douleurs osseuses, fractures, tassements vertébraux, compressions neurologiques) en cas de métastases osseuses, un patient a été traité par dénosumab (ou XGEVA, un inhibiteur de RANKL) et un patient a été traité par acide zolédronique (ZOMETA, de la classe des biphosphonates).

Quatre patients présentant des métastases symptomatiques du rachis dorsal, de la clavicule ou du sacrum ont été traités par radiothérapie à visée antalgique.

4. Données immuno-histologiques

- Le statut HER-2/neu était disponible pour 36 patients dont 23 étaient négatifs et 13 étaient positifs (soit 36%).
- L'expression des récepteurs aux androgènes était disponible pour 37 patients dont 33 positifs (soit 89%).
- L'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, recherchés chez 9 patients, n'était positive que dans un cas.
- L'expression des marqueurs épithéliaux était la suivante : la CK-7 était positive dans 14/15 cas, la CK-20 dans 1/6 des cas étudiés, les CK5/6 étaient positifs dans 11/16 des cas étudiés. La pankéatine AE1-AE3 était positive dans les 4 cas étudiés.
- L'indice de prolifération, étudié pour 11 tumeurs, était très hétérogène avec des valeurs entre 10 et 80%.
- L'actine muscle lisse était positive sur 6 sur 8 des cas étudiés.
- Les autres marqueurs avaient une positivité très aléatoire.
- Quatre patients (sur 53 données disponibles) présentaient un carcinome canalaire ex-adénome pléomorphe, toujours de localisation parotidienne. Cependant, il faut interpréter ce chiffre avec mesure. En effet, il existe une base de données de carcinomes ex-adénomes pléomorphes, en parallèle à celle des CCGS du REFCOR, dans lesquels ont été probablement classés certains CCGS. De plus, un adénome pléomorphe sous-jacent n'a pas toujours été recherché, et n'était pas forcément présent sur toutes les lames étudiées. En cas de seconde lecture, l'anatomopathologiste pouvait passer à côté du diagnostic si toutes les lames n'étaient pas transmises. Enfin,

si l'adénome est totalement transformé, le diagnostic de carcinome ex-adénome pléomorphe ne pouvait être fait.

5. Suivi

Les données de suivi global étaient disponibles pour 44 patients : le suivi global moyen était de 35,3 mois et le suivi global médian de 28,5 mois (2-164 mois).

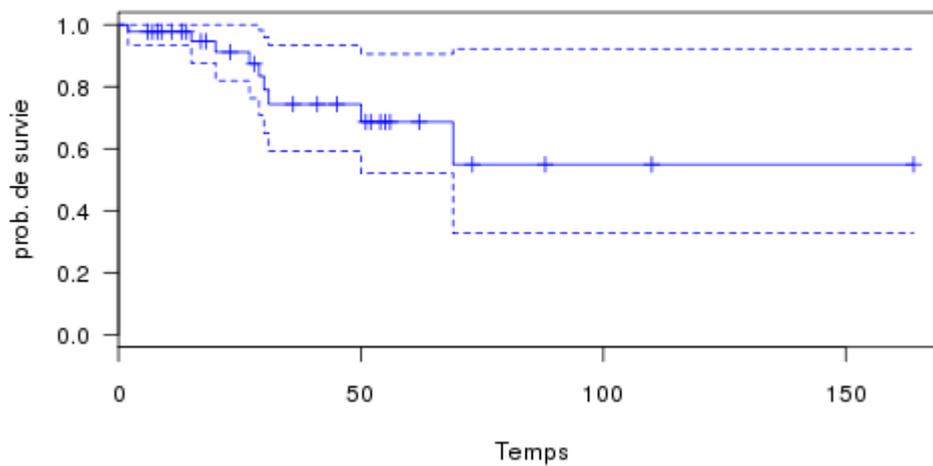
Durant le suivi, 27 patients (61%) ont eu un évènement (récidive locale et/ou régionale et/ou à distance et/ou décès) parmi lesquels 21 patients (48%) ont eu des métastases à distance et 10 patients (23%) sont décédés.

6. Données de survie

6.1 Survie globale

La survie globale à 5 ans était 68,5% (Figure 8).

Figure 8 (courbe de survie et tableau d'effectifs) : Probabilité de survie globale dans notre cohorte

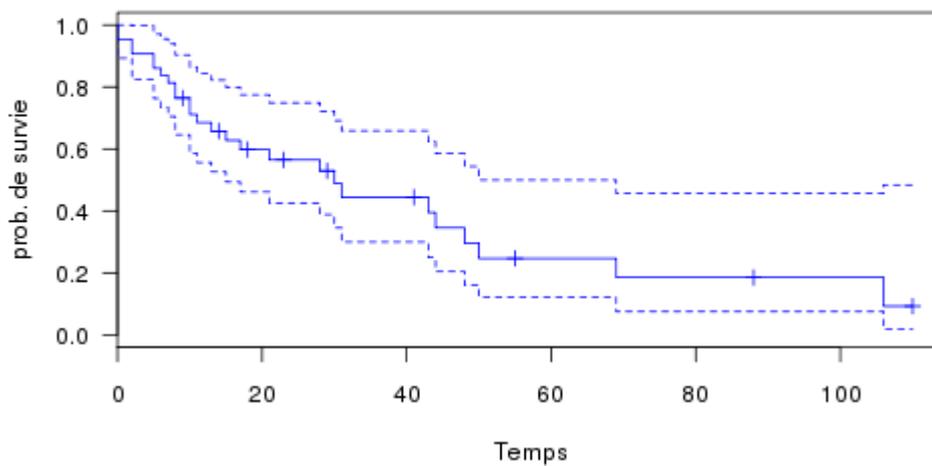


Durée depuis le diagnostic (en mois)	0	12	24	36	48	60	100	150
Nombre de patients à risque	44	36	24	15	13	6	2	1

6.2 Survie sans évènement

La survie sans évènement à 5 ans était de 25% (Figure 9).

Figure 9 (courbe de survie et tableau d'effectifs) : Probabilité de survie sans évènement dans notre cohorte

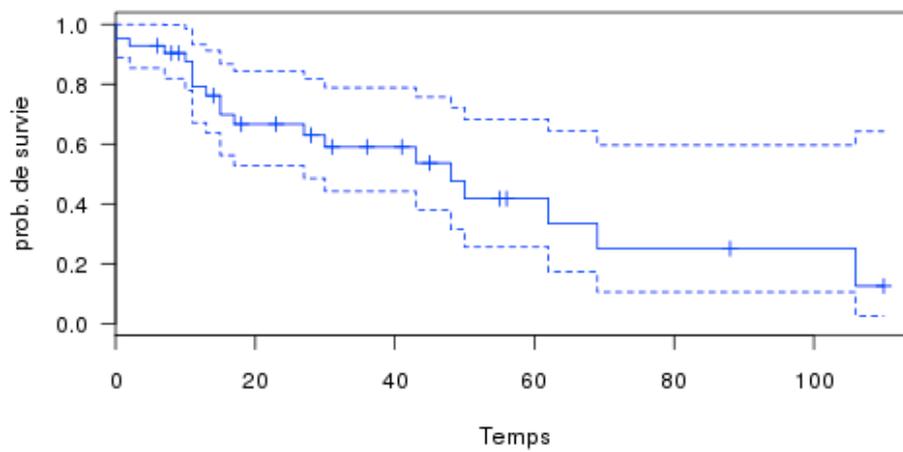


Durée depuis le diagnostic (en mois)	0	12	24	36	48	60	100
Nombre de patients à risque	44	25	16	10	6	4	2

6.3 Survie sans métastase

La survie sans métastase à 5 ans était de 43% (Figure 10).

Figure 10 (courbe de survie et tableau d'effectifs) : Probabilité de survie sans métastase dans notre cohorte



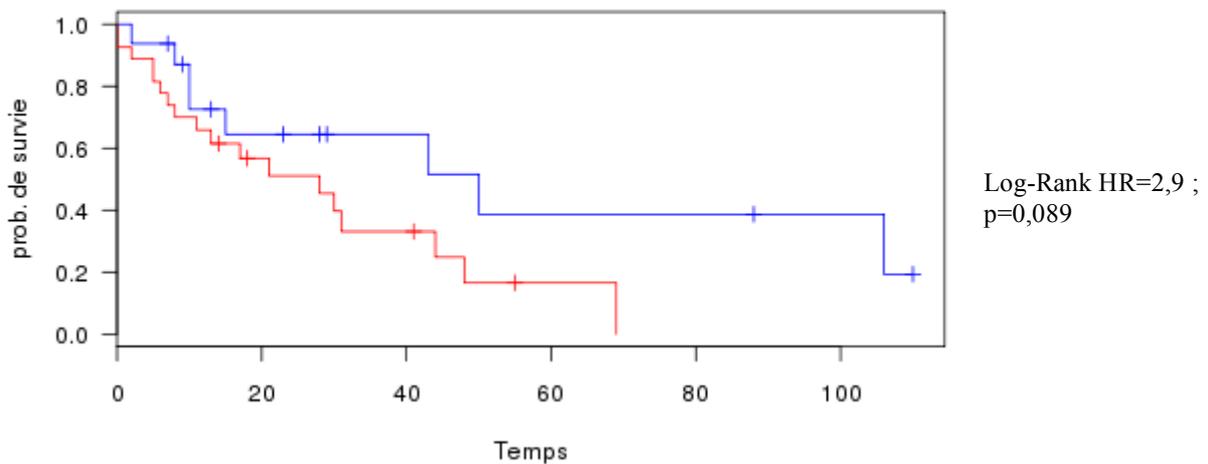
Durée depuis le diagnostic (en mois)	0	12	24	36	48	60	100
Nombre de patients à risque	44	28	19	12	8	5	2

6.4 Corrélation entre le stade N et la survie

Il n'existait pas de corrélation entre le stade N et la survie globale (HR=1,14 ; p=0,29).

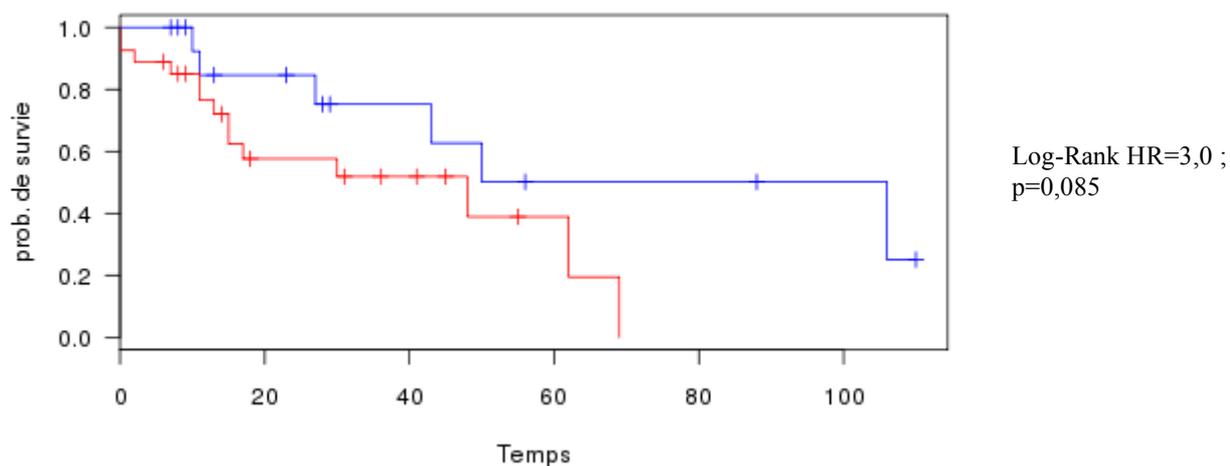
Il existait une influence probable du statut ganglionnaire sur la survie sans événement et la survie sans métastase avec des tests proches de la significativité (respectivement HR=2,9 ; p=0,089 et HR=3,0 ; p=0,085) (Figures 11 et 12 et Tableau 12).

Figure 11 (courbe de survie et tableau d'effectifs) : Probabilité de survie sans événement en fonction du statut ganglionnaire (N0, représentés sur la courbe bleue, vs. N1-3, représentés sur la courbe rouge)



Temps (en mois)	0	20	40	60	80	100
Nombre de patients à risque d'événement dans le groupe N0 (courbe bleue)	16	9	6	4	4	3
Nombre de patients à risque d'événement dans le groupe N1-3 (courbe rouge)	27	16	12	8	0	0

Figure 12 (courbe de survie et tableau d'effectifs) : Probabilité de survie sans métastase en fonction du statut ganglionnaire (N0, représentés sur la courbe bleue, vs. N1-3, représentés sur la courbe rouge)

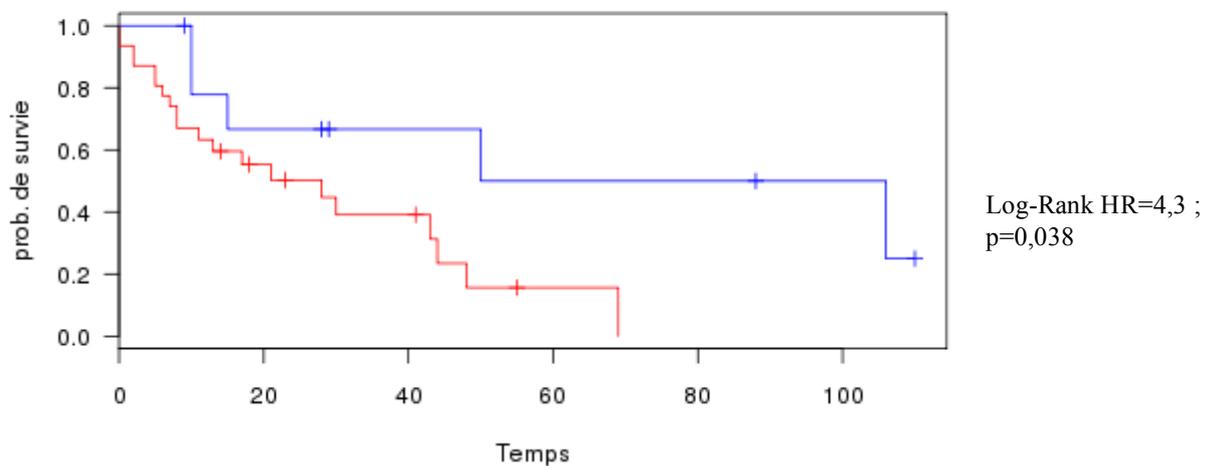


Temps (en mois)	0	20	40	60	80	100
Nombre de patients à risque de métastase dans le groupe N0 (courbe bleue)	16	10	6	3	3	2
Nombre de patients à risque de métastase dans le groupe N1-3 (courbe rouge)	27	15	12	8	0	0

6.5 Corrélation entre le stade tumoral et la survie

Il existait une corrélation entre la survie sans évènement et le stade tumoral (stades 1-2 vs 3-4) (HR=4,3 ; p=0.038) (Figure 13 et Tableau 12).

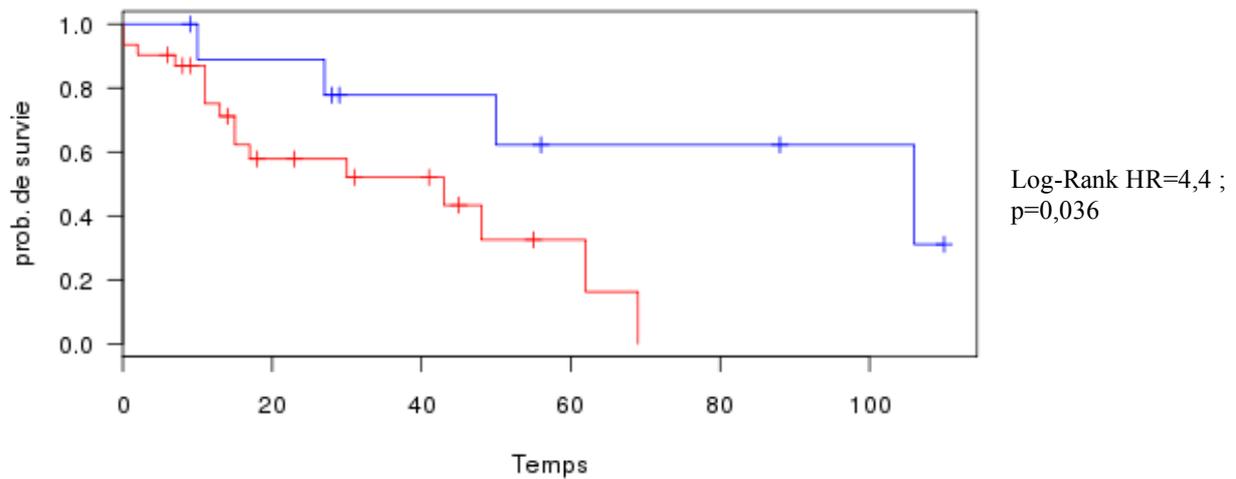
Figure 13 (courbe de survie et tableau d'effectifs) : Probabilité de survie sans évènement en fonction du stade tumoral (Stades 1-2, représentés sur la courbe bleue, vs. Stades 3-4, représentés sur la courbe rouge).



Temps (mois)	0	20	40	60	80	100
Patients à risque d'évènement dans le groupe Stade 1-2 (courbe bleue)	10	7	5	4	4	3
Patients à risque d'évènement dans le groupe Stade 3-4 (courbe rouge)	31	20	26	11	0	0

Il existait une corrélation entre la survie sans métastase et le stade tumoral (stades 1-2 vs 3-4) (HR=4,4 ; p=0.036) (Figure 14 et Tableau 12).

Figure 14 (courbe de survie et tableau d'effectifs) : Probabilité de survie sans métastase en fonction du stade tumoral (Stades 1-2, représentés sur la courbe bleue, vs. Stades 3-4, représentés sur la courbe rouge).



Temps (mois)	0	20	40	60	80	100
Patients à risque de métastase dans le groupe Stade 1-2 (courbe bleue)	10	8	5	3	3	2
Patients à risque de métastase dans le groupe Stade 3-4 (courbe rouge)	31	19	16	10	0	0

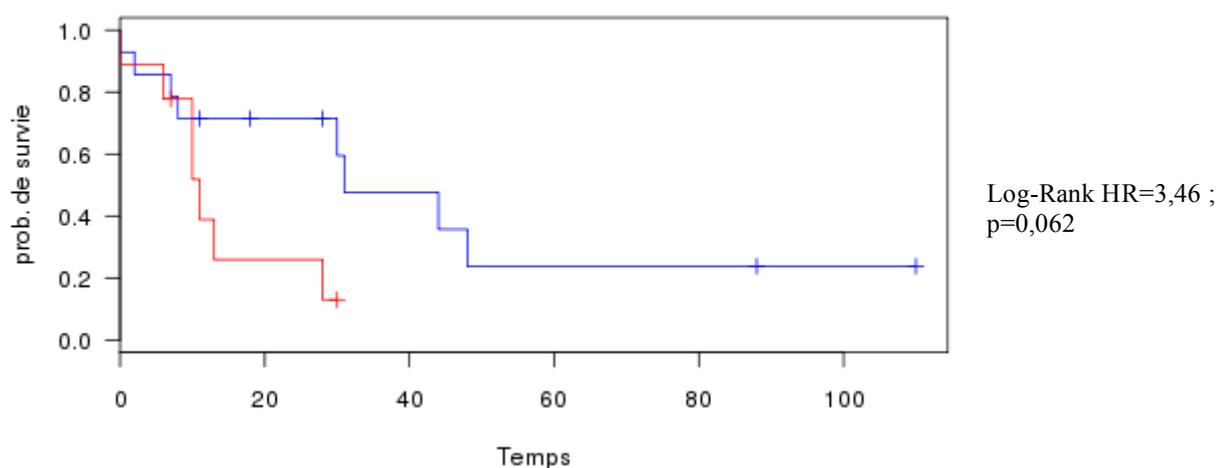
Cependant il n'existait pas de corrélation entre le stade tumoral et la survie globale (HR=0,61 ; p=0,43) ni la survie sans récurrence locorégionale (HR=1,65 ; p=0,20) (Tableau 12). Le stade tumoral était donc corrélé au risque métastatique plutôt qu'au risque de récurrence locorégionale.

6.6 Corrélation entre le statut HER-2/neu et la survie

Il n'existait pas de corrélation entre le statut HER-2/neu et la survie globale (HR=2,03 ; p=0,15).

Il existait une tendance à une corrélation entre la positivité de HER-2/neu et une moindre survie sans événement (HR=3,46 ; p=0,062) (Figure 15 et Tableau 12).

Figure 15 (courbe de survie et tableau d'effectifs) : Probabilité de survie sans événement en fonction du statut HER-2/neu (patients négatifs, représentés sur la courbe bleue, vs. patients positifs, représentés sur la courbe rouge)



Temps (mois)	0	20	40	60	80	100
Patients à risque d'évènement dans le groupe HER-2/neu négatif (courbe bleue)	14	8	5	3	3	2
Patients à risque d'évènement dans le groupe HER-2/neu positif (courbe rouge)	9	3	0	0	0	0

Il n'existait pas de corrélation entre le statut HER-2/neu et la survie sans métastase (HR=1,87 ; p=0,17).

Au total, la positivité de HER-2/neu aurait tendance à entraîner une récurrence globale plus que des métastases.

6.7 Autres facteurs pour lesquels une corrélation avec la survie n'a pas été mise en évidence

Il n'existait pas de corrélation entre le stade T et : la survie globale (HR=0,26 ; p=0,61) ; la survie sans événement (HR=0,96 ; p=0,33) ; la survie sans métastase (HR=1,05 ; p=0,30).

Il n'existait pas de corrélation entre le stade M et la survie globale (HR=0,73 ; p=0,39).

Il n'existait pas de corrélation entre les marges de résection chirurgicales saines vs. les marges tumorales et : la survie globale (HR=0,02 ; p=0,88) ; la survie sans événement (HR=0,49 ; p=0,48) ; la survie sans métastase (HR=0,005 ; p=0,93) (Tableau 12).

Tableau 12 : Valeur pronostique des différents éléments cliniques et histologiques étudiés

Valeur pronostique sur la survie	Résultats		
	Survie globale	Survie sans événement	Survie sans métastase
Stade T	HR=0,26 ; p=0,61	HR=0,96 ; p=0,33	HR=1,05 ; p=0,30
Stade N	HR=1,14 ; p=0,29	<i>HR=2,9 ; p=0,08</i>	<i>HR=3,0 ; p=0,08</i>
Stade M	HR=0,73 ; p=0,39		
Stade tumoral	HR=0,61 ; p=0,43	HR=4,3 ; p=0.038	HR=4,4 ; p=0.036
Marges de résection chirurgicales saines/tumorales	HR=0,02 ; p=0,88	HR=0,49 ; p=0,48	HR=0,005 ; p=0,93
Statut HER-2/neu	HR=2,03 ; p=0,15	<i>HR=3,46 ; p=0,062</i>	HR=1,87 ; p=0,17

Légende : les résultats non significatifs sont en écriture standard, les tendances sont en italique et les résultats significatifs sont en gras.

IV. DISCUSSION

1. Discussion sur les caractéristiques clinico-épidémiologiques et histologiques de notre série

1.1 Une des cohortes récentes les plus importantes de la littérature

La série de CCGS du REFCOR comporte 61 patients. Le compte rendu anatomo-pathologique était disponible pour 57 patients (avec une ou deux lectures des lames effectuées). Il s'agit d'une cohorte importante car la plupart des études sur les CCGS comptent moins de soixante patients^{42-44,49,50,54,93,94,97,100,109,113,119,120} sauf cinq études comportant entre 75 et 228 patients^{45-48,121}. Les deux plus grandes études sont celle de Kawakita et al. en 2016 au sujet d'une cohorte rétrospective multicentrique japonaise de 140 patients¹²¹ et celle de Jayaprakash et al.⁴⁷ en 2014 dont les patients étaient issus de la base de données SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) qui est la base de données sur l'incidence et la survie des cancers la plus exhaustive des Etats-Unis⁴⁷. Dans ces deux études, il n'existait pas d'information sur l'expression des récepteurs aux androgènes ni de HER-2/neu.

1.2 Données clinico-épidémiologiques

Notre cohorte de CCGS comportait 74% d'hommes, ce qui est homogène par rapport aux autres études publiées sur le sujet (selon les études la proportion de sujets masculins variait entre 66 et 84.5%⁴²⁻⁴⁷).

L'âge médian était de 66 ans. De même, dans les études publiées, le CCGS survient le plus souvent dans la sixième décennie (entre 59 et 68 ans selon les études^{42-47,49,50}).

La parotide était le site principal de carcinome canalaire, dans 90% des cas de notre série. Des chiffres identiques sont retrouvés dans la littérature (le siège est parotidien entre 72% et 91% des cas selon les études^{44,46,47,49-52}).

1.3 Données histologiques et d'immunohistochimie

Il existait quatre cas de carcinome canalaire de glande salivaire ex- adénome pléomorphe dans notre série, soit 7% des cas. Dans la littérature, on retrouve dans 20 à 52% des cas de CCGS la preuve histologique de survenue sur adénome pléomorphe préexistant^{46,48-50,53-55}.

Un biais de sélection possible est qu'il existe dans la base de données du REFCOR un groupe spécifique de carcinomes ex-adénomes pléomorphes, dans lesquels ont été probablement classés certains CCGS.

Dans notre série, on notait un cas de CCGS associé à une lésion inhabituelle, constituée de structures kystiques juxtaposées, bordées par un revêtement plus régulier que le CCGS et comportant une assise basale exprimant la p63. Il pourrait s'agir d'une lésion préexistante de cystadénome ou de cystadénocarcinome de bas grade sur laquelle se serait développé le CCGS.

Dans notre cohorte, la recherche de l'expression des récepteurs aux androgènes et de HER-2/neu n'a été effectuée que dans 60% des cas (37/61). Cependant, ces données immunohistologiques sont essentielles pour différentes raisons : elles guident le diagnostic précis devant un carcinome salivaire, dans la mesure où la positivité des récepteurs aux androgènes est un argument majeur en faveur du diagnostic de CCGS. Ces données sont également importantes en ce qui concerne le pronostic et le traitement.

Le statut HER-2/neu était disponible pour 36 de nos patients, dont 23 cas négatifs et 13 cas positifs (soit 36%). L'expression des récepteurs aux androgènes était disponible pour 37 patients, dont 33 cas positifs soit 89% et 4 cas négatifs. Ces données sont homogènes avec celles des autres séries publiées sur les CCGS^{44-46,58,66}.

Butler et al. ont évalué l'intérêt de l'immunohistochimie pour différencier les CCGS des carcinomes mucoépidermoïdes. En effet, la détection de la translocation t (11;19) (fusion MECT1-MAML2) permet de faire le diagnostic de carcinome mucoépidermoïde mais cette technique n'est pas largement disponible. Les auteurs ont confirmé la grande spécificité du récepteur aux androgènes pour les CCGS (sensibilité de 73,3%, spécificité de 100%, VPP de 100%, VPN de 83%). Dans leur étude, la surexpression de HER-2/neu (définie par un score de 3+ en immunohistochimie) était retrouvée dans 8,9% des cas. De plus, la cytokératine CK5/6 et la protéine p63 étaient spécifiques du carcinome mucoépidermoïde. Le panel

immunohistochimique comprenant les récepteurs aux androgènes, HER-2/neu, p63 et CK5/6 était donc utile pour différencier le CCGS du carcinome mucoépidermoïde¹²⁰.

1.4 Données de survie

Les données de suivi étaient disponibles pour 44 des 61 patients de notre cohorte. Dans notre cohorte, la survie globale à 5 ans était de 68,5%. Ce chiffre est identique à celui de l'étude de Yamamoto et al. à propos de 7 cas¹¹¹ mais il est plus élevé que dans la plupart des autres études où la survie globale à 5 ans variait entre 32 et 55%^{50,107-110,112}. Cela pourrait être dû au manque de données de suivi pour un quart de nos patients.

La survie sans récurrence à 5 ans de nos patients était de 25%. Ce chiffre est inférieur au taux de 35% retrouvé dans l'étude danoise de Breinholt et al. (à propos de 34 patients)¹¹² et dans l'étude de Luk et al. (à propos de 23 patients)⁴⁴.

La survie sans métastase à 5 ans de nos patients était de 43%. Cette donnée est concordante avec les résultats retrouvés dans la littérature sur les CCGS. La survie sans métastase à 5 ans était de 48% dans l'étude de Johnston et al. (à propos de 54 cas)⁵⁰. La survie sans métastase à 3 ans était de 46% dans l'étude de Han et al. (à propos de 28 cas)¹¹³.

Nous avons considéré dans notre étude les atteintes de la base du crâne comme des métastases mais elles auraient pu être considérées comme des extensions de contiguïté.

2. Discussion sur le traitement

2.1 Intérêt du curage ganglionnaire cervical

Dans la plupart des cas de notre cohorte, le traitement primaire était une chirurgie d'exérèse tumorale avec curage ganglionnaire cervical associée à une radiothérapie adjuvante.

Seuls 42 des 48 patients traités par chirurgie ont eu un geste ganglionnaire associé à l'exérèse de la tumeur. Les six autres patients avaient un stade ganglionnaire clinique initial cN0 (n=5) ou cN inconnu (n=1). Quatre de ces patients ont eu une radiothérapie post opératoire et deux de ces patients n'ont pas eu de traitement adjuvant. Les données de suivi n'étaient disponibles que pour cinq patients. L'un de ces patients a eu une récurrence loco régionale après 15 mois.

D'autre part, un curage cervical a été effectué chez 17 patients ne présentant pas d'adénopathie clinique ni radiologique. Parmi ces patients, 7 curages (41%) étaient positifs. Ces données soulignent le fait que le curage ganglionnaire cervical homolatéral devrait être systématique lors de la chirurgie d'exérèse des CCGS.

2.2 Intérêt de la radiothérapie adjuvante et évaluation de la chimiothérapie concomitante de la radiothérapie adjuvante

La radiothérapie adjuvante est aussi une étape essentielle du traitement. Kim et al.¹⁰⁷ ont étudié les résultats cliniques et les facteurs pronostiques d'une cohorte de 35 patients présentant un CCGS traités par radiothérapie post-opératoire. Malgré la présence d'adénopathies régionales dans 74% des cas au diagnostic, le taux de récurrence locorégionale était de 25.7%. Ce chiffre est plus faible que les taux de 45 à 66% rapportés dans les autres études^{42,49,52,55,60,67,105,106}. De plus, toutes les récurrences ganglionnaires étaient au niveau cervical homolatéral non traité par curage ou controlatéral. Kim et al. suggèrent qu'un traitement agressif avec un curage cervical associé à l'exérèse tumorale suivis par une radiothérapie adjuvante conduisent à un bon contrôle loco régional, mais aussi à un taux plus faible de métastases à distance (37.8%)¹⁰⁷. Plusieurs autres études ont suggéré que la radiothérapie retardait la récurrence dans les CCGS^{110,112}. Cependant les bénéfices de la radiothérapie adjuvante sur la survie dans ces tumeurs font toujours l'objet d'une discussion^{112,113} et nécessitent des études complémentaires.

Il n'existe pas à ce jour d'essai contrôlé randomisé comparant la radiothérapie seule à la radio-chimiothérapie concomitante dans le traitement adjuvant des CCGS. Mifsud et al., dans une étude rétrospective de 17 patients atteints de CCGS, ont conclu que l'intensification thérapeutique par ajout de chimiothérapie à la radiothérapie adjuvante n'améliorait pas les résultats en analyse de survie univariée¹²². Gilbert et al., dans une étude rétrospective sur 20 ans de 75 cas de CCGS, n'ont pas observé de différence ni sur la survie globale, ni sur la survie sans évènement, entre les patients traités par radiothérapie adjuvante vs. ceux traités par radio-chimiothérapie adjuvante. Cependant, les différents traitements n'étaient pas standardisés⁴⁸.

L'essai SANTAL (essai NCT02998385 sur ClinicalTrials.gov¹¹⁸) est une étude randomisée de phase III ayant pour objectif de comparer la radiothérapie adjuvante à la radio-chimiothérapie adjuvante dans les carcinomes de glandes salivaires et les tumeurs nasales. Cette étude, qui a

débuté en novembre 2016, pourrait permettre de déterminer si l'addition de la chimiothérapie à la radiothérapie adjuvante affecte la survie globale et la survie sans évènement dans les CCGS.

2.3 Intérêt de l'hormonothérapie et des thérapies ciblées

Des thérapies par blocage androgénique et/ou trastuzumab ont été administrées à neuf des patients de notre cohorte présentant des métastases et/ou une récurrence, et ayant respectivement une expression tumorale des RA et/ou de HER-2/neu. Les traitements par déprivation androgénique ont permis des stabilités de 6 à 18 mois pour trois patients (dont l'un avait aussi du trastuzumab), des réponses partielles de 20 et 24 mois pour deux patients et une réponse complète pour un patient. Le traitement par trastuzumab et paclitaxel a permis une réponse partielle de 12 mois chez un patient ainsi qu'une réponse partielle de 11 mois chez un autre patient (lequel a bénéficié d'un ajout d'évérolimus en raison d'une nouvelle progression, ce qui a permis une stabilité de 15 mois).

Au total, les résultats des traitements systémiques semblaient encourageants dans notre cohorte. Cependant, ils n'ont pas permis de réponses spectaculaires, suggérant que d'autres associations de traitements doivent être évaluées.

2.3.1 Les anti-androgènes

Par analogie au traitement des cancers du sein RA+ et de la prostate aux stades métastatiques, les anti-androgènes ont fait l'objet de plusieurs essais cliniques pour des patients ayant un CCGS de glande salivaire RA+ métastatique et/ou en rechute.

Des traitements par bicalutamide ± agonistes de la LHRH ont été conduits chez des patients présentant des CCGS. Il s'agissait de petites séries de 1 à 10 patients^{111,123-125}.

- Jaspers et al. (2011) ont étudié 10 cas de CCGS RA+ traités par bicalutamide avec un bénéfice clinique de 50% (pour 5 des patients) avec une durée médiane de survie sans progression de 12 mois¹²³.
- Soper et al. (2013) ont étudié le cas d'un patient de 87 ans présentant un CCGS cT4aN0M0 RA+ et refusant la chirurgie. Un traitement par thérapie de déprivation androgénique (bicalutamide puis leuproréline) associé à la

radiothérapie externe a permis une bonne évolution avec une absence de récurrence de la maladie à 24 mois¹²⁴.

- Yamamoto et al. (2014) ont étudié le cas d'un patient de 66 ans présentant un CCGS RA+ cT4aN0M0 traité initialement par chirurgie et radiothérapie adjuvante. Une récurrence à distance est survenue 7 mois après la chirurgie, avec des métastases pulmonaires. Un traitement de déprivation androgénique par bicalutamide durant 14 mois a permis une réponse partielle avec diminution de plus de 30% des lésions pulmonaires. En ce qui concerne la tolérance du traitement, le patient a présenté une gynécomastie¹¹¹.
- Locati et al. (2016) ont étudié 17 patients présentant un carcinome de glande salivaire métastatique ou en rechute exprimant les récepteurs aux androgènes, dont 8 cas de CCGS. Les patients étaient traités par déprivation androgénique (bicalutamide ou triptoréline). Le taux de réponse global était de 64.7% (IC 95% : 38.3%-85.8%). Pour les CCGS, la durée de meilleure réponse (calculée entre la date de la première évaluation radiologique après le début du traitement jusqu'au premier constat de progression) était entre 6 et 39 mois. Il n'y avait pas d'association entre la réponse à la thérapie anti-androgénique et l'expression de l'EGFR, ni de HER-2/neu, ni de HER-3, ni les mutations de PIK3CA, ni les délétions de PTEN¹²⁵.

En conclusion de ces études avec de petits effectifs de patients, le bicalutamide, éventuellement associé aux agonistes de la LHRH, a permis des réponses partielles ou une prolongation de la survie sans progression. Nous avons également obtenu des résultats encourageants pour nos six patients ayant reçu des anti-androgènes. Des études randomisées sont nécessaires afin de confirmer l'intérêt de la thérapie de déprivation androgénique chez les patients atteints de CCGS métastatiques et/ou en rechute.

L'essai EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 1206 est une étude de phase II randomisée dont le but est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie (par cisplatine + doxorubicine ou par carboplatine + paclitaxel) par rapport au traitement par suppression androgénique (par triptoréline + bicalutamide) chez les patients présentant un cancer des glandes salivaires exprimant le récepteur aux androgènes, récidivant

et/ou métastatique. Cette étude a débuté en juin 2014 et la clôture prévue est en décembre 2017 (essai NCT01969578 sur ClinicalTrials.gov¹¹⁸).

2.3.2 Les traitements anti-HER2

Par analogie au traitement du cancer du sein métastatique HER-2/neu +, le trastuzumab (HERCEPTINE), un anti-HER2, a fait l'objet d'études chez des patients ayant un carcinome de glande salivaire HER-2/neu+ métastatique et/ou en rechute.

Haddad et al.(2003) ont effectué une étude de phase II évaluant le trastuzumab en monothérapie chez des patients présentant des tumeurs de glandes salivaires avancées et surexprimant HER-2/neu (2+ ou 3+ en immunohistochimie). L'étude a été précocement arrêtée car les résultats cliniques étaient pauvres et que peu de patients présentaient une surexpression de HER-2/neu. Quatorze patients ont été inclus (aucun cas de CCGS précisé) dont le temps médian de progression était de 4,2 mois¹²⁶.

D'autres études plus récentes ont évalué un traitement par anti-HER2 chez les patients présentant un CCGS métastatique et/ou en rechute. Le trastuzumab était administré seul ou associé à d'autres traitements systémiques comme des chimiothérapies conventionnelles, au bevacizumab (un anticorps monoclonal anti-VEGF) ou au lapatinib (un inhibiteur de tyrosine kinase dirigé contre HER-2/neu). Le résumé de ces études est présenté dans le tableau 13.

Tableau 13 : Revue de la littérature sur les études évaluant le trastuzumab chez les patients présentant un carcinome canalaire de glande salivaire métastatique et/ou en rechute

Etude	Nombre de patients	Traitements	Réponses obtenues
Notre cohorte	5	Trastuzumab + paclitaxel	-Réponse partielle de 12 mois, n=1 -Echec n=1
		Trastuzumab +paclitaxel puis ajout d'évérolimus	-Réponse partielle de 11mois puis introduction d'évérolimus permettant une stabilité de 15 mois, n=1
		Trastuzumab + anti-androgènes	-Stabilité de 6 mois, n=1
		Autres séquences de traitements systémiques comprenant du trastuzumab	-Echec n=1
Nabili et al.(2007) ⁷⁷	3	Trastuzumab + paclitaxel + carboplatine	- décès après 20 mois, n=1 - disparition des métastases + absence de récurrence à 36 mois, n=1 - absence de récurrence à 19 mois, n=1
Prat et al.(2008) ¹²⁷	1	Trastuzumab, + paclitaxel + carboplatine 6 cures puis trastuzumab en maintenance	Absence de progression à 14 mois
Kaidar-Person et al.(2012) ¹²⁸	1	Trastuzumab + paclitaxel + carboplatine 6 cures	Réponse complète 1 mois après la fin du traitement
Lee et al.(2013) ¹²⁹	1	Trastuzumab	Réponse complète à 18 mois
Limaye et al.(2013) ¹³⁰	13	Trastuzumab + paclitaxel + carboplatine	Meilleure survie Et réponse thérapeutique plus longue
Krishnamurthy et al. (2013) ¹³¹	1	Trastuzumab + docétaxel 5 cures Puis trastuzumab en maintenance	Réponse partielle de 9 mois
Falchook et al.(2014) ¹³²	1	Trastuzumab + bevacizumab + lapatinib	Absence de progression de 25 mois

Les résultats semblaient donc encourageants mais ces études comportaient peu de patients (entre 1 et 13 patients)^{77,127-132}.

Dans notre cohorte, le trastuzumab a permis d'obtenir des résultats satisfaisants chez trois des cinq patients qui en ont bénéficié.

Des essais contrôlés randomisés sont donc nécessaires pour confirmer le bénéfice du trastuzumab dans les CCGS métastatiques et/ou en rechute.

2.3.3 Les inhibiteurs de PI3K

Les mutations de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR sont retrouvées dans 19 à 54% des cas dans les études sur les CCGS^{94,98,99}. Or l'activation de cette voie de signalisation entraîne la croissance, la prolifération, la survie, la différenciation et le métabolisme cellulaires. Son activation incontrôlée est donc pro-oncogénique. Dans la littérature, des thérapies ciblées par inhibiteurs de PI3K/AKT/mTOR ont été évaluées pour des CCGS récidivants et/ou métastatiques qui présentaient une altération génomique sur cette voie.

- Dans la cohorte de 27 patients de Nardi et al. (2012), 5 patients (soit 19%) avaient, lors de l'étude génétique de l'échantillon tumoral, une mutation activatrice du domaine kinase ou hélicase de PIK3CA, et des caractéristiques tumorales évoquant une maladie plus agressive. Trois patients présentant une mutation activatrice de PIK3CA sont entrés dans des essais thérapeutiques incluant des inhibiteurs de PI3K, de mTOR ou de MEK. Le premier avait une tumeur mutée pour PIK3CA E545K, et a bénéficié de plusieurs séquences de traitements par inhibiteurs de PI3K. Il a eu une réponse partielle de 8,7 mois. Le second avait une tumeur mutée PIK3CA H1047R, et sa réponse à un traitement par inhibiteur de mTOR était moins bonne, avec une progression tumorale détectée jusqu'à 8 semaines après le début du traitement. Enfin le troisième patient avait à peine débuté un traitement par inhibiteurs de PI3K au moment de la publication, sans données de suivi possibles⁹⁴.
- Dans l'étude de Piha-Paul et al.(2011), deux patients présentant un CCGS avec des métastases cutanées ont rapidement répondu à un traitement basé sur un inhibiteur de mTOR, le temsirolimus. Un patient avait une aberration documentée sur la voie de signalisation PI3kinase/AKT/mTOR qui était une perte de PTEN. Pour l'autre patient, il n'y avait pas de mutation retrouvée mais cela était peut-être dû au fait que seuls les exons 9 et 20 du gène PIK3CA étaient étudiés⁷⁴.

Les résultats des inhibiteurs de PI3K semblaient donc prometteurs dans ces deux petites séries de patients.

Par ailleurs, Chiosea et al. ont décrit l'existence de mutations chevauchantes dans les CCGS. Dans les études effectuées dans le cancer du sein, une moindre efficacité des anti-HER2 est attendue quand l'amplification de HER-2/neu est associée à des mutations de PIK3CA ou de HRAS ou à une perte de PTEN. L'amplification de HER-2/neu isolée serait donc insuffisante pour la stratification théranostique des CCGS. En cas de mutations chevauchantes, il faudrait envisager un traitement combiné par anti-HER2 et inhibiteurs de PI3K ou par inhibiteurs de PI3K et de MEK⁹⁷.

2.3.4 Le pazopanib, un inhibiteur de tyrosine kinase du VEGFR, du PDGFR et de KIT

L'essai PACSA est une étude de phase II évaluant l'efficacité du pazopanib chez des patients ayant un carcinome des glandes salivaires en rechute et/ou métastatique¹¹⁷. L'objectif primaire était d'évaluer la survie sans progression à 6 mois. Au sein d'une cohorte de 63 patients, deux présentaient un CCGS. Deux événements indésirables graves (accident vasculaire cérébral et hépatite) et un décès (par infection) parmi les 63 patients étaient potentiellement liés au pazopanib. Ce traitement semblait prometteur, avec un taux de survie sans progression à 6 mois de plus de 40% pour les carcinomes adénoïdes kystiques et pour les autres carcinomes. Cependant parmi les 63 patients présentant un carcinome salivaire métastatique et/ou en rechute évalués, deux patients seulement avaient un sous-type canalaire.

2.3.5 Le cabozantinib, un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant RET

Dans l'étude de Wang et al., deux patients présentant des translocations de NCOA4-RET ont bénéficié de thérapies ciblées contre RET. Le premier patient, âgé de 68 ans, présentait un carcinome canalaire de glande parotide, exprimant les récepteurs aux androgènes, et de stade IV (T4aN2cM1). Il avait progressé sous radio-chimiothérapie concomitante puis sous une combinaison de chimiothérapie, d'une double déprivation androgénique, de cetuximab et d'évérolimus. La biopsie d'une lésion de paroi thoracique a mis en évidence une fusion *NCOA4-RET* fusion. Le patient a reçu du cabozantinib, un inhibiteur de tyrosine kinase notamment dirigé contre RET. Ce traitement a permis une amélioration franche de ses lésions de paroi thoracique et de ses adénopathies médiastinales après 10 semaines environ. Le second patient était âgé de 79 ans et avait aussi un carcinome canalaire de glande parotide, exprimant les récepteurs aux androgènes, et de stade IVA (T2 N2b M inconnu). Il a été traité

initialement par chirurgie puis par radiothérapie et double déprivation androgénique. Après ce traitement, il a présenté une rechute cervicale. Une biopsie ganglionnaire cervicale a permis de mettre en évidence la fusion NCOA4-RET. Un traitement par cabozantinib a entraîné une amélioration clinique⁹⁸.

En conclusion, il paraît intéressant d'évaluer ces différents traitements systémiques dans des essais contrôlés randomisés, notamment l'association du trastuzumab et des anti-androgènes en cas d'expression des HER-2/neu et des RA chez les patients atteints de CCGS métastatiques et/ou en rechute.

2.4 Evaluation de l'immunothérapie

Des interactions entre les lymphocytes T et la cellule tumorale entraînent l'activation des lymphocytes T et la mort de la cellule tumorale (apoptose). Dans un grand nombre de sous types tumoraux, dont les carcinomes épidermoïdes des VADS, les cellules tumorales surexpriment le ligand PD-L1, qui inhibe les lymphocytes T via PD-1 ce qui empêche la destruction de la cellule tumorale par le système immunitaire. Il s'agit d'un échappement au système immunitaire. Le blocage de PD-L1 permet de réactiver l'immunité anti-tumorale.

L'efficacité de l'immunothérapie (par les anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PDL-1) a été démontrée dans plusieurs types de tumeurs malignes, incluant les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures. Dans un essai de phase III, Ferris et al. ont comparé le nivolumab (un anticorps monoclonal anti-PD-1) par rapport à une monothérapie (par cetuximab, methotrexate ou docétaxel) chez des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et réfractaire aux sels de platine. Ce traitement a permis un allongement de la survie globale par rapport aux traitements standards (HR 0.70; $p=0.01$) avec une meilleure tolérance¹³³. Un essai de phase II évaluant le pembrolizumab (un autre anticorps monoclonal anti-PD-1) chez des patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS réfractaires aux sels de platine et au cetuximab, a montré un taux de réponse globale de 16% et une bonne tolérance. Il existait des longs répondeurs chez des patients traités plus de 6 mois¹³⁴.

Dans notre série, deux patients ont été traités par pembrolizumab dans le cadre de l'étude MK 3475-158. Il s'agit d'une étude de phase II en ouvert, portant sur le pembrolizumab versus un traitement de choix de l'investigateur, docetaxel, paclitaxel ou irinotecan (essai

NCT02628067 sur ClinicalTrials.gov¹¹⁸). Le pembrolizumab n'a pas montré d'efficacité chez ces deux patients.

A ce jour, plusieurs essais contrôlés randomisés évaluant l'immunothérapie dans des groupes de tumeurs incluant les CCGS sont prévus ou en cours.

L'essai Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD1 Blockade in Rare Tumors est une étude de phase II évaluant le nivolumab et l'ipilimumab (un anti-CTLA-4) dans les cancers rares à des stades avancés. Il inclut des carcinomes des glandes salivaires principales (essai NCT02834013 sur ClinicalTrials.gov¹¹⁸). Cet essai a débuté en janvier 2017.

L'essai Secured Access to Nivolumab for Adult Patients With Selected Rare Cancer Types (AcSé) (essai NCT03012581 sur ClinicalTrials.gov¹¹⁸) est une étude de phase II non randomisée en ouvert et multicentrique ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie dans cinq cohortes de patients (parmi lesquels des néoplasies de la tête et du cou), ayant des tumeurs rares localement avancées et non résecables ou métastatiques, résistantes ou réfractaires à la thérapie standard, ou pour lesquelles il n'existe pas de thérapie standard ou qui n'est pas considérée comme appropriée, ou pour lesquelles il n'existe pas d'autres options thérapeutiques. Cet essai a débuté en février 2017.

L'étude NISCAHN (Unicancer) est aussi une étude de phase II non randomisée en ouvert et multicentrique évaluant le Nivolumab en monothérapie pour les carcinomes de glandes salivaires métastatiques et/ou en rechute (essai NCT03132038 sur ClinicalTrials.gov¹¹⁸). Cet essai a débuté en mars 2017.

En conclusion, l'immunothérapie pourrait être, sous réserve du résultat des essais en cours, une des armes thérapeutiques des CCGS métastatiques et/ou en rechute.

3. Discussion sur les facteurs pronostiques

Les CCGS ont un pronostic défavorable. Ce sont des tumeurs très agressives, fréquemment associées à un envahissement périneural, une invasion lymphovasculaire et des embolies intracanalaires importants. Il existe une tendance aux métastases ganglionnaires précoces et aux métastases à distance (poumons, os)⁶.

3.1 Les facteurs pronostiques retrouvés dans notre étude

Nous avons étudié les facteurs pronostics de survie globale, de survie sans maladie et de survie sans métastases dans notre cohorte de 61 cas de CCGS. Le stade tumoral 3-4 était statistiquement associé à une réduction de la survie sans maladie et de la survie sans métastases (respectivement $HR=4,3$; $p=0,038$ and $HR=4,4$; $p=0,036$). Breinholt et al. ont retrouvé la même corrélation¹¹².

Dans notre cohorte, il existait une tendance à une association entre la présence d'adénopathies cervicales au diagnostic et la réduction de la survie sans maladie et de la survie sans métastases (respectivement $HR=2,9$; $p=0,088$ et $HR=3,0$; $p=0,085$). Une association entre la survie et la présence d'adénopathies cervicales dans les CCGS a été décrite dans différentes études : la présence d'adénopathies était respectivement associée à une réduction de la survie globale^{46,48,50,110}, à une réduction de la survie spécifique^{110,113}, à une réduction de la survie sans maladie¹¹³, à une réduction de la survie sans progression¹¹⁰ et à une réduction de la survie sans métastases à distance^{110,113}. Nous avons probablement manqué de puissance statistique pour obtenir les mêmes conclusions.

Nous avons aussi décrit la tendance à une association entre la positivité de HER-2/neu et la réduction de la survie sans maladie ($HR=3,46$; $p=0,06$). Dans une étude à propos de 50 CCGS, Jaehne et al. ont montré que l'expression de HER-2/neu était statistiquement corrélée à une récurrence locale précoce, à des métastases à distance et à des taux de survie moindres⁴². Dans trois autres études à propos de respectivement 32, 28 et 75 patients, aucune association entre la positivité de HER-2/neu et la survie n'a été retrouvée^{43,48,113}. Ainsi, d'autres études avec un plus grand nombre de patients, pour prévenir le manque de puissance statistique, sont nécessaires pour confirmer si la positivité de HER-2/neu est bien un facteur pronostic.

3.2 Les autres facteurs pronostiques décrits dans la littérature

Dans la littérature, d'autres facteurs pronostiques pour les CCGS ont également été étudiés.

3.2.1 Les facteurs pronostiques épidémiologiques

Kim et al. ont retrouvé une corrélation entre le genre masculin et une diminution de la survie

sans maladie ($p=0.018$), ainsi qu'une diminution du contrôle locorégional ($p=0.011$)¹⁰⁷. Jayaprakash et al. ont montré qu'un âge inférieur à 50 ans était un facteur pronostic de meilleure survie sans maladie ($p=0,01$)⁴⁷.

3.2.2 Les facteurs pronostiques histologiques

Une composante intracanalalaire $>90\%$ et une invasion minimale $< 8\text{mm}$ étaient associées à un meilleur pronostic dans l'étude de Delgado et al.⁵⁵.

La taille tumorale $\leq 3\text{cm}$ et le grade tumoral bien ou modérément différencié vs. peu différencié ou indifférencié étaient prédictifs d'une meilleure survie spécifique (respectivement $p=0,006$ et $p=0,02$)⁴⁷.

L'invasion périneurale était associée une réduction du contrôle local à 5 ans¹⁰⁹, à une réduction de la survie globale ($p=0,005$)¹⁰⁷ et à une réduction de la survie sans maladie ($p=0.016$) et de la survie sans métastases ($p=0,012$)¹¹³.

L'invasion lymphovasculaire était corrélée au contrôle local à 5 ans¹⁰⁹ ainsi qu'à une réduction de la survie globale ($p=0,015$), de la survie spécifique ($p=0,005$) et de la survie sans récurrence ($p=0,001$)¹¹².

La présence de marges chirurgicales positives était associée à un moindre pronostic dans deux études de respectivement 59 patients ($p=0,006$ pour la survie globale)⁴⁵ et 75 patients ($p=0,004$ pour la survie globale et $p=0,016$ pour la survie spécifique)¹¹², ce qui n'a pas été retrouvé dans notre cohorte de 61 patients. Cela pourrait être expliqué par un manque de puissance statistique dans notre étude, cette donnée n'étant disponible que pour 35 patients .

3.2.3 Les facteurs pronostiques hématologiques, immunohistochimiques et de biologie moléculaire

Il existe une controverse quant à la valeur pronostique de l'EGFR dans les CCGS. En effet, la positivité de l'EGFR était un facteur de bon pronostic dans l'étude de Masubuchi et al.⁴³ mais n'était pas pronostic dans l'étude de Han et al.¹¹³. Dans l'étude de Nishijima et al., le sous type de carcinome ex-adénome pléomorphe le plus agressif était celui qui était positif pour HER-2/neu et EGFR en CISH⁵³. Enfin dans l'étude de Williams et al., la polysomie du chromosome 7 sur lequel se situe de gène EGFR était détectée dans 25% des CCGS et corrélée avec une réduction de la survie à 3 ans ($p=0.015$)⁴⁶.

Dans l'étude de Jaehne et al., la positivité de p53 était de mauvais pronostic pour la récurrence

locale précoce, les métastases à distance et le taux de survie⁴².

Dans l'étude de Williams et al., la perte d'expression du récepteur bêta aux estrogènes augmentait la récurrence locale et régionale (respectivement $p=0.05$ et $p=0.002$)⁴⁵.

Dans l'étude de Piao et al., une expression élevée d'USP22 était un facteur pronostique indépendant de survie globale ($p < 0.001$) et de survie sans maladie ($p < 0.001$) en analyse multi variée. Pour rappel, USP22 fait partie d'une signature de mort liée au cancer de 11 gènes, ayant une tendance à la dissémination métastatique. De plus, USP22 fonctionne comme une sous-unité enzymatique du complexe de cofacteur transcriptionnel humain Spt-Ada-Gcn5-Acetyl transférase (hSAGA), qui régule de nombreux processus cellulaires par la coordination de multiples modifications des histones post-traductionnelles. Enfin, c'est un régulateur de p21, elle-même un régulateur clé du cycle cellulaire. La déplétion en USP22 entraîne un arrêt des cellules tumorales en phase G1¹¹⁹.

Enfin, Kawakita et al. ont étudié l'impact des marqueurs hématologiques inflammatoires dans les CCGS. Ils ont montré que le score pronostic de Glasgow modifié (ou mGPS, qui prend en compte la CRP selon qu'elle est $\leq 10\text{mg/l}$ ou $> 10\text{mg/l}$ et l'albuminémie en cas de $\text{CRP} > 10\text{mg/l}$), la CRP et le ratio polynucléaires neutrophiles/lymphocytes étaient associés au pronostic. En analyse multivariée ajustée sur les autres facteurs cliniques généraux, un score élevé mGPS (≥ 1) était de moindre pronostic pour la survie globale ($p=0,024$) et pour la survie sans progression ($p=0,021$). De même un taux élevé de CRP était de moindre pronostic pour la survie globale ($p=0,022$) et pour la survie sans progression ($p=0,007$). Un rapport élevé neutrophiles/lymphocytes (≥ 2.5) était aussi corrélé une moins bonne survie globale ($p=0.032$)¹²¹.

Au total, la recherche de facteurs pronostics pour les CCGS a fait l'objet de plusieurs études. Les principaux facteurs pronostics retrouvés dans la littérature et dans notre étude étaient le stade tumoral, la présence d'adénopathies cervicales, l'invasion périneurale et lymphovasculaire et l'atteinte des marges d'exérèse chirurgicale.

V. CONCLUSION

Les caractéristiques clinico-épidémiologiques de notre cohorte de patients présentant un carcinome canalaire de glande salivaire étaient comparables à celles qui sont décrites dans la littérature : il s'agit de tumeurs ayant une prédominance masculine, survenant principalement dans la sixième décennie et dont le siège le plus fréquent est la glande parotide.

Le pronostic des carcinomes canauxaires de glandes salivaires est sombre. Dans notre cohorte, la survie globale à 5 ans était de 68,5%, la survie sans évènement à 5 ans était de 25%, la survie sans métastases à 5 ans était de 43%.

La recherche des récepteurs aux androgènes et de HER-2/neu devrait être systématique en cas de suspicion de carcinome canalaire de glande salivaire. En effet les données immunohistologiques guident un diagnostic histologique difficile et ont un impact diagnostic et thérapeutique.

Le facteur pronostic principal de notre série était le stade tumoral. Il existait une influence probable du statut ganglionnaire sur la survie sans évènement et sur la survie sans métastases avec des tests proches de la significativité. De plus, il existait une tendance à une association entre la positivité de HER-2/neu et une diminution de la survie sans évènement.

Lors de la prise en charge chirurgicale, un curage ganglionnaire cervical homolatéral doit être systématique en complément de l'exérèse tumorale, du fait du caractère lymphophile de ces tumeurs. La radiothérapie adjuvante retarde la récurrence de ces tumeurs agressives. Cependant, ses effets sur la survie nécessitent plus d'investigations. Par ailleurs, les bénéfices de la radiochimiothérapie adjuvante doivent faire l'objet d'études prospectives randomisées.

Des thérapies par déprivation androgénique et/ou trastuzumab ont été administrées à neuf des patients de notre cohorte présentant des métastases et/ou une récurrence, et ayant respectivement une expression tumorale des RA et/ou de HER-2/neu. Ils ont permis des stabilités de 6 à 18 mois pour trois patients, réponses partielles de 11 à 24 mois pour quatre patients et une réponse complète pour un patient.

Des essais contrôlés randomisés sont nécessaires afin d'évaluer l'hormonothérapie et les thérapies ciblées, notamment l'association du trastuzumab et des anti-androgènes, chez les

patients atteints de carcinome canalaire de glande salivaire métastatiques et/ou en rechute. De plus, l'immunothérapie pourrait être, sous réserve du résultat des essais en cours, une des armes thérapeutiques des carcinomes canauxaires de glandes salivaires métastatiques et/ou en rechute.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Uro-Coste, E. 2009 update in salivary gland tumoral pathology. *Ann. Pathol.* 29, 274–285 (2009).
2. Bonfils, P., Chevallier, J-M. Anatomie ORL 3ème édition (Lavoisier), pages 138–147 (2011).
3. Vander Poorten, V. et al. Recent trends in the management of minor salivary gland carcinoma. *Head Neck* 36, 444–455 (2014).
4. Marsot-Dupuch, K. et al. Imagerie des glandes salivaires. EMC Radiologie et imagerie médicale : Abdominale-Digestive (2003).
5. El-Naggar, A. K., Chan, J. K. C., Grandis, J. R., Takata, T. & Slootweg, P. J. WHO Classification of Head and Neck Tumours. Fourth edition. IARC WHO Classification of Tumours, No 9 (2017).
6. Ellis, G. L. & Auclair, P. L. Tumor of salivary glands. Armed Forces Institute of Pathology (1996).
7. Spitz, M. R., Fueger, J. J., Goepfert, H. & Newell, G. R. Salivary gland cancer. A case-control investigation of risk factors. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 116, 1163–1166 (1990).
8. Spitz, M. R. & Batsakis, J. G. Major salivary gland carcinoma. Descriptive epidemiology and survival of 498 patients. *Arch. Otolaryngol. Chic. Ill* 1960 110, 45–49 (1984).
9. Rapport Les cancers en France, les données INCa (2015).
10. Fitzpatrick, P. J. & Theriault, C. Malignant salivary gland tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12, 1743–1747 (1986).
11. REFCOR. Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares, G4 - Tumeurs malignes primitives des glandes salivaires, Argumentaire (2008).
12. Lee, Y. Y. P., Wong, K. T., King, A. D. & Ahuja, A. T. Imaging of salivary gland tumours. *Eur. J. Radiol.* 66, 419–436 (2008).
13. de Ru, J. A. et al. Do magnetic resonance imaging and ultrasound add anything to the preoperative workup of parotid gland tumors? *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 65, 945–952 (2007).
14. Dumitriu, D., Ducea, S., Botar-Jid, C., Baciut, M. & Baciut, G. Real-time sonoelastography of major salivary gland tumors. *AJR Am. J. Roentgenol.* 197, W924-930 (2011).

15. Heaton, C. M. et al. Pleomorphic adenoma of the major salivary glands: diagnostic utility of FNAB and MRI. *The Laryngoscope* 123, 3056–3060 (2013).
16. Aversa, S., Ondolo, C., Bollito, E., Fadda, G. & Conticello, S. Preoperative cytology in the management of parotid neoplasms. *Am. J. Otolaryngol.* 27, 96–100 (2006).
17. Sergi, B., Contucci, A. M., Corina, L. & Paludetti, G. Value of fine-needle aspiration cytology of parotid gland masses. *The Laryngoscope* 114, 789 (2004).
18. Inohara, H. et al. The role of fine-needle aspiration cytology and magnetic resonance imaging in the management of parotid mass lesions. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 128, 1152–1158 (2008).
19. Weber, A. L. Imaging of the salivary glands. *Curr. Opin. Radiol.* 4, 117–122 (1992).
20. Espinoza, S. & Halimi, P. Interpretation pearls for MR imaging of parotid gland tumor. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 130, 30–35 (2013).
21. Yabuuchi, H. et al. Salivary gland tumors: diagnostic value of gadolinium-enhanced dynamic MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 226, 345–354 (2003).
22. Yabuuchi, H. et al. Parotid gland tumors: can addition of diffusion-weighted MR imaging to dynamic contrast-enhanced MR imaging improve diagnostic accuracy in characterization? *Radiology* 249, 909–916 (2008).
23. Batsakis, J. G., Luna, M. A. & el-Naggar, A. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: III. Adenoid cystic carcinomas. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 99, 1007–1009 (1990).
24. Sobin, L.H., Gospodarowicz, M.K. & Wittekind, C. UICC TNM Classification of malignant tumors 7th edition, pages 22–62, (2009).
25. Collège français d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale. Réussir les Epreuves Classantes Nationales ORL, éditions Masson, pages 124–131 (2009).
26. Hosokawa, Y. et al. Role of radiotherapy for mucoepidermoid carcinoma of salivary gland. *Oral Oncol.* 35, 105–111 (1999).
27. Spiro, R. H. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg.* 8, 177–184 (1986).
28. Renehan, A. G., Gleave, E. N., Slevin, N. J. & McGurk, M. Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. *Br. J. Cancer* 80, 1296–1300 (1999).
29. Lopes, M. A., Santos, G. C. & Kowalski, L. P. Multivariate survival analysis of 128 cases of oral cavity minor salivary gland carcinomas. *Head Neck* 20, 699–706 (1998).
30. Bensadoun, R.-J., Dassonville, O. & Rousmans, S. Standards, Options et

Recommandations 2008 pour la prise en charge thérapeutique du patient atteint d'une tumeur maligne des glandes salivaires (lymphomes, sarcomes et mélanomes exclus). (2008).

31. Nordgård, S., Franzén, G., Boysen, M. & Halvorsen, T. B. Ki-67 as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma assessed with the monoclonal antibody MIB1 in paraffin sections. *The Laryngoscope* 107, 531–536 (1997).
32. Franchi, A. et al. Reduced E-cadherin expression correlates with unfavorable prognosis in adenoid cystic carcinoma of salivary glands of the oral cavity. *Am. J. Clin. Pathol.* 111, 43–50 (1999).
33. Xie, X., Nordgård, S., Halvorsen, T. B., Franzen, G. & Boysen, M. Prognostic significance of nucleolar organizer regions in adenoid cystic carcinomas of the head and neck. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 123, 615–620 (1997).
34. Kärjä, V. J., Syrjänen, K. J., Kurvinen, A. K. & Syrjänen, S. M. Expression and mutations of p53 in salivary gland tumours. *J. Oral Pathol. Med. Off. Publ. Int. Assoc. Oral Pathol. Am. Acad. Oral Pathol.* 26, 217–223 (1997).
35. Suzuki, M., Ichimiya, I., Matsushita, F. & Mogi, G. Histological features and prognosis of patients with mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. *J. Laryngol. Otol.* 112, 944–947 (1998).
36. Behboudi, A. et al. Molecular classification of mucoepidermoid carcinomas—prognostic significance of the MECT1-MAML2 fusion oncogene. *Genes. Chromosomes Cancer* 45, 470–481 (2006).
37. Liu, T. et al. Abnormal expression of Rb pathway-related proteins in salivary gland acinic cell carcinoma. *Hum. Pathol.* 36, 962–970 (2005).
38. Kleinsasser, O., Klein, H. J. & Hübner, G. Salivary duct carcinoma. A group of salivary gland tumors analogous to mammary duct carcinoma. *Arch. Für Klin. Exp. Ohren-Nasen- Kehlkopfheilkd.* 192, 100–105 (1968).
39. Seifert, G., Sobin, L.H. & Thackray, A.C. World Health Organization histological typing of salivary gland tumours, 2nd ed. London, UK: Springer-Verlag; 1991 page 113. (1991).
40. Seifert, G., Brocheriou, C., Cardesa, A. & Eveson, J. W. WHO International Histological Classification of Tumours. Tentative Histological Classification of Salivary Gland Tumours. *Pathol. Res. Pract.* 186, 555–581 (1990).
41. Gal, R., Strauss, M., Zohar, Y. & Kessler, E. Salivary duct carcinoma of the parotid gland. Cytologic and histopathologic study. *Acta Cytol.* 29, 454–456 (1985).
42. Jaehne, M. et al. Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma: a

report of 50 cases. *Cancer* 103, 2526–2533 (2005).

43. Masubuchi, T. et al. Clinicopathological significance of androgen receptor, HER2, Ki-67 and EGFR expressions in salivary duct carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.* 20, 35–44 (2015).
44. Luk, P. P. et al. Salivary duct carcinoma: Clinicopathologic features, morphologic spectrum, and somatic mutations. *Head Neck* (2015). doi:10.1002/hed.24332
45. Williams, M. D. et al. Differential expression of hormonal and growth factor receptors in salivary duct carcinomas: biologic significance and potential role in therapeutic stratification of patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 31, 1645–1652 (2007).
46. Williams, L. et al. Salivary duct carcinoma: the predominance of apocrine morphology, prevalence of histologic variants, and androgen receptor expression. *Am. J. Surg. Pathol.* 39, 705–713 (2015).
47. Jayaprakash, V. et al. Survival rates and prognostic factors for infiltrating salivary duct carcinoma: Analysis of 228 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Head Neck* 36, 694–701 (2014).
48. Gilbert, M. R. et al. A 20-Year Review of 75 Cases of Salivary Duct Carcinoma. *JAMA Otolaryngol.-- Head Neck Surg.* 142, 489–495 (2016).
49. Lewis, J. E., McKinney, B. C., Weiland, L. H., Ferreiro, J. A. & Olsen, K. D. Salivary duct carcinoma. Clinicopathologic and immunohistochemical review of 26 cases. *Cancer* 77, 223–230 (1996).
50. Johnston, M. L. et al. Salivary duct carcinoma: Treatment, outcomes, and patterns of failure. *Head Neck* (2015). doi:10.1002/hed.24107
51. Borovec, J. et al. Histopathological case report of high grade salivary duct carcinoma. *Folia Histochem. Cytobiol. Pol. Acad. Sci. Pol. Histochem. Cytochem. Soc.* 53, 342–345 (2015).
52. Guzzo, M., Di Palma, S., Grandi, C. & Molinari, R. Salivary duct carcinoma: clinical characteristics and treatment strategies. *Head Neck* 19, 126–133 (1997).
53. Nishijima, T. et al. Dual gain of HER2 and EGFR gene copy numbers impacts the prognosis of carcinoma ex pleomorphic adenoma. *Hum. Pathol.* 46, 1730–1743 (2015).
54. Bahrami, A., Perez-Ordóñez, B., Dalton, J. D. & Weinreb, I. An analysis of PLAG1 and HMGA2 rearrangements in salivary duct carcinoma and examination of the role of precursor lesions. *Histopathology* 63, 250–262 (2013).
55. Delgado, R., Vuitch, F. & Albores-Saavedra, J. Salivary duct carcinoma. *Cancer* 72, 1503–1512 (1993).
56. Barnes, L., Eveson, J. W., Reichart, P., & Sidransky, D. World Health Organization

classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press (2005).

57. Cerilli, L. A. et al. Analysis of chromosome 9p21 deletion and p16 gene mutation in salivary gland carcinomas. *Hum. Pathol.* 30, 1242–1246 (1999).
58. Nasser, S. M., Faquin, W. C. & Dayal, Y. Expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in salivary gland tumors. Frequent expression of androgen receptor in a subset of malignant salivary gland tumors. *Am. J. Clin. Pathol.* 119, 801–806 (2003).
59. Fenesan, D. I. et al. Ultrasound and CT imaging features in a patient with salivary duct carcinoma of the parotid gland: a case report with literature review. *Med. Ultrason.* 17, 119–122 (2015).
60. Hosal, A. S., Fan, C., Barnes, L. & Myers, E. N. Salivary duct carcinoma. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 129, 720–725 (2003).
61. Weon, Y. C. et al. Salivary duct carcinomas: clinical and CT and MR imaging features in 20 patients. *Neuroradiology* 54, 631–640 (2012).
62. Motoori, K. et al. MR imaging of salivary duct carcinoma. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 26, 1201–1206 (2005).
63. Huh, K.-H., Heo, M.-S., Lee, S.-S. & Choi, S.-C. Three new cases of salivary duct carcinoma in the palate: a radiologic investigation and review of the literature. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 95, 752–760 (2003).
64. Kashiwagi, N. et al. Salivary duct carcinoma of the parotid gland: clinical and MR features in six patients. *Br. J. Radiol.* 82, 800–804 (2009).
65. Ellis, G. L. & Auclair, P. Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Salivary Glands (the Armed Forces Institute Of Pathology, Washington D.C) (1996).
66. Simpson, R. H. W. Salivary duct carcinoma: new developments-morphological variants including pure in situ high grade lesions; proposed molecular classification. *Head Neck Pathol.* 7 Suppl 1, S48-58 (2013).
67. Brandwein, M. S., Jagirdar, J., Patil, J., Biller, H. & Kaneko, M. Salivary duct carcinoma (cribriform salivary carcinoma of excretory ducts). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Cancer* 65, 2307–2314 (1990).
68. Terasaki, M. et al. A mucin-rich variant of salivary duct carcinoma with a prominent mucinous component, a tumor that mimics mucinous adenocarcinoma. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 116, e210-214 (2013).
69. Kusafuka, K. et al. Salivary duct carcinoma with rhabdoid features: report of 2 cases

- with immunohistochemical and ultrastructural analyses. *Head Neck* 36, E28-35 (2014).
70. Kadowaki, S. et al. Complete Response to Trastuzumab-Based Chemotherapy in a Patient with Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Positive Metastatic Salivary Duct Carcinoma ex Pleomorphic Adenoma. *Case Rep. Oncol.* 6, 450–455 (2013).
 71. Chan, J. K. C., Cheuk, W. Tumors of the salivary glands. *Diagnostic histopathology of tumors: Volume 1.* Fletcher CDM, Saunders: Elsevier. Pages 270–377 (2013).
 72. Hashimoto, K. et al. HER-2/neu gene amplification in carcinoma ex pleomorphic adenoma in relation to progression and prognosis: a chromogenic in-situ hybridization study. *Histopathology* 60, E131-142 (2012).
 73. Weiler, C. et al. Carcinoma ex pleomorphic adenoma with special reference to the prognostic significance of histological progression: a clinicopathological investigation of 41 cases. *Histopathology* 59, 741–750 (2011).
 74. Piha-Paul, S. A., Cohen, P. R. & Kurzrock, R. Salivary duct carcinoma: targeting the phosphatidylinositol 3-kinase pathway by blocking mammalian target of rapamycin with temsirolimus. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 29, e727-730 (2011).
 75. Wolff, A. C. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 138, 241–256 (2014).
 76. Cornolti, G. et al. Amplification and overexpression of HER2/neu gene and HER2/neu protein in salivary duct carcinoma of the parotid gland. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 133, 1031–1036 (2007).
 77. Nabili, V., Tan, J. W., Bhuta, S., Sercarz, J. A. & Head, C. S. Salivary duct carcinoma: a clinical and histologic review with implications for trastuzumab therapy. *Head Neck* 29, 907–912 (2007).
 78. Williams, M. D. et al. Genetic and expression analysis of HER-2 and EGFR genes in salivary duct carcinoma: empirical and therapeutic significance. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 16, 2266–2274 (2010).
 79. Simpson, R. H. W., Desai, S. & Di Palma, S. Salivary duct carcinoma in situ of the parotid gland. *Histopathology* 53, 416–425 (2008).
 80. Dagrada, G. P., Negri, T., Tamborini, E., Pierotti, M. A. & Pilotti, S. Expression of HER-2/neu gene and protein in salivary duct carcinomas of parotid gland as revealed by fluorescence in-situ hybridization and immunohistochemistry. *Histopathology* 44, 301–302 (2004).
 81. Skálová, A. et al. Expression of HER-2/neu gene and protein in salivary duct

carcinomas of parotid gland as revealed by fluorescence in-situ hybridization and immunohistochemistry. *Histopathology* 42, 348–356 (2003).

82. Chivukula, M., Bhargava, R., Brufsky, A., Surti, U. & Dabbs, D. J. Clinical importance of HER2 immunohistologic heterogeneous expression in core-needle biopsies vs resection specimens for equivocal (immunohistochemical score 2+) cases. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* 21, 363–368 (2008).

83. Mitsui, F. et al. Non-incident coamplification of Myc and ERBB2, and Myc and EGFR, in gastric adenocarcinomas. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* 20, 622–631 (2007).

84. Gordon, M. A. et al. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 24, 1754–1761 (2013).

85. Hofmann, M. et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 52, 797–805 (2008).

86. Kimura, M. et al. A proposal for diagnostically meaningful criteria to classify increased epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 gene copy numbers in gastric carcinoma, based on correlation of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemical measurements. *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* 445, 255–262 (2004).

87. Takehana, T. et al. Expression of epidermal growth factor receptor in gastric carcinomas. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 1, 438–445 (2003).

88. Takehana, T. et al. Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and enzyme-linked immunosorbent assay. *Int. J. Cancer* 98, 833–837 (2002).

89. Lemoine, N. R. et al. Amplification and overexpression of the EGF receptor and c-erbB-2 proto-oncogenes in human stomach cancer. *Br. J. Cancer* 64, 79–83 (1991).

90. Kondo, Y. et al. Intratumoral heterogeneity of HER2 protein and amplification of HER2 gene in salivary duct carcinoma. *Pathol. Int.* 64, 453–459 (2014).

91. Johnson, C. J., Barry, M. B., Vasef, M. A. & Deyoung, B. R. Her-2/neu expression in salivary duct carcinoma: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. AIMM* 16, 54–58 (2008).

92. Hashimoto, K. et al. S100P expression in ductal type of carcinoma ex pleomorphic adenoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 35, 346–355 (2011).

93. Griffith, C. C., Seethala, R. R., Luvison, A., Miller, M. & Chiosea, S. I. PIK3CA

mutations and PTEN loss in salivary duct carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 37, 1201–1207 (2013).

94. Nardi, V. et al. Detection of novel actionable genetic changes in salivary duct carcinoma helps direct patient treatment. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 19, 480–490 (2013).

95. Pécuchet, N., Legras, A., Laurent-Puig, P. & Blons, H. Lung cancer molecular testing, what role for Next Generation Sequencing and circulating tumor DNA. *Ann. Pathol.* 36, 80–93 (2016).

96. Grünewald, I. et al. MDM2 and CDK4 amplifications are rare events in salivary duct carcinomas. *Oncotarget* (2016). doi:10.18632/oncotarget.12127

97. Chiosea, S. I. et al. Molecular characterization of apocrine salivary duct carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 39, 744–752 (2015).

98. Wang, K. et al. Profiling of 149 salivary duct carcinomas, carcinoma ex pleomorphic adenomas, and adenocarcinomas, not otherwise specified reveals actionable genomic alterations. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* (2016). doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2568

99. Dalin, M. G. et al. Comprehensive Molecular Characterization of Salivary Duct Carcinoma Reveals Actionable Targets and Similarity to Apocrine Breast Cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 22, 4623–4633 (2016).

100. Di Palma, S. et al. Salivary duct carcinomas can be classified into luminal androgen receptor-positive, HER2 and basal-like phenotypes. *Histopathology* 61, 629–643 (2012).

101. Goldhirsch, A. et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 22, 1736–1747 (2011).

102. Shinomiya, H., Otsuki, N., Yamashita, D. & Nibu, K.-I. Patterns of lymph node metastasis of parotid cancer. *Auris. Nasus. Larynx* 43, 446–450 (2016).

103. Afzelius, L. E., Cameron, W. R. & Svensson, C. Salivary duct carcinoma—a clinicopathologic study of 12 cases. *Head Neck Surg.* 9, 151–156 (1987).

104. Kumar, R. V. et al. Salivary duct carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 54, 193–198 (1993).

105. Barnes, L. et al. Salivary duct carcinoma. Part I. A clinicopathologic evaluation and DNA image analysis of 13 cases with review of the literature. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 78, 64–73 (1994).

106. Grenko, R. T., Gemryd, P., Tylor, M., Lundqvist, P. G. & Boeryd, B. Salivary duct carcinoma. *Histopathology* 26, 261–266 (1995).

107. Kim, J. Y. et al. Treatment results of post-operative radiotherapy in patients with salivary duct carcinoma of the major salivary glands. *Br. J. Radiol.* 85, e947-952 (2012).
108. Salovaara, E. et al. Management and outcome of salivary duct carcinoma in major salivary glands. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.* 270, 281–285 (2013).
109. Shinoto, M. et al. Postoperative radiotherapy in patients with salivary duct carcinoma: clinical outcomes and prognostic factors. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 54, 925–930 (2013).
110. Roh, J.-L. et al. Prognostic factors and oncologic outcomes of 56 salivary duct carcinoma patients in a single institution: high rate of systemic failure warrants targeted therapy. *Oral Oncol.* 50, e64-66 (2014).
111. Yamamoto, N., Minami, S. & Fujii, M. Clinicopathologic study of salivary duct carcinoma and the efficacy of androgen deprivation therapy. *Am. J. Otolaryngol.* 35, 731–735 (2014).
112. Breinholt, H. et al. Salivary duct carcinoma: a Danish national study. *J. Oral Pathol. Med. Off. Publ. Int. Assoc. Oral Pathol. Am. Acad. Oral Pathol.* 45, 664–671 (2016).
113. Han, M. W. et al. Prognostic factors and outcome analysis of salivary duct carcinoma. *Auris. Nasus. Larynx* 42, 472–477 (2015).
114. Orpha.net Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. Last accessed May 2017. www.orpha.net.
115. R development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing 2007. <http://www.R-project.org> (2010).
116. WHO report on the global tobacco epidemic, Raising taxes on tobacco (2015).
117. Guigay, J. et al. PACSA: Phase II study of pazopanib in patients with progressive recurrent or metastatic (R/M) salivary gland carcinoma (SGC). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 6086).
118. ClinicalTrials.gov. Last accessed May 2017. <https://clinicaltrials.gov>.
119. Piao, S. et al. Increased expression of USP22 is associated with disease progression and patient prognosis of salivary duct carcinoma. *Oral Oncol.* 49, 796–801 (2013).
120. Butler, R. T., Spector, M. E., Thomas, D., McDaniel, A. S. & McHugh, J. B. An immunohistochemical panel for reliable differentiation of salivary duct carcinoma and mucoepidermoid carcinoma. *Head Neck Pathol.* 8, 133–140 (2014).
121. Kawakita, D. et al. Impact of hematological inflammatory markers on clinical outcome in patients with salivary duct carcinoma: a multi-institutional study in Japan.

Oncotarget (2016). doi:10.18632/oncotarget.13565

122. Mifsud, M. et al. Salivary Duct Carcinoma of the Parotid: Outcomes with a Contemporary Multidisciplinary Treatment Approach. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 154, 1041–1046 (2016).

123. Jaspers, H. C. J. et al. Androgen receptor-positive salivary duct carcinoma: a disease entity with promising new treatment options. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 29, e473-476 (2011).

124. Soper, M. S., Iganej, S. & Thompson, L. D. R. Definitive treatment of androgen receptor-positive salivary duct carcinoma with androgen deprivation therapy and external beam radiotherapy. *Head Neck* 36, E4-7 (2014).

125. Locati, L. D. et al. Clinical activity of androgen deprivation therapy in patients with metastatic/relapsed androgen receptor-positive salivary gland cancers. *Head Neck* 38, 724–731 (2016).

126. Haddad, R. et al. Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas. A phase II study. *Oral Oncol.* 39, 724–727 (2003).

127. Prat, A. et al. Successful treatment of pulmonary metastatic salivary ductal carcinoma with trastuzumab-based therapy. *Head Neck* 30, 680–683 (2008).

128. Kaidar-Person, O., Billan, S. & Kuten, A. Targeted therapy with trastuzumab for advanced salivary ductal carcinoma: case report and literature review. *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* 29, 704–706 (2012).

129. Lee, J. S., Kwon, O. J., Park, J. J. & Seo, J. H. Salivary duct carcinoma of the parotid gland: is adjuvant HER-2-targeted therapy required? *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 72, 1023–1031 (2014).

130. Limaye, S. A. et al. Trastuzumab for the treatment of salivary duct carcinoma. *The Oncologist* 18, 294–300 (2013).

131. Krishnamurthy, J. et al. Salivary duct carcinoma responding to trastuzumab-based therapy: case report and review of the literature. *Head Neck* 35, E372-375 (2013).

132. Falchook, G. S., Lippman, S. M., Bastida, C. C. & Kurzrock, R. Human epidermal receptor 2-amplified salivary duct carcinoma: regression with dual human epidermal receptor 2 inhibition and anti-vascular endothelial growth factor combination treatment. *Head Neck* 36, E25-27 (2014).

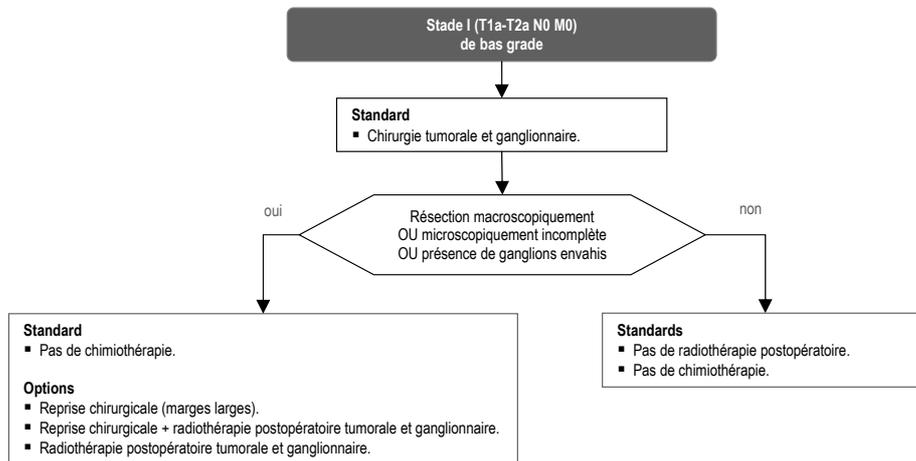
133. Ferris, R. L. et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N. Engl. J. Med.* 375, 1856–1867 (2016).

134. Bauml, J. et al. Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and

Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 35, 1542–1549 (2017).

VII. DOCUMENTS ANNEXES

Annexe 1 : Prise en charge thérapeutique du patient atteint d'une tumeur des glandes salivaires de stade I (T1a-T2a N0 M0) de bas grade³⁰.

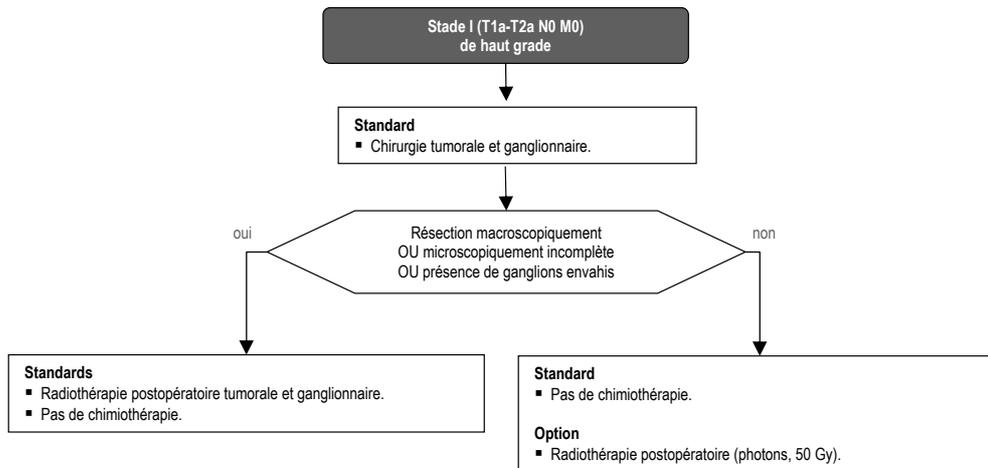


Modalités des thérapeutiques

Exérèse chirurgicale tumorale	
Standards	<ul style="list-style-type: none"> Exérèse chirurgicale complète si tumeur localisée aux GSP. Exérèse chirurgicale élargie si tumeur localisée aux GSA.
Curage ganglionnaire	
Standard	<ul style="list-style-type: none"> Prophylactique modifié de type 3 et sélectif (groupes I, II, III) et bilatéral si lésions médianes.
Radiothérapie postopératoire tumorale et ganglionnaire *	
Standard	<ul style="list-style-type: none"> Unilatérale sauf si lésions médianes ou bilatérales.
Standards de dose	<ul style="list-style-type: none"> Sur le site tumoral : dose totale équivalente de 65 Gy si exérèse incomplète. Sur les aires ganglionnaires : dose totale équivalente de 55 à 65 Gy si pN+.
Options:	<ul style="list-style-type: none"> Hadronthérapie (ions carbone ou neutrons) si réalisable en cas de reliquat tumoral macroscopique. Photonthérapie de haute énergie : RC3D (photons ou électrons + photons) ou RCMI.

* La neutronthérapie n'est plus disponible en France depuis la fermeture récente de l'Unité de Neutronthérapie d'Orléans mais l'émergence de nouvelles techniques telles que la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D) ou la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), permet d'apporter d'autres options de même que les projets français d'hadronthérapie.

Annexe 2 : Prise en charge thérapeutique du patient atteint d'une tumeur des glandes salivaires de stade I (T1a-T2a N0 M0) de haut grade³⁰.



Modalités des thérapeutiques

Exérèse chirurgicale tumorale

Standards

- Exérèse chirurgicale complète si tumeur localisée aux GSP.
- Exérèse chirurgicale élargie si tumeur localisée aux GSA.
- Exérèse chirurgicale complète (avec exérèse totale ou subtotale de l'organe concerné) et extracapsulaire si existence d'une capsule ou d'une pseudo-capsule.

Option

- Chirurgie élargie mutilante si tumeur étendue au nerf facial.

Curage ganglionnaire

Standard

- Prophylactique modifié de type 3 et sélectif (groupes I, II, III) et bilatéral si lésions médianes.

Radiothérapie postopératoire tumorale et ganglionnaire *

Standard

- Unilatérale sauf si lésions médianes ou bilatérales.

Standards de dose

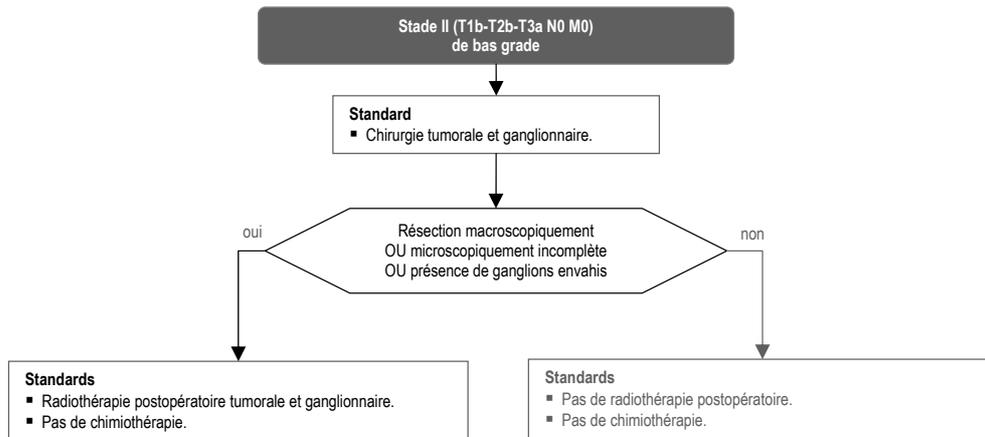
- Sur le site tumoral : dose totale équivalente de 65 Gy si exérèse incomplète.
- Sur les aires ganglionnaires : dose totale équivalente de 55 à 65 Gy si pN+.

Options

- Hadronthérapie (ions carbone ou neutrons) si réalisable en cas de reliquat tumoral macroscopique.
- Photonothérapie de haute énergie : RC3D (photons ou électrons + photons) ou RCMI.

* La neutronthérapie n'est plus disponible en France depuis la fermeture récente de l'Unité de Neutronthérapie d'Orléans mais l'émergence de nouvelles techniques telles que la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D) ou la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), permet d'apporter d'autres options de même que les projets français d'hadronthérapie.

Annexe 3 : Prise en charge thérapeutique du patient atteint d'une tumeur des glandes salivaires de stade II (T1b-T2b-T3a N0 M0) de bas grade³⁰.



Modalités des thérapeutiques

Exérèse chirurgicale tumorale

- Standards**
- Exérèse chirurgicale complète si tumeur localisée aux GSP.
 - Exérèse chirurgicale élargie si tumeur localisée aux GSA.
- Option**
- Chirurgie élargie mutilante si tumeur étendue aux éléments nobles (nerf VII, fosse infra temporale, mandibule, base du crâne).

Curage ganglionnaire

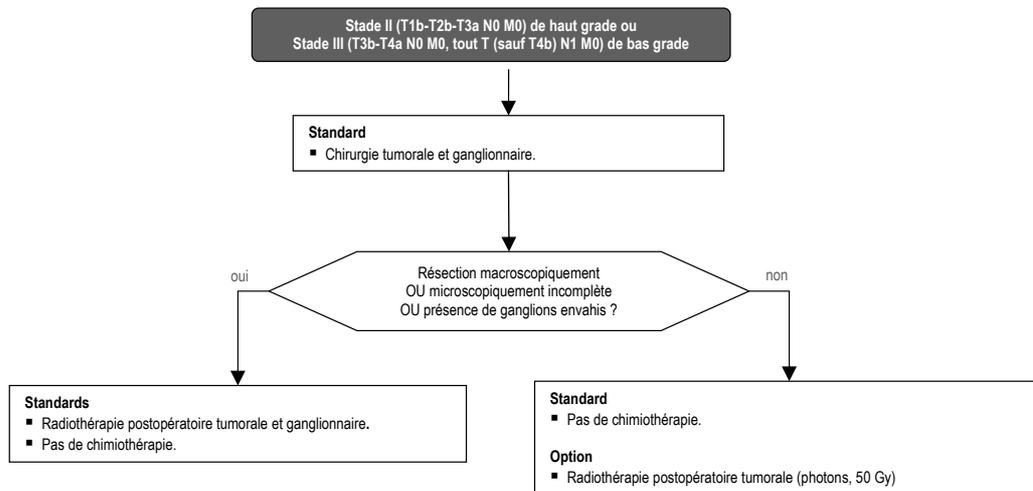
- Standard**
- Prophylactique modifié de type 3 et sélectif (groupes I, II, III) et bilatéral si lésions médianes.

Radiothérapie postopératoire tumorale et ganglionnaire *

- Standard**
- Unilatérale sauf si lésions médianes ou bilatérales.
- Standards de dose**
- Sur le site tumoral : dose totale équivalente de 65 Gy si exérèse incomplète.
 - Sur les aires ganglionnaires : dose totale équivalente de 50 Gy.
- Options**
- Hadronthérapie (ions carbone ou neutrons) si réalisable en cas de reliquat tumoral macroscopique.
 - Photonothérapie de haute énergie : RC3D (photons ou électrons + photons) ou RCMI.

* La neutronthérapie n'est plus disponible en France depuis la fermeture récente de l'Unité de Neutronthérapie d'Orléans mais l'émergence de nouvelles techniques telles que la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D) ou la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), permet d'apporter d'autres options de même que les projets français d'hadronthérapie.

Annexe 4 : Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'une tumeur des glandes salivaires de stade II (T1b-T2b-T3a N0 M0) de haut grade ou de stade III (T3b-T4a N0 M0, tout T (sauf T4b) N1 M0) de bas grade³⁰.



Modalités des thérapeutiques

Exérèse chirurgicale tumorale

- Standards**
- Exérèse chirurgicale complète si tumeur localisée aux GSP.
 - Exérèse chirurgicale élargie si tumeur localisée aux GSA.
- Option**
- Chirurgie élargie mutilante si tumeur étendue aux éléments nobles (nerf VII, fosse infra temporale, mandibule, base du crâne).

Curage ganglionnaire

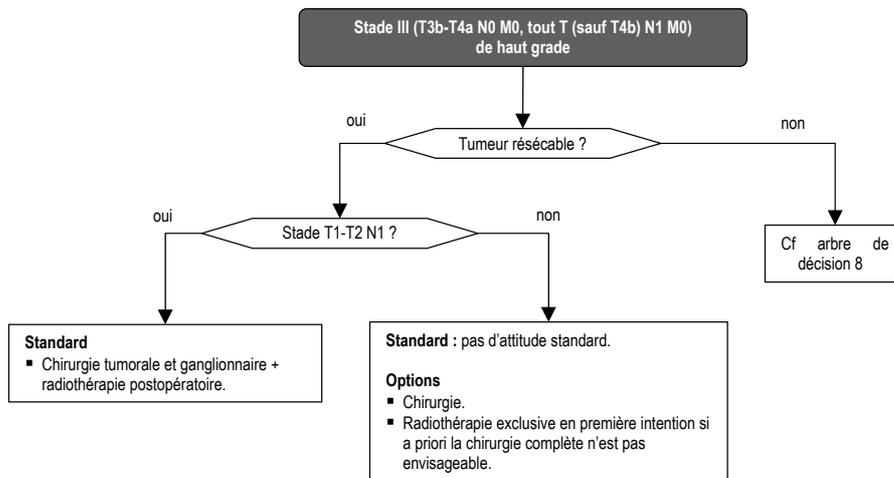
- Standards**
- Si lésion N0 : curage prophylactique modifié de type 3 et sélectif (groupes I, II, III) et bilatéral si lésions médianes.
 - Si lésion autre que N0 : curage complet (groupes I, II, III, IV et V) et bilatéral si lésions médianes et si signe de rupture capsulaire ganglionnaire alors curage traditionnel de ce côté.

Radiothérapie postopératoire tumorale ou ganglionnaire *

- Standard**
- Unilatérale sauf si lésions médianes ou bilatérales.
- Standards de dose**
- Sur le site tumoral : dose totale équivalente de 65 Gy si exérèse incomplète.
 - Sur les aires ganglionnaires : dose totale équivalente de 50 Gy.
- Options**
- Hadronthérapie (ions carbone ou neutrons) si réalisable en cas de reliquat tumoral macroscopique.
 - Photonothérapie de haute énergie : RC3D (photons ou électrons + photons) ou RCMI.

*La neutronthérapie n'est plus disponible en France depuis la fermeture récente de l'Unité de Neutronthérapie d'Orléans mais l'émergence de nouvelles techniques telles que la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D) ou la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), permet d'apporter d'autres options de même que les projets français d'hadronthérapie.

Annexe 5 : Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer des glandes salivaires de stade III (T3b-T4a N0 M0, tout T (sauf T4b) N1 M0) de haut grade³⁰.



Modalités des thérapeutiques

Exérèse chirurgicale tumorale

Standard

- Exérèse chirurgicale complète.

Option

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

Curage ganglionnaire

Standards

- Si lésion N0 : curage prophylactique modifié de type 3 et sélectif (groupes I, II, III) et bilatéral si lésions médianes.
- Si lésion autre que N0 : curage complet (groupes I, II, III, IV et V) et bilatéral si lésions médianes et si signe de rupture capsulaire ganglionnaire alors curage traditionnel de ce côté.

Radiothérapie postopératoire *

Standard

- Unilatérale sauf si lésions médianes ou bilatérales.

Standards de dose

- Sur le site tumoral : dose totale équivalente de 65 Gy si exérèse incomplète.
- Sur les aires ganglionnaires : dose totale équivalente de 50 Gy.

Options

- Hadronthérapie (ions carbone ou neutrons) si réalisable en cas de reliquat tumoral macroscopique.
- Photonothérapie de haute énergie : RC3D (photons ou électrons + photons) ou RCMI.

Radiothérapie exclusive *

Standards de dose

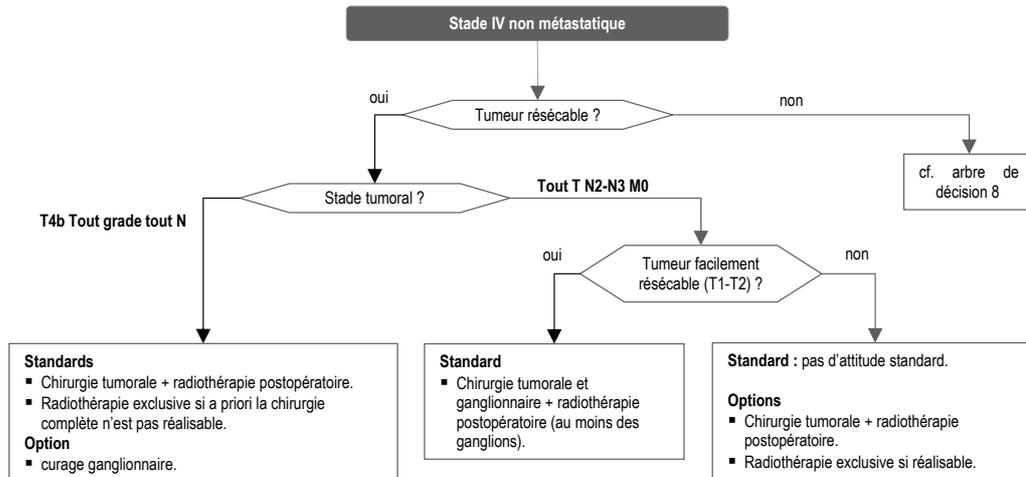
- Sur le site tumoral : dose totale équivalente d'au moins 65 Gy.
- Sur les aires ganglionnaires : dose totale équivalente de 50 Gy.

Options

- Hadronthérapie (ions carbone ou neutrons) si réalisable en cas de reliquat tumoral macroscopique (option préférentielle).
- Photonothérapie de haute énergie : RC3D (photons ou électrons + photons) ou RCMI.

*La neutronthérapie n'est plus disponible en France depuis la fermeture récente de l'Unité de Neutronthérapie d'Orléans mais l'émergence de nouvelles techniques telles que la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D) ou la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), permet d'apporter d'autres options de même que les projets français d'hadronthérapie.

Annexe 6 : Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'une tumeur des glandes salivaires de stade IV non métastatique³⁰.



Modalités des thérapeutiques

Exérèse chirurgicale tumorale

Standards : pas d'attitude standard.

Option

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

Exérèse chirurgicale tumorale

Standard

- Chirurgie élargie mutilante.

Curage ganglionnaire

Standards

- Si lésion N0 : curage prophylactique modifié de type 3 et sélectif (groupes I, II, III) et bilatéral si lésions médianes.
- Si lésion autre que N0 : curage complet (groupes I, II, III, IV et V) et bilatéral si lésions médianes et si signe de rupture capsulaire ganglionnaire alors curage traditionnel de ce côté.

Radiothérapie postopératoire tumorale et ganglionnaire *

Standard

- Unilatérale sauf si lésions médianes ou bilatérales.

Standards de dose

- Sur le site tumoral : dose totale équivalente de 65 Gy si exérèse incomplète.
- Sur les aires ganglionnaires : dose totale équivalente de 50 Gy.

Options

- Hadronthérapie (ions carbone ou neutrons) si réalisable en cas de reliquat tumoral macroscopique.
- Photonthérapie de haute énergie : RC3D (photons ou électrons + photons) ou RCMI.

Radiothérapie exclusive *

Standards de dose

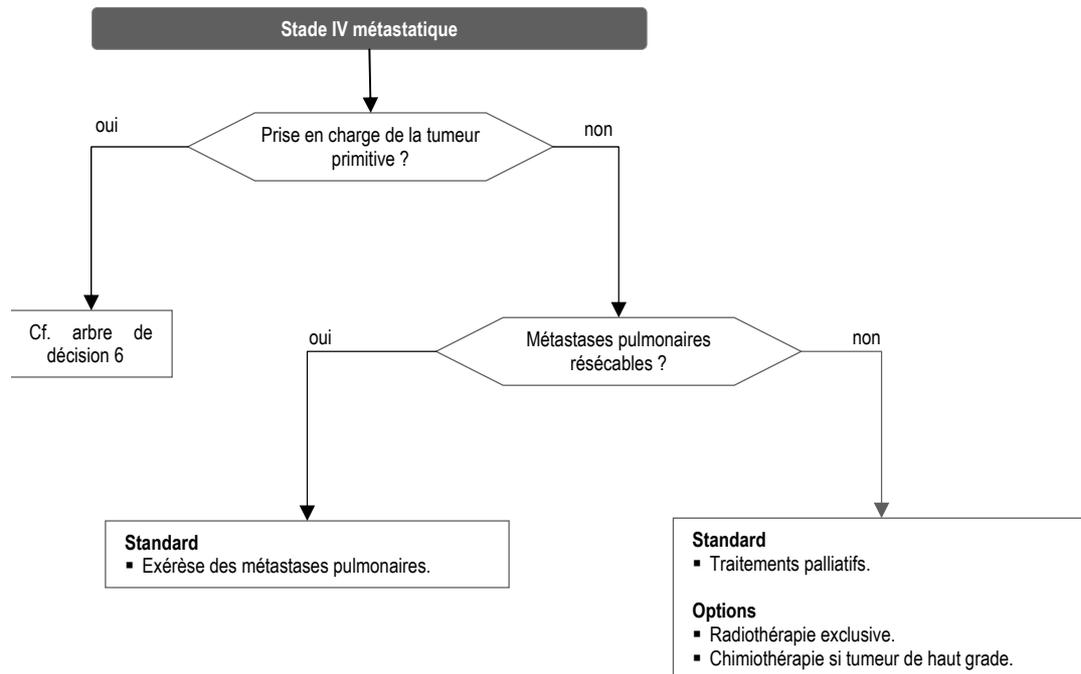
- Sur le site tumoral : dose totale équivalente d'au moins 65 Gy.
- Sur les aires ganglionnaires : dose totale équivalente de 50 Gy.

Options

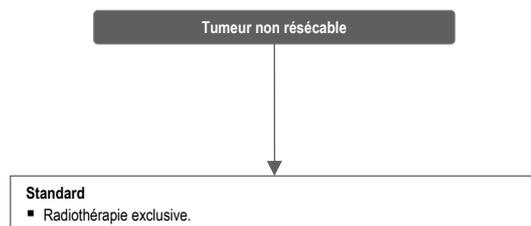
- Hadronthérapie (ions carbone ou neutrons) si réalisable en cas de reliquat tumoral macroscopique (option préférée).
- Photonthérapie de haute énergie : RC3D (photons ou électrons + photons) ou RCMI.

• La neutronthérapie n'est plus disponible en France depuis la fermeture récente de l'Unité de Neutronthérapie d'Orléans mais l'émergence de nouvelles techniques telles que la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D) ou la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), permet d'apporter d'autres options de même que les projets français d'hadronthérapie.

Annexe 7 : Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'une tumeur des glandes salivaires de stade IV métastatique³⁰.



Annexe 8 : Prise en charge thérapeutique du patient atteint d'une tumeur des glandes salivaires non résecable³⁰.

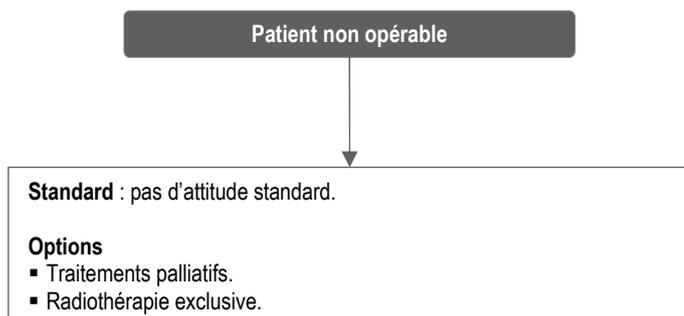


Modalités des thérapeutiques

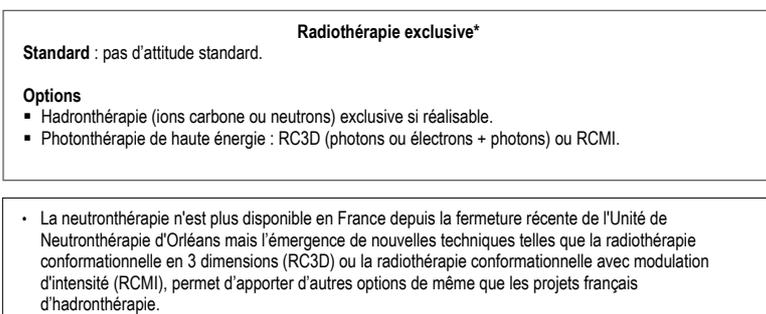
	Radiothérapie exclusive*
Standards de dose	<ul style="list-style-type: none">▪ Sur le site tumoral : dose totale équivalente d'au moins 65 Gy.▪ Sur les aires ganglionnaires : dose totale équivalente de 50 Gy.
Options	<ul style="list-style-type: none">▪ Hadronthérapie (ions carbone ou neutrons) (option préférentielle).▪ Photonothérapie de haute énergie : RC3D (photons ou électrons + photons) ou RCMi.

• La neutronthérapie n'est plus disponible en France depuis la fermeture récente de l'Unité de Neutronthérapie d'Orléans mais l'émergence de nouvelles techniques telles que la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D) ou la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), permet d'apporter d'autres options de même que les projets français d'hadronthérapie.

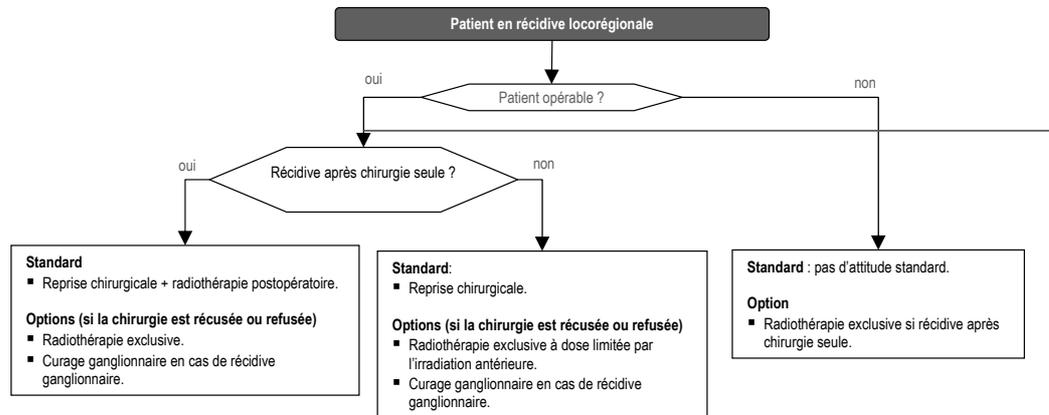
Annexe 9 : Prise en charge thérapeutique du patient non opérable atteint d'une tumeur des glandes salivaires³⁰.



Modalités des thérapeutiques



Annexe 10 : Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'une tumeur des glandes salivaires en récurrence locorégionale³⁰.



Modalités des thérapeutiques

Reprise chirurgicale

Standard

- Chirurgie étendue aux structures nobles.

Curage ganglionnaire

Standards

- Si lésion N0 : curage prophylactique modifié de type 3, sélectif (groupes I, II, III), et bilatéral si lésions médianes ou bilatérales.
- Si lésion autre que N0 : curage complet (groupes I, II, III, IV et V), et bilatéral si lésions médianes ou bilatérales.
- Si signes de rupture capsulaire ganglionnaire : curage traditionnel du côté de la rupture.

Radiothérapie exclusive*

Standard : pas d'attitude standard.

Option

- Hadronthérapie (ions carbone ou neutrons) si réalisable.
- Photonthérapie de haute énergie : RC3D (photons ou électrons + photons) ou RCMI.

Radiothérapie exclusive*

Standard : pas d'attitude standard.

Options

- Hadronthérapie (ions carbone ou neutrons) si réalisable.
- Ré-irradiation (photons ou électrons).

Radiothérapie exclusive*

Standard : pas d'attitude standard.

Options

- Hadronthérapie (ions carbone ou neutrons) si réalisable.
- Photonthérapie de haute énergie : RC3D (photons ou électrons + photons) ou RCMI.

Radiothérapie postopératoire *

Standard

- Unilatérale sauf si lésions médianes ou bilatérales.

Standards de dose

- Sur le site tumoral : dose totale équivalente de 65 Gy si exérèse incomplète.
- Sur les aires ganglionnaires : dose totale équivalente de 50 Gy.

Options

- Hadronthérapie (ions carbone ou neutrons) si réalisable en cas de reliquat tumoral macroscopique.
- Photonthérapie de haute énergie : RC3D (photons ou électrons + photons) ou RCMI.

• La neutronthérapie n'est plus disponible en France depuis la fermeture récente de l'Unité de Neutronthérapie d'Orléans mais l'émergence de nouvelles techniques telles que la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D) ou la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), permet d'apporter d'autres options de même que les projets français d'hadronthérapie.

Annexe 11 : Fiche de recueil de données du REFCOR

REFCOR Doc. papier		
Centre :		
Initiales Patient :		

Patient

Identification

Nom patronymique :

Nom Usuel :

Prénom :

Date de naissance : / /

Sexe : M F Indéterminé

Consentement à la collecte de données Oui Non

Lieu de naissance :

Commune :

Département :

Domicile :

Commune :

Département :

Catégorie Socioprofessionnelle

<input type="checkbox"/> Agriculteurs exploitants	<input type="checkbox"/> Techniciens	<input type="checkbox"/> Anciens agriculteurs exploitants
<input type="checkbox"/> Artisans	<input type="checkbox"/> Contremaîtres, agents de maîtrise	<input type="checkbox"/> Anciens artisans, commerçants, chefs d'entreprise
<input type="checkbox"/> Commerçants et assimilés	<input type="checkbox"/> Employés de la fonction publique	<input type="checkbox"/> Anciens cadres et professions intermédiaires
<input type="checkbox"/> Chefs d'entreprise de 10 salariés ou plus	<input type="checkbox"/> Employés administratifs d'entreprise	<input type="checkbox"/> Anciens employés et ouvriers
<input type="checkbox"/> Professions libérales et assimilés	<input type="checkbox"/> Employés de commerce	<input type="checkbox"/> Chômeurs n'ayant jamais travaillé
<input type="checkbox"/> Cadres de la fonction publique, professions intellectuelles et artistiques	<input type="checkbox"/> Personnels des services directs aux particuliers	<input type="checkbox"/> Inactifs divers (autres que retraités)
<input type="checkbox"/> Cadres d'entreprise	<input type="checkbox"/> Ouvriers qualifiés	
<input type="checkbox"/> Professions intermédiaires de l'enseignement, de la santé, de la fonction publique et assimilés	<input type="checkbox"/> Ouvriers non qualifiés	
<input type="checkbox"/> Professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises	<input type="checkbox"/> Ouvriers agricoles	

Médecin Référent

Nom :

Prénom :

Spécialité :

E-mail :@.....

Tél. :

Adresse :

.....

1

Anamnèse**Date du diagnostic** / /**Facteurs de risque**Consommation alcoolique actuelle Oui Non Nb gjf : Nb de mois depuis arrêt :Consommation de tabac actuelle Oui Non Nb PA : Nb de mois depuis arrêt :**Immunodépression** Oui NonSi oui, préciser Diabète Séropositivité VIH Traitement Immunosuppresseur AutreGénétique Oui NonSi oui, préciser Anémie de Fanconi Syndrome de Li Fraumani Syndrome de Bloom
 Ataxie Téléangiectasie (syndrome de Louis Bar) Autres**Antécédent notable**Cancer dans la famille proche Oui Non N.D. Si oui préciser :Autre cancer Oui Non N.D.Tumeur ORL bénigne Oui Non N.D.Radiothérapie cervico-faciale Oui Non N.D.Chimiothérapie Oui Non N.D.Chirurgie cervico-faciale
carcinologique Oui Non N.D.

Karnofsky :

Qualité de vie :

Etat de santé : %

Poids kgTaille cm**Tumeur**

Site tumoral primitif :

Histologie initiale :

Classification :

T : tumeur primitive :

N : Adénopathies régionales :

M : Métastases à distance :

Stadification (facultative):Collection prélèvement Oui Non

Si oui, site :

Référence :

Consentement à l'utilisation pour étude Oui Non

REFCOR Doc. papier
Centre :
Initiales Patient ____/____

Membres RCP

Date RCP: / /

Membres de la RCP

Nom	Prénom	Spécialité

Conclusions RCP

Participation à un essai RBM Oui Non

Si oui, essai en cours

Séquence thérapeutique

- Chirurgie
- Chimiothérapie
- Radiothérapie
- Radiochimiothérapie

Commentaires:

Histologie définitive

Histologie finale (CIM0) :

Stadification : TNM pTNM

T : tumeur primitive :

N : Adénopathies régionales :

M : Métastases à distance :

Stadification :

Grade Bas Intermédiaire Haut

REFCOR Doc. papier
Centre : _____
Initiales Patient ____/____

Traitement effectivement réalisé

Chirurgie

Chirurgie Oui Non

Chirurgie conforme RCP Oui Non

Si non, motif manque d'information RCP évolution de la maladie divergence autre

Service, établissement :

Date de chirurgie : / /

Date sortie de service : / /

Type d'intervention

(Codes CCAM) T :

(Codes CCAM) N :

(Codes CCAM) M :

(Codes CCAM) Reconstruction :

Limite d'exérèse saines douteuses tumorales

N positif négatif RC oui non nombre de ganglions envahis

Collection prélèvement oui non

Si oui, site :

Référence :

Consentement à l'utilisation pour étude Oui Non

Chimiothérapie

Chimiothérapie Oui Non

Chimiothérapie conforme RCP Oui Non

Si non, motif manque d'information RCP évolution de la maladie divergence autre

Service, établissement :

Date début chimiothérapie : / /

Date fin chimiothérapie : / /

Phase	Induction	Concomitante	Adjuvante
Nombre de cures	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Protocole :

Drogues :

REFCOR Doc. papier

Centre :

Initiales Patient ___/___/___

Radiothérapie

Radiothérapie Oui Non

Radiothérapie conforme RCP Oui Non

Si non, motif manque d'information RCP évolution de la maladie divergence autre

Service, établissement :

Date début radiothérapie : / /

Date fin radiothérapie : / /

T dose en Grays

N dose en Grays

M dose en Grays

Modalités

- Conventionnelle
- IMRT
- Hyperfractionnée
- Accélérée
- Protons

- Electrons
- Tomothérapie
- CyberKnife
- Autre :

Autres traitements

Autres traitements Pas d'autre traitement Radiofréquence Autre

Si autre, préciser :

.....

.....

REFCOR Doc. papier

Centre :

Initiales Patient _ _ / _ _

Suivi 1

Date de la consultation : / /

Statut Vivant sans événement
 Décédé, le / /
 Vivant avec événement
Préciser
 Récidive ou progression
 Métastases
 Autre tumeur

Karnofsky :

Qualité de vie :

Participation à une essai RBM Oui Non

Si oui, essai en cours :

Suivi 2

Date de la consultation : / /

Statut Vivant sans événement
 Décédé, le / /
 Vivant avec événement
Préciser
 Récidive ou progression
 Métastases
 Autre tumeur

Karnofsky :

Qualité de vie :

Participation à une essai RBM Oui Non

Si oui, essai en cours :

Suivi 3

Date de la consultation : / /

Statut Vivant sans événement
 Décédé, le / /
 Vivant avec événement
Préciser
 Récidive ou progression
 Métastases
 Autre tumeur

Karnofsky :

Qualité de vie :

Participation à un essai RBM Oui Non

Si oui, essai en cours :

Annexe 12 : Score de Karnofsky et questionnaire EQ-5D

REFCOR Doc. papier

Centre :

Initiales Patient ___/___

Annexes

SCORE (OU INDICE) DE KARNOFSKY

- 100% Asymptomatique . État général normal, sans symptômes ou signes de la maladie
- 90% Symptômes mineurs. Activités normales, mais signes ou symptômes mineurs de la maladie
- 80% Légèrement limité. Activités normales, mais avec des efforts
- 70% Assure ses besoins personnels. Peut s'occuper de lui-même, mais incapable de mener une activité normale ou de travailler
- 60% Besoin d'assistance ponctuelle. Nécessite une aide occasionnelle, mais peut assurer la plupart de ses soins personnels
- 50% Besoin d'assistance constante. Nécessite une aide importante, avec des soins médicaux fréquents
- 40% Handicapé. Semi-autonome, nécessite une assistance médicale constante. Confiné au lit plus de 50% du temps de veille
- 30% Sévèrement handicapé. Hospitalisation indiquée, bien que le décès ne soit pas imminent
- 20% Très handicapé. Hospitalisation permanente nécessaire, avec besoin d'un traitement de soutien intensif
- Moribond. Processus fatal progressant rapidement
- 0% Décès

EQ-5D – Version française

Veuillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

Mobilité

- 1. Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- 2. J'ai des problèmes pour me déplacer à pied
- 3. Je suis obligé(e) de rester alité(e)

Autonomie de la personne

- 4. Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi
- 5. J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seule(e)
- 6. Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seule(e)

Activités courantes (exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

- 7. Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- 8. J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes
- 9. Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

Douleurs/gêne

- 10. Je n'ai ni douleurs, ni gêne
- 11. J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- 12. J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

Anxiété/dépression

- 13. Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e)
- 14. Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- 15. Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Score

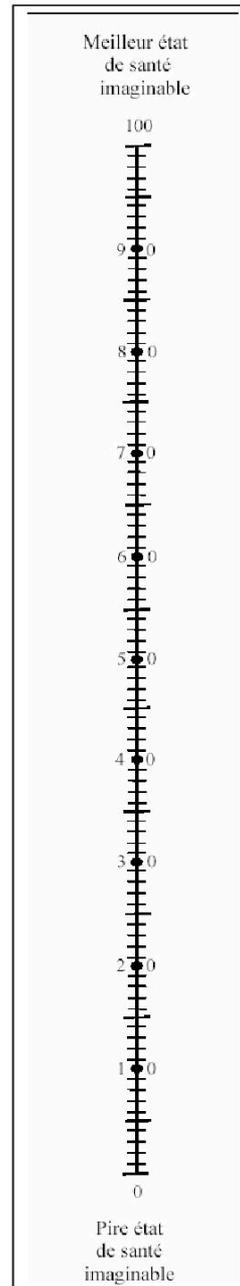
(5 Chiffres de 1 à 3 correspondants aux cinq questions. Ex : 1, 3, 2, 1, 3)

EQ-5D – Version française

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant de l'encadré ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui.

Votre état de santé aujourd'hui



Annexe 13 : Informations écrites et consentement pour le patient, base de données nationale REFCOR (Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares), référençant les cas, et intégrant des données épidémiologiques, cliniques et anatomocytopathologiques. Version de novembre 2014

version novembre 2014

**INFORMATIONS ECRITES
ET CONSENTEMENT POUR LE PATIENT**

Base de données nationale REFCOR (Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares), référençant les cas, et intégrant des données épidémiologiques, cliniques et anatomocytopathologiques.

Veillez lire attentivement cette note d'information et assurez-vous que vous avez obtenu des réponses à toutes vos questions avant de signer le formulaire de consentement éclairé.

INFORMATIONS

Il vous est proposé de participer à la collecte des données épidémiologiques, cliniques et anatomocytopathologiques du réseau REFCOR. Ce Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares est financé par l'Institut National du Cancer (INCa). Il est structuré en un centre expert national de référence multisite dont le coordonnateur national est le Docteur François Janot, de l'Institut Gustave Roussy et dont le co-coordonnateur national, qui centralise la base de données, est le Professeur Bertrand Baujat du CHU Tenon AP-HP. Le réseau comprend 48 établissements regroupés en 28 centres experts régionaux avec un responsable par centre régional (tous les responsables ayant donné leur engagement signé ainsi que l'engagement signé du représentant légal de leur établissement). Un groupe de 12 experts anatomopathologistes recrutés selon des critères de sélection rigoureux assure la relecture des cas complexes.

La base de données du REFCOR a pour objectif d'enregistrer la totalité des patients pris en charge pour un cancer ORL rare et d'améliorer les connaissances médicales sur ces pathologies. Elle respecte votre anonymat et aucune donnée sensible n'est recueillie. Cette base de données concerne tous les patients adultes présentant une tumeur maligne primitive des fosses nasales et des sinus, de l'oreille, des glandes salivaires et des voies aérodigestives supérieures (en excluant le carcinome épidermoïde de type commun). Ces données peuvent être utilisées pour des études épidémiologiques et cliniques ciblées. En signant le présent formulaire de consentement, vous donnez spécifiquement votre consentement :

- 1/ au recueil des données démographiques (âges, sexe, situation professionnelle) et des données relatives à votre santé, ainsi qu'à la collecte et à l'utilisation de vos échantillons biologiques.
- 2/ à l'utilisation de ces données cliniques et biologiques à des fins de recherche.

PROCEDURES

Si vous remplissez tous les critères pour participer, votre médecin vous l'expliquera en détail et vous laissera le temps nécessaire pour décider si vous souhaitez participer ou non. Si vous souhaitez participer, il vous sera demandé, de lire, signer et dater ce formulaire de consentement éclairé.

Votre participation à cette base de données nationale est entièrement volontaire et non obligatoire. Votre refus de participer ne modifiera pas les avantages auxquels vous pourriez avoir droit par ailleurs. Vous êtes libre de vous retirer à tout moment sans vous justifier mais vous devrez avertir votre médecin, et aucune nouvelle donnée vous concernant ne sera ajoutée à la base.

CONFIDENTIALITE

Les données médicales de votre dossier pourront être utilisées mais **vos** **anonymat sera respecté**. Les données informatisées sont protégées par les dispositions de la loi relative à « informatique, fichiers et libertés » n°78-17 du 6 janvier 1978, modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004. En adéquation avec cette loi, la présente base de données a fait l'objet d'un avis favorable du Comité Consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, enregistré sous le numéro 11.337, en date du 9 juin 2011 et d'une autorisation de la CNIL (commission nationale de l'informatique et des libertés), enregistrée sous le numéro 912064, en date du 13 décembre 2012.

CONSENTEMENT

J'ai pris connaissance de ces renseignements et obtenu les informations complémentaires qui me paraissent utiles auprès des médecins qui me soignent, et donne mon accord pour que :		
les données cliniques	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
les échantillons biologiques	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
me concernant puissent servir à des études de recherche.		
.....
Nom et prénom(s) du patient	Signature	Date (jj/ mmm/ aaaa)
Médecin référent :	Consentement recueilli par :	

Les carcinomes canaux des glandes salivaires :
Une étude prospective multicentrique de 61 cas du REFCOR

Le carcinome canalaire de glande salivaire (CCGS) est une tumeur maligne rare et très agressive, ressemblant histologiquement au carcinome canalaire de glande mammaire de haut grade.

Objectifs : Décrire les caractéristiques cliniques, histologiques et thérapeutiques d'une cohorte prospective multicentrique de patients présentant un CCGS et déterminer les facteurs pronostics de survie.

Matériel et méthodes : Les CCGS étaient sélectionnés dans la base de données du REFCOR. L'immunohistochimie était faite sur les échantillons tumoraux inclus en paraffine.

Résultats : 61 patients ont été inclus entre 2009 et 2016. L'âge médian de la cohorte était de 66 ans et 74% étaient des hommes. Le site tumoral était la glande parotide dans 51 cas (90%). Lors du diagnostic, 57 % des tumeurs étaient de stade IV, il existait 65% d'atteinte ganglionnaire cervicale et 10% de métastases à distance. Les tumeurs exprimaient le récepteur aux androgènes dans 89% des cas et HER-2/neu dans 36% des cas. 94% des patients ont été traités par chirurgie et 80% par radiothérapie postopératoire. Le suivi moyen était de 35,3 mois. La survie globale à 5 ans était de 68,5%, la survie sans événement à 5 ans de 25%. Le stade tumoral 3-4 était associé à une diminution de la survie sans événement et de la survie sans métastase (respectivement HR=4,3 ; p=0,038 et HR=4,4 ; p=0,036).

Conclusion : Le pronostic des CCGS est sombre et corrélé avec le stade tumoral. La recherche de l'expression des récepteurs aux androgènes et de HER-2/neu est essentielle. En effet, les thérapies basées sur la déprivation androgénique et le trastuzumab peuvent apporter un bénéfice aux patients métastatiques et/ou en rechute.

MOTS-CLES : carcinome canalaire de glande salivaire, facteurs pronostics, récepteur aux androgènes, HER-2/neu

Salivary duct carcinoma: A prospective multicenter study of 61 cases of the REFCOR

Salivary duct carcinoma (SDC) is a rare and very aggressive malignancy which resembles histologically high-grade breast ductal carcinoma.

Objectives: To describe the clinical, histological and therapeutic characteristics of a prospective multicenter series of SDC patients and to investigate prognostic factors.

Methods: Patients included for SDC in REFCOR database were selected. Immunohistochemical analyses were performed.

Results: 61 patients were included between 2009 and 2016. The median age of the cohort was 66 years and 74% were men. Primary site was parotid gland in 51 cases (90%). At diagnosis, 57 % of tumors were stage IV, 65% of the patients had lymph node involvement and 10% had metastases. Tumors showed androgen receptor (89%) and HER-2/neu (36%). 94% of the patients underwent surgery and 80% underwent postoperative radiotherapy. Mean follow-up was 35,3 months. 5-year overall survival was 68,5%. 5-year disease-free survival was 25%. Tumor stage 3-4 was associated with reduced disease-free survival and reduced metastasis-free survival (HR=4,3; p=0,038 and HR=4,4; p=0,036, respectively).

Conclusion: SDC prognosis is poor and correlated with tumor stage. Androgen receptor and HER-2/neu should be tested. Androgenic deprivation and trastuzumab may benefit to patients in case of recurrence and/or metastasis.

KEYWORDS: salivary duct carcinoma, prognostic factors, androgen receptors, HER-2/neu

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06