



HAL
open science

Étude de l'incidence, de la topographie et de la valeur pronostique de l'envahissement péri-nerveux dans les carcinomes adénoïdes kystiques du massif facial

Fabienne Haroun

► To cite this version:

Fabienne Haroun. Étude de l'incidence, de la topographie et de la valeur pronostique de l'envahissement péri-nerveux dans les carcinomes adénoïdes kystiques du massif facial. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02056734

HAL Id: dumas-02056734

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02056734>

Submitted on 4 Mar 2019

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 2018

N° 221

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE
DES d'Oto-rhino-laryngologie et Chirurgie Cervico-faciale

Étude de l'incidence, de la topographie et de la valeur pronostique
de l'envahissement péri-nerveux dans les carcinomes
adénoïdes kystiques du massif facial

Présentée et soutenue publiquement
le 10 octobre 2018

Par

Fabienne HAROUN

Née le 11 Décembre 1987 à Beyrouth (Liban)

Dirigée par M. Le Docteur Antoine Moya-Plana, Oto-rhino-laryngologue

Jury :

M. Le Professeur Ollivier Laccourreye, PU-PH Président
M. Le Professeur Philippe Halimi, PU-PH
M. Le Docteur Yann Nguyen, MCU-PH
M. Le Docteur Olivier Choussy, Oto-rhino-laryngologue
M. Le Docteur François Bidault, Radiologue



REMERCIEMENTS

Au Professeur Ollivier LACCOURREYE

C'est avec beaucoup d'égards que vous avez accepté de présider mon jury de thèse, j'en suis très touchée et extrêmement honorée. Je vous remercie également pour votre apprentissage au cours de mon 3^{ème} semestre, durant lequel mon envie d'exercer dans le milieu de la cancérologie ORL s'est manifestée.

Au Professeur Philippe HALIMI

Je vous remercie d'avoir accepté, avec rapidité et spontanéité, de faire partie de mon jury de thèse. Je suis très honorée que votre avis spécialisé accompagne cette soutenance. Je vous prie de recevoir ma sincère reconnaissance.

Au Docteur Antoine MOYA-PLANA

Merci de m'avoir témoigné ta confiance pour mener à bien ce travail, qui plus est m'a donné goût à la recherche clinique. Merci pour tes conseils avisés et ta gentillesse. Tu auras marqué mon parcours médical depuis l'externat jusqu'à la thèse... #CCAforever ! MERCI !

Aux Docteurs Stéphane TEMAM & François JANOT

Je souhaite sincèrement vous remercier pour votre bienveillance au cours des deux semestres passés comme interne dans le service de CCF. Merci pour votre enseignement qui m'a fait acquérir une multitude de connaissances et surtout beaucoup d'assurance durant ces derniers mois. Je vous suis également infiniment reconnaissante de m'accorder la chance de devenir un membre de l'équipe pour les deux prochaines années.

Au Docteur Yann NGUYEN

Merci de répondre présent pour le grand jour. Tu as déjà assuré pour mon mémoire donc merci une 2^{ème} fois !

Au Docteur François BIDAULT

Merci de m'avoir consacré du temps et d'avoir permis de démystifier (en partie) l'imagerie de la base du crâne ! Je suis ravie de savoir que je pourrai encore profiter de votre expérience pendant les deux prochaines années pour améliorer mes connaissances en radiologie ORL.

Au Docteur Olivier CHOussy et ses drôles de dames, Maria LESNIK et Nathalie BADOIT

Merci de m'avoir remise en confiance après l'année du Master 2. Grâce à vous j'ai pu retrouver mes marques au bloc opératoire... Fini les sueurs froides devant une pauvre trachéotomie ! Vous êtes une équipe d'enfer, efficace et dynamique que je ne risque pas d'oublier.

A Philippe

Une dédicace toute particulière revient au Dr Philippe GORPHE qui m'a apporté une aide extrêmement précieuse grâce à ses compétences de statisticien hors pair... Excel et ses formules n'ont plus de secrets pour moi ! Encore merci pour tes explications, ta disponibilité et surtout ta grande patience face à mon ignorance dans le domaine ! MERCI MILLE FOIS

A Joanne

Ma future coéquipière de choc, qui s'est montrée une chef de clinique exemplaire, déjà remplie de sagesse. Merci d'avoir supporté mes phases de crise existentielle et de m'avoir aidé à les surpasser avec le sourire et une énergie débordante.... J'ai hâte !!

A mes cointernes de la 5^{ème} et dernière saison de la série « The Resident » : Cassandre (Cassou), Adrien (Doudou), Alix (Dik-Dik), Quitterie (Quitouille), Rebecca (Becky), Hela (Hela Elle l'a), Eléonora (Elé) et notre « soclard » préféré, Baptiste (Bibou). Merci d'avoir clôturé toutes ces années d'études sur une note mémorable de solidarité et de déconnade extrêmes, et surtout merci d'avoir géré ma labilité émotionnelle à la limite de la cyclothymie !!! J'espère sincèrement avoir des internes comme vous, efficaces, attentionnés et fun !

Sans oublier MA DreamTeam IGR 2015-2016 : Paola (#Paolo), Alexandre, Sophie, Wahib, Sophie² et Olivier, grâce à qui j'ai passé un semestre fabuleux... A vrai dire, LE meilleur semestre ! Merci pour les fous rires, les soirées à thème (shot), les blagues et chansons indécentes, l'ambiance de folie... Cœur avec les doigts !

A Juliette, Mylène et Ines,

Mon trio infernal, mon trépied émotionnel, mon booster quotidien...

Merci de m'avoir épaulée dans les moments difficiles et de m'avoir témoigné votre amitié la plus chère au cours des deux dernières années. Cœur avec les doigts (bis) !

A mon Père et à ma Mère,

Vous, qui m'avez apporté un réconfort permanent malgré la distance, avec ce message qui restera gravé en moi : « Ne t'inquiète pas, quoi que tu fasses, l'important c'est d'être fière de toi ! ».

MERCI pour votre Amour sans faille et inconditionnel !!!

RESUME

Introduction : Les carcinomes adénoïdes kystiques (CAK) de la tête et du cou sont des entités rares d'origine salivaire ayant la particularité de présenter un fort potentiel neurotrope, responsable d'extensions vers la base du crâne.

Objectif : Le but de cette étude est de rechercher les caractéristiques radio-histologiques des invasions périnerveuses (IPN) des CAK du massif facial, d'évaluer la valeur pronostique puis de décrire l'histoire naturelle de ces tumeurs.

Matériel et méthode : Cette étude rétrospective, menée entre 1999 et 2018, à Gustave Roussy a inclus les patients présentant un CAK au niveau du massif facial. Une IPN était recherchée à l'imagerie initiale (IRM et TDM) et sur l'analyse histologique des pièces opératoires. Les facteurs prédictifs d'IPN ainsi que le taux de survie globale (SG) et sans récurrence (SSR) étaient analysés.

Résultats : Parmi les 55 patients inclus, 63% présentaient une atteinte péri-neurale radiologique. D'autre part, 23% des patients opérés présentaient un envahissement histologique d'un tronc nerveux. Les facteurs prédictifs d'IPN étaient une imagerie anormale ($p=0,007$) et la présence d'engainements périnerveux ($p=0,03$). Le suivi moyen était de 73 mois avec une SG de 82% et 69% ainsi qu'une SSR de 51% et 29% à 5 et 10 ans respectivement. Cette étude montre qu'une résection insuffisante au niveau basicrânien, notamment sur le V2, n'impacte pas significativement le pronostic lorsqu'elle est suivie de radiothérapie.

Conclusion : Le neurotropisme des CAK du massif facial augmente le risque d'extension à la base du crâne. La chirurgie avec irradiation complémentaire reste néanmoins le gold standard thérapeutique pour ces tumeurs.

MOTS CLES

Carcinome adénoïde kystique

Massif facial

Invasion périneurale

Facteurs pronostiques

Survie globale

Survie sans récurrence

TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
RESUME.....	4
MOTS CLES.....	5
INTRODUCTION.....	11
1. Rappels anatomiques : les cavités naso-sinusiennes.....	11
1.1 Généralités.....	11
1.2 Développement et croissance.....	11
1.2.1 Cavité nasale.....	11
1.2.2 Sinus maxillaire.....	12
1.2.3 Sinus ethmoïdal.....	12
1.2.4 Sinus frontal.....	12
1.2.5 Sinus sphénoïdal.....	13
1.3 Anatomie descriptive.....	13
1.3.1 Cavité nasale.....	14
1.3.2 Sinus maxillaire.....	15
1.3.3 Sinus ethmoïdal.....	16
1.3.4 Sinus frontal.....	16
1.3.5 Sinus sphénoïdal.....	17
2. Epidémiologie des tumeurs de la tête et du cou.....	18
2.1 Cancers des VADS (hormis les sinus)	18
2.2 Cancers des glandes salivaires.....	18
2.3 Cancers du massif facial.....	20
3. Les carcinomes adénoïdes kystiques (CAK)	21
3.1 Origine des CAK.....	21
3.2 Epidémiologie des CAK.....	21
3.3 Caractéristiques des CAK.....	22
3.3.1 Histoire naturelle.....	22
3.3.2 Neurotropisme.....	22

3.4 Classification TNM.....	23
3.4.1 « T » des carcinomes du sinus maxillaire.....	23
3.4.2 « T » des carcinomes des fosses nasales et de l'ethmoïde.....	24
3.4.3 « N » et « M » des carcinomes naso-sinusiens.....	24
3.4.4 Stades des carcinomes des sinus.....	24
3.5 Diagnostic clinique.....	24
3.5.1 Signes fonctionnels.....	24
3.5.2 Signes physiques.....	25
3.6 Diagnostic radiologique.....	25
3.6.1 Généralités.....	25
3.6.2 TDM.....	26
3.6.3 IRM.....	27
3.6.4 Imagerie des CAK.....	27
3.7 Diagnostic histologique.....	28
3.7.1 Généralités.....	28
3.7.2 Histologie des CAK.....	30
3.8 Stratégie thérapeutique des CAK.....	32
3.8.1 Généralités.....	32
3.8.2 Traitement standard = traitement « local »	32
3.8.3 Traitement curatif non chirurgical.....	33
3.8.4 Traitement palliatif.....	34
3.8.5 Suivi.....	34
3.8.6 Nouveautés.....	34
3.9 Facteurs pronostiques.....	35
3.9.1 Cliniques et radiologiques.....	35
3.9.2 Histologiques.....	36
3.9.3 Liés au stade.....	36
3.9.4 Liés au traitement.....	37
3.9.5 Récidives et survie.....	37
4. Invasion périneurale en tête et cou.....	38
4.1 Rappels sur les nerfs crâniens et la base du crâne.....	38
4.1.1 Anatomie descriptive.....	39
4.1.2 Radio-anatomie.....	41
4.2 CAK et neurotropisme.....	44
4.2.1 Généralités.....	44
4.2.2 Manifestations cliniques.....	44
4.2.3 Diagnostic radiologique.....	45
4.2.4 Diagnostic histologique.....	47
4.2.5 Valeur pronostique.....	49

OBJECTIFS.....	50
1. Problématique.....	50
2. Objectif principal.....	50
3. Objectifs secondaires.....	50
PATIENTS & METHODES.....	51
1. Critères de sélection.....	51
2. Ethique.....	51
3. Bilan initial.....	52
3.1 Clinique.....	52
3.2 Imagerie.....	52
3.2.1 Bilan d'extension loco-régionale et à distance.....	52
3.2.2 Interprétation.....	52
3.3 Histologie.....	53
4. Modalités thérapeutiques.....	54
5. Suivi.....	54
6. Critères de jugement.....	55
6.1 Principal.....	55
6.2 Secondaires.....	55
7. Analyse statistique.....	56
RESULTATS.....	57
1. Patients.....	57
1.1. Caractéristiques démographiques.....	57
1.2. Examen clinique.....	57
1.2.1. Signes fonctionnels.....	57
1.2.2. Signes physiques.....	58
1.3. Bilan initial.....	58
1.4. Suivi.....	58

2. CAK au diagnostic initial.....	59
2.1. Localisation.....	59
2.2. TNM clinico-radiologique.....	60
2.2.1. Classification T.....	60
2.2.2. Classification N.....	60
2.2.3. Classification M.....	60
2.3. Caractéristiques radiologiques.....	61
2.3.1. Généralités.....	61
2.3.2. Neurotropisme et imagerie.....	62
2.4. Caractéristiques histologiques.....	64
2.4.1. Profil morphologique de la tumeur.....	64
2.4.2. Examen histologique définitif après chirurgie.....	64
2.4.3. Neurotropisme et anatomopathologie.....	65
2.4.4. Tableaux récapitulatifs.....	66
3. Prise en charge thérapeutique.....	68
3.1. Projet de soins initial.....	68
3.2. Patients opérables et traitement complémentaire.....	68
3.3. Tableau récapitulatif.....	69
3.4. Contrôle post-thérapeutique.....	70
4. Evolution.....	70
4.1. Récidive.....	70
4.1.1. Vue d'ensemble.....	70
4.1.2. Récidive loco-régionale.....	70
4.1.3. Récidive à distance.....	71
4.1.4. Diagramme de flux.....	71
4.2. Prise en charge des récidives.....	72
4.2.1. Stratégie thérapeutique.....	72
4.2.2. Récidive loco-régionale.....	72
4.2.3. Récidive à distance.....	73
5. Facteurs prédictifs d'invasion périneurale.....	73
5.1. Facteurs radio-cliniques.....	74
5.1.1. Liés au patient.....	74
5.1.2. Liés à la tumeur.....	74
5.2. Facteurs histologiques.....	75
5.3. Facteurs liés au stade.....	75
5.4. Tableau récapitulatif.....	75

6. Pronostic et survie.....	76
6.1. Patients décédés.....	76
6.2. Courbe de survie.....	76
6.2.1. Survie globale.....	76
6.2.2. Survie sans récurrence.....	76
6.2.3. Survie sans récurrence locale.....	76
6.3. Analyse univariée.....	77
6.3.1. Facteurs radio-cliniques.....	77
6.3.2. Facteurs liés au stade.....	78
6.3.3. Facteurs liés au traitement.....	78
6.3.4. Facteurs histologiques.....	78
6.3.5. Tableau récapitulatif.....	80
DISCUSSION.....	81
CONCLUSION.....	90
BIBLIOGRAPHIE	91

INTRODUCTION

1. Rappels anatomiques : les cavités naso-sinusiennes

1.1 Généralités¹

Les cavités naso-sinusiennes sont des espaces pneumatiques, tapissés d'une muqueuse de type respiratoire et creusés au sein de la charpente osseuse du massif facial. Elles sont représentées par les fosses nasales, d'une part, et les sinus de la face d'autre part.

Leur rôle physiologique est d'assurer à la fois la filtration, l'humidification et le réchauffement de l'air inspiré. Elles remplissent également une fonction sensorielle, l'odorat, définie par la présence des bulbes olfactifs à l'aplomb des fosses nasales.

Les sinus de la face comprennent les sinus dits antérieurs, incluant le sinus maxillaire, le sinus frontal et l'ethmoïde antérieur, ainsi que les sinus dits postérieurs, avec l'ethmoïde postérieur et le sinus sphénoïdal.

1.2 Développement et croissance

Le développement des cavités naso-sinusiennes au cours de l'embryogenèse, ainsi que leur croissance de l'enfance à l'âge adulte, représentent un intérêt clinique, notamment en pédiatrie ORL².

1.2.1 Cavité nasale

Le nez et les fosses nasales dérivent du 1^{er} arc branchial et apparaissent à la fin de la 5^e semaine. La cavité buccale est séparée des fosses nasales dès la 9^e semaine grâce à la maturation des palais primaire et secondaire, puis les sinus paranasaux se développent à partir de deux diverticules (antérieur et postérieur) au niveau de la paroi latérale des fosses

nasales. La cavité nasale embryonnaire présente cinq crêtes qui forment les cornets ethmoïdaux ; elles sont séparées par des sillons à l'origine des méats permettant le drainage des sinus vers les fosses nasales.

1.2.2 Sinus maxillaire

Le premier sinus à se développer est le sinus maxillaire vers la 12^e semaine d'embryogenèse. A la naissance, le sinus maxillaire est en position médiale par rapport à l'orbite. Sa pneumatisation se fait à la 2^e année de vie et sa croissance latérale se poursuit jusqu'à l'âge de 15 ans. Au scanner, il n'est visible qu'à partir de l'âge de 1 an.

1.2.3 Sinus ethmoïdal

Le sinus ethmoïdal apparaît entre le 3^e et le 5^e mois de vie intra-utérine. Les cellules ethmoïdales se forment à partir d'évaginations de la cavité nasale, situées à proximité du méat moyen pour les cellules antérieures, et près du méat supérieur pour les cellules postérieures. Il s'agit du 1^{er} sinus à être pneumatisé après la naissance, ce qui permet d'évoquer le diagnostic d'ethmoïdite par ordre de fréquence chez l'enfant lors d'une infection nasosinusienne. Il atteint sa taille définitive à l'âge de 12 ans.

1.2.4 Sinus frontal

Le sinus frontal est absent à la naissance. Il se développe vers l'âge de 2 ans à partir d'excroissances osseuses issues du récessus frontal, ou plus rarement à partir de cellules ethmoïdales antérieures. Il n'est visualisable à l'imagerie que vers 7 ans. Sa croissance évolue jusqu'à l'âge de 20 ans.

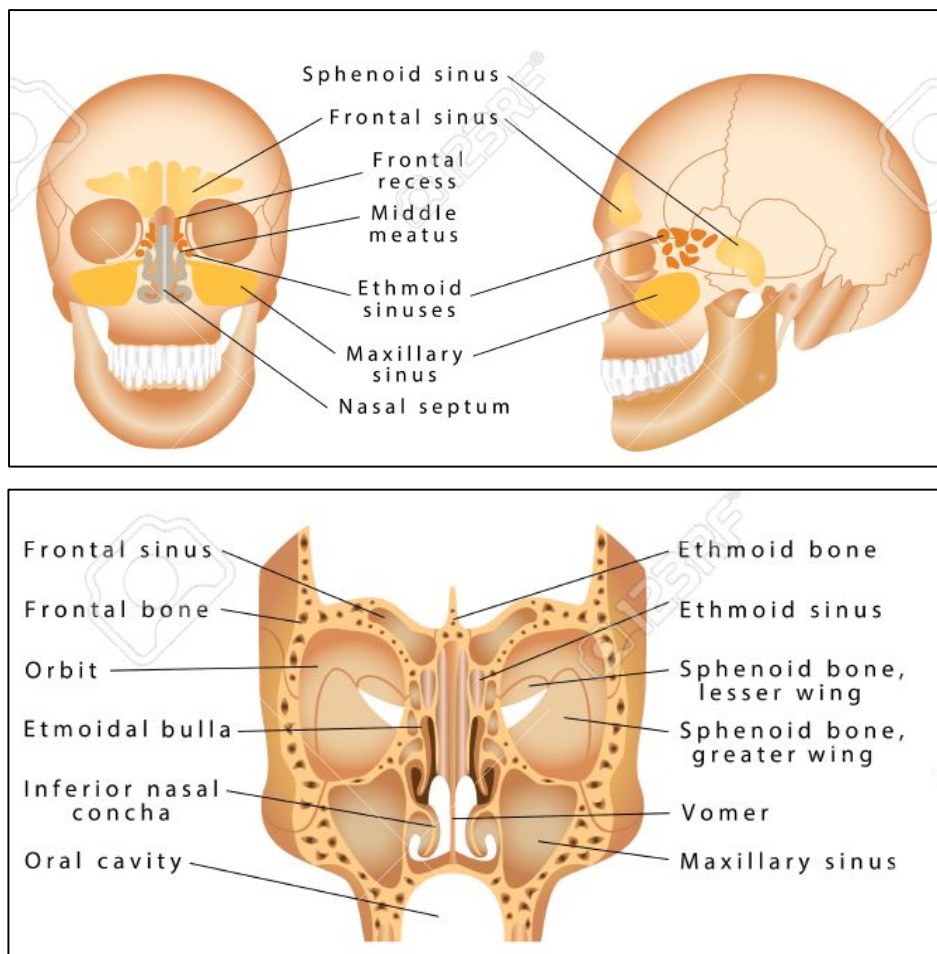
1.2.5 Sinus sphénoïdal

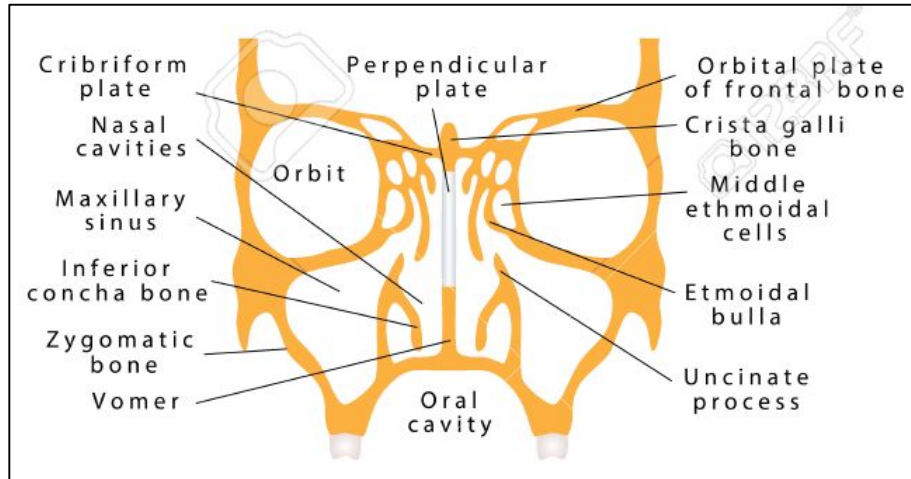
Le développement du sinus sphénoïdal est le plus complexe et se fait à partir de deux centres d'ossification entre le 4^e et le 6^e mois in utero. Il est visible radiologiquement dès l'âge de 4 ans et atteint sa maturation finale vers 10-12 ans.

1.3 Anatomie descriptive

La connaissance des rapports anatomiques des cavités naso-sinusiennes aux structures adjacentes est indispensable pour assurer une prise en charge médicale et/ou chirurgicale de qualité³ (Figure 1).

Figure 1 : Schémas anatomiques des sinus de la face et des cavités nasales⁴





1.3.1 Cavité nasale

Les fosses nasales sont deux cavités asymétriques séparées en avant par une cloison cartilagineuse, le septum nasal. En arrière, leur armature est osseuse avec, en haut la lame perpendiculaire de l'éthmoïde et en bas le vomer (unique os impair du massif facial).

Le plancher des fosses nasales est formé par le processus palatin du maxillaire et sépare la cavité buccale de la cavité nasale.

Le toit, ou paroi supérieure des fosses nasales, appartient à la base du crâne. Il comprend d'avant en arrière : la racine du nez formée par l'os nasal et l'os frontal, la lame criblée de l'éthmoïde (support des bulbes olfactifs) et la face antéro-inférieure du sphénoïde.

La face latérale de la cavité nasale est formée par quatre os principaux (l'os frontal, le maxillaire, l'éthmoïde et le sphénoïde) et trois accessoires (l'os palatin, l'os lacrymal et le cornet nasal inférieur). Les cornets supérieur et moyen sont implantés latéralement sur l'os ethmoïdal et leur bord libre est situé dans la cavité nasale ; ils délimitent le méat nasal supérieur et le méat nasal moyen, respectivement. Le cornet inférieur qui délimite le méat nasal inférieur, permet de repérer le canal lacrymo-nasal qui s'abouche dans la fosse nasale 1 cm en arrière de la tête du cornet.

La cavité nasale est vascularisée par l'artère faciale et l'artère sphéno-palatine, issues du système carotidien externe, d'une part, et par les artères ethmoïdales antérieure et postérieure, issues de l'artère ophtalmique (branche terminale de la carotide interne), d'autre part. Ce réseau artériel conflue au niveau de la tache vasculaire de Kisselbach à la partie antéro-inférieure du septum. Le système veineux suit les trois réseaux artériels : facial en avant, sphéno-palatin en arrière et ethmoïdal en haut. Le drainage lymphatique des fosses nasales est peu important, il se fait au niveau sous-mental (IA), sous-mandibulaire (IB), sous digastrique (IIA), rétropharyngé et parotidien.

L'innervation est riche : sensorielle via le nerf olfactif (I), sensitive via les ptérygomaxillaires (V2) et ethmoïdaux (V1), et végétative parasympathique via le nerf grand pétreux (VII).

1.3.2 Sinus maxillaire

Le sinus maxillaire est le plus grand sinus du massif facial. Il a une forme pyramidale à base médiale et sommet latéral qui correspond au processus zygomatique de l'os maxillaire. Sa face supérieure participe à la formation du plancher de l'orbite, elle est parcourue par le canal infra-orbitaire du nerf maxillaire (V2). La face antérieure, ou jugale, comprend deux piliers osseux solides (canin et zygomatique) et une zone plus fragile, la fosse canine. La face médiale, appelée cloison inter-sinuso-nasale, permet la communication entre le sinus maxillaire et la cavité nasale à travers plusieurs orifices osseux dont le principal est l'ostium du sinus maxillaire qui débouche et draine le sinus à la partie antérieure du méat moyen. Le plancher du sinus maxillaire est en rapport avec les alvéoles dentaires de la 2^e prémolaire et des deux premières molaires. Enfin, sa paroi postérieure répond à la fosse infra-temporale.

La vascularisation artérielle du sinus maxillaire est assurée par des branches de la maxillaire interne. Le retour veineux se fait par la veine faciale en avant et la veine maxillaire en arrière.

Les relais ganglionnaires sont essentiellement rétropharyngés, jugulocarotidiens (IIA, III, IV) et sous-mandibulaires (IB).

Le sinus maxillaire est innervé par les branches du V2 : nerf alvéolaire supérieur, nerf palatin antérieur et nerf infra-orbitaire.

1.3.3 Sinus ethmoïdal

Le sinus ethmoïdal occupe la totalité des masses latérales de l'ethmoïde (ou labyrinthes ethmoïdaux), chacune étant divisée par 6 à 14 cellules selon les individus. Les cellules ethmoïdales sont séparées en deux groupes par la racine cloisonnante (ou lame basale) du cornet moyen, repérée aisément sur une coupe axiale de scanner grâce à sa forme en « S » : on distingue les cellules antérieures en avant, et les cellules postérieures en arrière. Les rapports anatomiques du sinus ethmoïdal sont : la paroi de l'orbite (lame papyracée) latéralement, la lame criblée médialement, la cavité nasale en bas, le sinus frontal et l'étage antérieur de la base du crâne en haut, le sphénoïde en arrière.

L'ethmoïde antérieur est vascularisé par les branches de l'artère sphéno palatine et de l'artère ethmoïdale antérieure, alors que la vascularisation des cellules postérieures se fait par l'artère du cornet supérieur et l'ethmoïdale postérieure. Le retour veineux conflue vers le sinus caveux, la veine faciale et le plexus ptérygomaxillaire. Les aires de drainage ganglionnaire rejoignent celles de la cavité nasale ainsi que celles des méninges par voie transosseuse.

L'innervation est identique à celle des fosses nasales.

1.3.4 Sinus frontal

Les sinus frontaux sont deux cavités asymétriques séparées par une cloison osseuse et qui communiquent avec la cavité nasale homolatérale via le canal nasofrontal. Leur zone de

projection antérieure est située au-dessus du toit de l'orbite. Leurs rapports anatomiques sont les suivants : la peau du front en avant, l'endocrâne en arrière, le rebord orbitaire supérieur et la cavité nasale en bas.

L'artère ethmoïdale antérieure assure la vascularisation du sinus frontal et le retour veineux se fait vers le sinus sagittal supérieur. Le drainage lymphatique et l'innervation du sinus frontal sont semblables à ceux de la cavité nasale.

1.3.5 Sinus sphénoïdal

Les sinus sphénoïdaux représentent une forme cubique irrégulière et sont séparés par une cloison intersinusienne mince. La face antérieure du sinus répond à la cavité nasale et le plancher au cavum. Le toit est en rapport avec l'étage antérieur et moyen de la base du crâne comprenant trois régions : olfactive, optique et hypophysaire. En arrière, le sinus est en regard de la méninge et du tronc cérébral (pont). Enfin, la face externe est en rapport avec le sinus caveux, le nerf optique et la carotide interne.

La vascularisation artérielle est assurée par le système carotidien externe via les branches de la maxillaire interne et par le système carotidien interne via l'artère ethmoïdale postérieure.

Les veines qui drainent le sinus sphénoïdal se jettent dans les veines maxillaires internes et le sinus caveux. Le drainage lymphatique se fait dans les nœuds rétropharyngés.

L'innervation du sinus dépend également du système trigémino-sympathique des fosses nasales.

2. Epidémiologie des tumeurs de la tête et du cou

2.1 Cancers des VADS (hormis les sinus)

Selon le dernier rapport de l'INCa de 2016, l'incidence des cancers des VADS (lèvres, cavité buccale, pharynx et larynx) est classée au 4^e rang chez l'homme et 8^e rang chez la femme. Leur taux d'incidence en France métropolitaine s'élève à 14 700 nouveaux cas/an en 2015, avec un sex ratio H/F de 3. Ce taux est en nette diminution chez l'homme depuis 2005, alors qu'il est en augmentation chez la femme du fait d'une consommation tabagique plus importante⁵.

La mortalité de ces cancers tend à diminuer depuis les années 2000 pour les deux sexes. Elle est estimée à moins de 4000 décès/an, avec une survie globale à 5 ans variant de 40% à 60% selon la localisation et le stade de la maladie. Les cancers des VADS sont le plus souvent diagnostiqués à un stade tardif (stade III/IV)^{6,7}.

L'agent carcinogène principal est le tabagisme chronique, potentialisé par une intoxication alcoolique. Il existe d'autres facteurs responsables de la survenue de ces cancers, comme certaines expositions professionnelles ou infections virales, notamment le Papillomavirus (HPV 16++) fortement impliqués dans les cancers de l'oropharynx^{8,9}.

En ce qui concerne leur nature histologique, 90% des cancers des VADS sont des carcinomes épidermoïdes.

2.2 Cancers des glandes salivaires

Les glandes salivaires (GS) sont réparties en deux catégories : les GS principales regroupant les glandes parotides, sous-maxillaires et sublinguales d'une part, et les GS dites accessoires (GSA) tapissant l'ensemble des muqueuses des VADS (voile du palais, plancher buccal, paroi pharyngo-laryngée, sinus de la face etc...), d'autre part.

Les tumeurs des glandes salivaires sont rares et concernent 3-5% des tumeurs dans la région cervico-faciale, avec un ratio bénin/malin de 3,45¹⁰. Parmi les tumeurs parotidiennes, 70-80% sont de nature bénigne, alors qu'*a contrario*, environ 50% des tumeurs de la glande sous-maxillaire et 80% des tumeurs des GSA sont de type malin. Les femmes semblent plus souvent atteintes que les hommes et l'âge moyen est de 47 ans.¹¹

La Classification OMS 2005 distinguent trois groupes (bas, haut et grade intermédiaire) de tumeurs malignes des GS, selon leur potentiel métastatique ganglionnaire et à distance (Tableau 1). Le carcinome mucoépidermoïde et le carcinome adénoïde kystique sont les deux types histologiques les plus fréquents dans les tumeurs malignes des GS¹².

Tableau 1 : Classification des tumeurs malignes des GS par grade histopathologique

Grade	Catégorie/description
<u>BAS GRADE</u> Risque de récurrence Métastases <10-15 % Décès < 1 %	Carcinome muco-épidermoïde de faible grade
	Carcinome à cellules acineuses sans contingent dédifférencié
	Adénocarcinome polymorphe de bas grade
	Cystadénocarcinome / Cystadénocarcinome cribriforme de bas grade
	Adénocarcinome à cellules basales
	Adénocarcinome sans autre indication (SAI) de bas grade
	Adénocarcinome à cellules claires
	Carcinome épithelial-myoépithelial
Carcinome sur adénome pléomorphe non invasif (capsule respectée) ou avec invasion minimale (<1,5 mm)	
<u>GRADE INTERMEDIAIRE</u> Récurrence fréquentes Métastases >10-15 %	Carcinome muco-épidermoïde de grade intermédiaire
	Carcinome à cellules acineuses sans contingent dédifférencié avec Ki67>10 %
	Carcinome adénoïde kystique cribriforme et/ou trabéculaire
	Carcinome sébacé avec atypies discrètes à modérées
<u>HAUT GRADE</u> Métastases fréquentes	Carcinome muco-épidermoïde de haut grade
	Carcinome adénoïde kystique avec contingent massif > 30 %
	Adénocarcinome SAI de haut grade
	Carcinome canalaire salivaire
	Carcinome dédifférencié
	Carcinome sur adénome pléomorphe massivement invasif
	Carcinome à grandes cellules
	Carcinome à petites cellules
	Carcinome épidermoïde
	Carcinome sébacé avec atypies marquées
Adénocarcinome mucineux	

Les facteurs de risque de survenue des cancers des GS sont mal connus. Les facteurs retenus sont essentiellement un antécédent d'irradiation de la région cervico-faciale et une exposition professionnelle à certains produits industriels (caoutchouc, plomb, nickel, amiante etc)¹¹. Il existe également des transformations malignes de certaines formes vieilles ou récidivantes d'adénome pléomorphe (tumeur bénigne).

2.3 Cancers du massif facial

Les cancers des cavités naso-sinusiennes sont une entité rare ; ils représentent moins de 1% de l'ensemble des cancers et 3-5% des tumeurs malignes des VADS^{13,14}. Le sex ratio H/F est de 2, et plus de 75% de ces cancers surviennent entre 40 et 60 ans^{15,16}.

Pour la majorité des patients, la survenue de la maladie n'est pas liée à un facteur de risque spécifique ; néanmoins un tabagisme chronique ou certaines expositions professionnelles peuvent être à l'origine de certains de ces cancers (ex : adénocarcinome de type intestinal de l'ethmoïde et exposition aux sciures de bois)¹¹.

Sur le plan anatomopathologique, 80% des tumeurs malignes du massif facial sont de nature épithéliale et les trois types histologiques retrouvés par ordre de fréquence sont : le carcinome épidermoïde (45%), le carcinome adénoïde kystique (10%) et l'adénocarcinome (8%). Les zones de prédilection de ces cancers sont situées au niveau du sinus maxillaire (>50%), des fosses nasales (30-35%) et de l'ethmoïde (8-10%)^{17,18}.

La problématique des cancers du massif facial est donc multiple du fait de leur faible incidence dans la population, de leur hétérogénéité histologique et de l'absence de facteurs de prédisposition bien définis. Ceci implique qu'à ce jour, il n'existe pas de prise en charge consensuelle de ces cancers, et qu'il est difficile d'établir une campagne de prévention (hors

exposition professionnelle). D'où l'intérêt de réseaux collaboratifs nationaux (REFCOR) et internationaux (EURACAN).

3. Les carcinomes adénoïdes kystiques (CAK)

3.1 Origine des CAK

Le carcinome adénoïde kystique (ancien « cylindrome ») est décrit pour la 1^{ère} fois en 1856 par le chirurgien allemand, Theodor Billroth, et considéré initialement comme une entité bénigne. Il faut attendre 1942 pour que le caractère malin de cette tumeur soit identifié, et 1953 pour que l'appellation « carcinome adénoïde kystique » soit adoptée par le corps médical¹⁹. C'est en 1962 que les premiers cas de CAK à topographie naso-sinusienne sont découverts.

3.2 Epidémiologie des CAK

Les CAK représentent 1-5% des tumeurs malignes en tête et cou²⁰⁻²², 7,5-25% des cancers des glandes salivaires selon les études^{23,24}, et 6% des tumeurs malignes nasosinusiennes²⁵.

Il s'agit de la 2^{ème} tumeur maligne la plus fréquente des glandes salivaires (principales et accessoires) après le carcinomes mucoépidermoïde^{26,27}.

En ce qui concerne les CAK du massif facial, l'âge moyen au diagnostic initial est d'environ 52 ans²⁸, avec un sex ratio de 1. Aucun facteur de risque n'a été identifié à ce jour. Trois localisations préférentielles sont retrouvées^{29,30} : le sinus maxillaire (64%), la cavité nasale (20%) et le cavum (17%).

3.3 Caractéristiques des CAK

Le CAK est ainsi une tumeur maligne rare, développée aux dépens des glandes salivaires principales ou accessoires tapissant la muqueuse des VADS. Elle se distingue des autres tumeurs malignes naso-sinusiennes par son histoire naturelle, ainsi que par son fort neurotropisme qui en font sa particularité.

3.3.1 Histoire naturelle

La cinétique d'évolution des CAK est classiquement lente, insidieuse et indolore³¹. Ainsi, la croissance tumorale peut se faire de manière indolente sur plusieurs années, impliquant un retard diagnostique. L'extension tumorale est surtout locale, avec un taux élevé de récurrence au niveau du site tumoral primitif. Contrairement au carcinome épidermoïde, le CAK est une tumeur peu lymphophile, avec un risque de métastases ganglionnaires peu élevé (10-30%)^{32,33}. En revanche, la dissémination des cellules tumorales se fait essentiellement par voie hématogène, ce qui confère au CAK un pouvoir métastatique à distance très important³⁴. Ainsi, 3-30% des CAK présente au moins une lésion secondaire au diagnostic initial^{13,21}, alors que 18 à 42% des patients non métastatiques développent des lésions secondaires plusieurs décennies après le début de la prise en charge^{21,27,35,36,34,37}. Les métastases sont principalement retrouvées au niveau pulmonaire (20- 50%)^{27,37} et osseux, plus rarement au niveau hépatique et cérébral³⁸.

3.3.2 Neurotropisme

Le CAK présente un fort potentiel d'extension aux structures nerveuses adjacentes (50-60%), avec ou sans expression clinique associée^{13,20,24,39}. Cette notion de neurotropisme sera abordée plus en détail dans le dernier paragraphe de l'introduction.

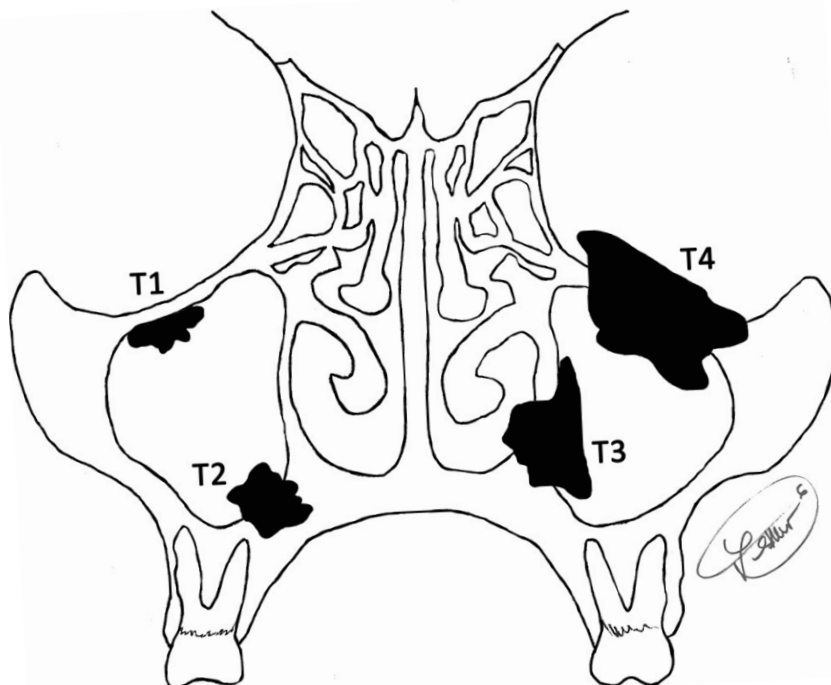
3.4 Classification TNM

La classification TNM des CAK localisés au niveau des cavités naso-sinusiennes correspond à la classification de l'UICC TNM 2006 et dépend de la localisation de la lésion primitive.

3.4.1 « T » des carcinomes du sinus maxillaire (Figure 2)

T1	Limité à la muqueuse du sinus maxillaire, sans ostéolyse
T2	Tumeur avec ostéolyse de l'infrastructure, palais osseux, méat nasal médian
T3	Etendue à la paroi postérieure du sinus maxillaire, tissus sous-cutanés, plancher ou paroi interne de l'orbite, fosse ptérygoïde, sinus ethmoïdal
T4a	Etendue à la cavité orbitaire antérieure, peau de la joue, apophyses ptérygoïdes, fosse infra-temporale, lame criblée, sinus sphénoïdal/frontal
T4b	Etendue au toit de l'orbite, dure-mère, cerveau, étage moyen de la base du crâne, nerfs crâniens autres que V2, nasopharynx, clivus

Figure 2 : Schéma représentant les stades « T » du sinus maxillaire⁴⁰



3.4.2 « T » des carcinomes des fosses nasales et de l'ethmoïde

T1	Limité à un site, avec ou sans lyse osseuse
T2	Limité à deux sites ou un site naso-ethmoïdal voisin, avec ou sans lyse osseuse
T3	Étendue à la lame papyracée, au plancher de l'orbite, au sinus maxillaire, au palais ou à la lame criblée
T4a	Étendue à l'orbite antérieure, à l'étage antérieur de la base du crâne (extension minimale), au sinus frontal ou sphénoïde, à l'apophyse ptérygoïde ou à la peau.
T4b	Étendue au toit de l'orbite, à la méninge ou à l'encéphale, à l'étage moyen de la base du crâne, au clivus, au naso-pharynx, au nerf crânien (autre que le V ₂).

3.4.3 « N » et « M » des carcinomes naso-sinusiens

N0	Absence d'adénopathie
N1	Adénopathie unique homolatérale ≤ 3 cm
N2a	Adénopathie unique homolatérale > 3 cm et ≤ 6 cm
N2b	Adénopathies multiples homolatérales ≤ 6 cm
N2c	Adénopathies bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm
N3	Adénopathie(s) > 6 cm
M0	Absence de métastase(s) à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

3.4.4 Stades des carcinomes des sinus

I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0 / T1-T2-T3 N1 M0
IVA	T1-T2-T3 N2 M0 / T4a N0-N1-N2 M0
IVB	Tout T – N3 – M0 / T4b – Tout N – M0
IVC	Tout T – Tout N – M1

3.5 Diagnostic clinique

3.5.1 Signes fonctionnels

Les circonstances de découverte des CAK du massif facial sont communes à celles des autres cancers naso-sinusiens. Elles rassemblent des manifestations cliniques non spécifiques

comme une obstruction nasale (46%), des épistaxis à répétition (27%), une douleur d'allure dentaire (32%)¹³. La particularité de ces symptômes réside dans leur caractère unilatéral et persistant malgré un traitement médical optimal. Ces signes d'alerte restent toutefois assimilés à un trouble fonctionnel rhinosinusal, à un problème d'origine dentaire ou encore à une inflammation chronique. Cette banalisation est responsable du diagnostic tardif de la tumeur, le plus souvent à un stade localement avancé (T3/T4), voire métastatique d'emblée^{29,41}.

3.5.2 Signes physiques

D'autres signes permettent d'évaluer le volume et l'extension de la lésion en profondeur, ils doivent donc être recherchés à l'examen clinique. Il s'agit notamment d'une déformation du massif facial, d'une tuméfaction de la voûte palatine, d'un trismus signant une atteinte massive des muscles ptérygoïdiens, d'une diplopie ou d'une paralysie oculomotrice évoquant une atteinte du sinus caverneux, ou encore d'une dysesthésie de l'hémiface par envahissement ou compression du nerf V2. La palpation des aires ganglionnaires cervicales est systématique même si la présence d'adénopathies au diagnostic initial est rare (2-4%)^{13,42}.

3.6 Diagnostic radiologique

3.6.1 Généralités

Le bilan d'imagerie des tumeurs naso-sinusiennes, bénignes ou malignes, repose sur la réalisation d'une TDM et d'une IRM cervico-faciales, apportant chacune des informations complémentaires, notamment en ce qui concerne l'extension loco-régionale de la lésion.

Moins de 10 % des tumeurs malignes naso-sinusiennes présentent des métastases, le plus souvent localisées au niveau pulmonaire⁴³. Un scanner thoracique doit donc être réalisé dans le bilan d'extension à distance, de manière systématique et quel que soit le type histologique. Puis en fonction de la nature de la tumeur, de la localisation et de la clinique, une échographie hépatique, une IRM cérébrale ou une TEP-FDG peuvent être demandées.

L'imagerie aide le clinicien en orientant le caractère bénin et malin mais elle ne permet pas de prédire la nature histologique. Son interprétation entre en jeu dans la classification TNM « clinique » de la tumeur, et permet de définir une stratégie thérapeutique optimale (extension locale et résécabilité de la lésion ? présence et localisation de lésions secondaires uniques/multiples ?).

3.6.2 TDM

Le diagnostic initial est le plus souvent posé sur les images d'un scanner des sinus sans injection, demandé pour bilan d'obstruction nasale chronique. Si la lésion s'avère de nature cancéreuse après réalisation d'une biopsie, le bilan radiologique est complété par un scanner cervico-facial avec injection de produit de contraste iodé et en coupes fines, qui s'étend du haut des sinus frontaux au manubrium sternal. Cet examen permet :

- De préciser le site tumoral primitif
- D'évaluer la vascularisation intratumorale, pouvant orienter le geste des biopsies
- Une analyse fine de la corticale osseuse, à la recherche d'une érosion ou d'une lyse des parois osseuses au contact de la tumeur
- De rechercher des métastases ganglionnaires cervicales
- D'évaluer la qualité des troncs supra-aortiques en vue d'une chirurgie d'exérèse large avec reconstruction (en complément de l'échographie-doppler)

3.6.3 IRM

L'IRM cervico-faciale est réalisée en séquences T1, T2 et T1 Fat-Sat (saturation de graisse) avec injection de gadolinium. Les coupes axiales couvrent toute la région allant de la base du crâne au manubrium sternal. L'intérêt de cet examen par rapport au scanner est multiple. Il permet :

- D'évaluer le degré d'extension tumorale aux parties molles adjacentes : orbite et son contenu, toit de l'ethmoïde, lame criblée, sinus caverneux, méninges, parenchyme cérébral.
- De rechercher une atteinte de la médullaire osseuse et une atteinte nerveuse (branches V1 et V2 du nerf trijumeau), difficilement identifiables au scanner.
- De différencier tissu tumoral (contenu tissulaire) et tissu rétionnel (contenu liquidien, aigu ou chronique) afin de définir les limites de la tumeur (Tableau 2).

Tableau 2 : Sémiologie IRM du contenu sinusien

Pondération Contenu	T2	T1	T1 + gadolinium
Rétention récente, muqueuse inflammatoire	Hypersignal	Hypo	Réhaussement
Rétention ancienne	Isosignal	Hyper	Stable (réhaussement en cadre)
Tumeur	Iso- Hyposignal	Iso	Réhaussement

3.6.4 Imagerie des CAK

Comme pour la plupart des autres tumeurs nasosinusiennes, il n'existe pas d'élément radiologique pathognomonique permettant de poser d'emblée le diagnostic de CAK. Néanmoins, certains signes laissent fortement suspecter ce diagnostic, notamment une extension nerveuse, présente dans 60% des cas⁴⁴.

Le scanner peut montrer :

- Une masse tumorale expansive associée à une ostéolyse à son contact
- Des signes indirects d'invasion périneurale : élargissement foraminaux et/ou canalaire le long du trajet du V et de ses branches, ou du nerf vidien, avec ou sans érosion osseuse.

A l'IRM et selon la séquence, on peut voir :

- Une lésion en hypo ou isosignal T1, rehaussée après injection de gadolinium
- Un signal variable en T2 selon l'architecture de la tumeur : hypersignal pour les CAK cribiformes, hyposignal pour les formes solides.
- Des signes directs d'invasion périneurale : disparition focale de la graisse foraminaux, épaississements (hypoT2, hypoT1) le long des branches du V, associés à des prises de contraste.

En ce qui concerne le bilan d'extension des CAK, celui-ci comprend essentiellement un scanner thoraco-abdomino-pelvien⁴³. La place du TEP-scanner au ¹⁸F¹⁸FDG (glucose marqué au Fluor 18) reste débattue dans la prise en charge des CAK en tête et cou. En effet, certains auteurs considèrent que la fiabilité de cet examen reste faible du fait de la variabilité d'absorption du ¹⁸F¹⁸FDG par les cellules tumorales selon leur degré de différenciation⁴⁵. Cependant, des études récentes ont mis en avant le rôle prédictif du TEP-scanner en terme de survie et d'évolution métastatique⁴⁶⁻⁴⁸.

3.7 Diagnostic histologique

3.7.1 Généralités

Le diagnostic de certitude des cancers du massif facial repose, comme pour n'importe quel autre cancer, sur les résultats histologiques obtenus au décours d'une biopsie.

Une biopsie au niveau des fosses nasales ne doit jamais être réalisée à l’aveugle compte tenu du risque potentiel d’hémorragie et/ou de brèches ostéoméningées selon la localisation tumorale (Tableau 3). C’est pourquoi, toute biopsie sera effectuée après analyse des images radiologiques, et selon le danger prévisible, le geste pourra se faire sous anesthésie locale ou sous anesthésie générale. Que les prélèvements se fassent au bloc opératoire ou bien en consultation, l’utilisation d’un optique rigide reste indispensable pour une visualisation optimale de la lésion à biopsier. Une partie des biopsies est envoyée aux anatomopathologistes en frais et l’autre partie est fixée dans du formol.

Tableau 3 : Eléments à rechercher avant la biopsie

Variantes anatomiques dangereuses :
Procidence carotidienne Procidence optique Déhiscence du toit de l’ethmoïde
Tumeurs hypervasculaires :
Angiofibrome juvénile Chémodectomes Polypes angiomateux Métastases hypervasculaires

D’autre part, des résultats histologiques négatifs doivent alerter d’autant plus que la suspicion radio-clinique de malignité est forte. En effet, la biopsie pourrait concerner un polype inflammatoire réactionnel (polype sentinelle) masquant la lésion primitive. Un nouveau prélèvement devra alors être effectué, parfois nécessitant un examen extemporané en cas de doute.

Enfin, en cas d’analyse histologique douteuse, une relecture des lames peut être demandée à un médecin pathologiste spécialisé du REFCORpath ; il s’agit d’un groupe d’anatomopathologistes attachés aux centres experts du REFCOR*.

**REFCOR : Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares, créé en 2008 et regroupant 27 centres experts régionaux spécialisés dans le traitement des cancers de la tête et du cou. Sa mission est d'améliorer la prise en charge des patients et de développer la recherche dans le domaine de ces tumeurs rares. Différents spécialistes contribuent à cette mission : chirurgiens ORL et maxillo-faciaux, anathomopathologistes, oncologues médicaux et radiothérapeutes.*

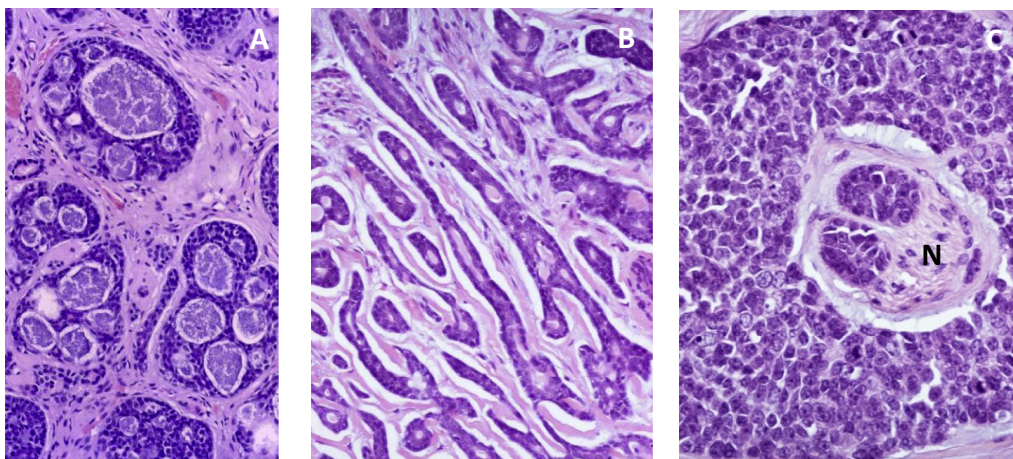
3.7.2 Histologie des CAK

Le CAK est une tumeur maligne dite de haut grade, composée de cellules tubulaires épithéliales et de cellules myoépithéliales modifiées ; ces deux types cellulaires sont présents en proportion variable, à l'origine de variations architecturales au sein du tissu tumoral. Il n'existe pas de spécificité histologique des CAK, quelle que soit la localisation de la tumeur au niveau des VADS.

On distingue trois profils morphologiques, associés (le plus souvent) ou isolés dans un même contingent tumoral (Figure 3) :

- Cribriforme (fréquent : 30-40%),
- Tubulaire,
- Solide ou compact (rare : 11-20%)^{13,30,34}.

Figure 3 : Architecture tissulaire des CAK. A : Cribriforme. B : Tubulaire. C : Solide, associée à une invasion périneurale (N)⁴⁹



Les formes tubulaires et cribriformes, composées à la fois de cellules épithéliales et myoépithéliales, ont une évolution lente et prolongée. A l'opposé, les CAK à composante solide prédominante sont plus agressifs : ceci est lié à la disparition des cellules myoépithéliales, riches en gènes suppresseurs de tumeur²³. La forme solide est donc une forme peu différenciée, de plus mauvais pronostic (cf 3.9.2).

Sur le plan moléculaire, la surexpression de certains marqueurs aide à prédire l'évolution de la maladie (cf 3.9.2) ainsi qu'à proposer de nouvelles thérapeutiques chez les patients à un stade non curable (cf 3.8.6). La biologie moléculaire fait donc partie d'une routine dans l'analyse tissulaire des CAK et recherche notamment les marqueurs suivants^{38,49} :

- La protéine Ki-67 : antigène nucléaire permettant de mesurer l'index de prolifération cellulaire
- Le récepteur c-KIT (ou CD 117) : enzyme transmembranaire à activité tyrosine-kinase parmi les plus importantes des CAK puisqu'elle est détectée dans 80-94% des cas⁵⁰
- La famille des récepteurs humains de l'EGF (*epidermal growth factor*) notamment l'EGFR (ou HER1) et l'HER2
- La famille des récepteurs des facteurs de croissance angiogénique, type VEGF (*vascular endothelial growth factor*)
- Le récepteur aux œstrogènes (ER), surexprimé dans 17-92% des CAK⁵¹

Enfin, la traduction histologique du potentiel neurotrophe des CAK peut être constatée sur de simples biopsies par la présence d'engainements périnerveux au sein de la tumeur, même à un stade très précoce⁴⁹. L'atteinte des nerfs adjacents à la tumeur (V2, V3, vidiens) doivent être recherchées à l'examen définitif après une exérèse chirurgicale : la distinction entre infiltration et invasion nerveuse est développée dans la dernière partie de l'introduction.

3.8 Stratégie thérapeutique des CAK

3.8.1 Généralités

Les CAK, et particulièrement les CAK du massif facial, sont des tumeurs trop peu fréquentes pour pouvoir mener des études prospectives randomisées²⁷. Les recommandations relèvent donc dans leur quasi-totalité d'accords professionnels ou de grades C. Les études évaluant les différentes modalités de traitement des CAK sont peu nombreuses pour définir un protocole de prise en charge standardisé, notamment en cas de stade tumoral trop avancé pour bénéficier d'un traitement chirurgical^{13,30,42}.

Comme pour toute maladie cancéreuse, le choix du traitement doit se faire au décours d'une discussion entre plusieurs spécialistes (réunion de concertation pluridisciplinaire) : oncologues médicaux, chirurgiens, radiothérapeutes, radiologues et anatomopathologistes.

3.8.2 Traitement standard = traitement « local »

Le traitement recommandé en 1^{ère} intention et dans un but curatif est une exérèse chirurgicale, en marges saines, le plus souvent suivi d'une radiothérapie adjuvante^{38,49,52}. Ce choix thérapeutique n'est possible qu'à deux conditions : la tumeur doit être résécable, c'est-à-dire qu'une exérèse avec des marges de sécurité suffisantes est réalisable d'une part, et le patient doit être opérable et pouvoir subir une anesthésie générale de plusieurs heures, d'autre part.

Il n'existe pas d'approche chirurgicale standardisée : elle dépend de la lésion à retirer et de l'expérience de l'équipe chirurgicale. En revanche, la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT) semble être la technique d'irradiation post-opératoire recommandée actuellement⁵³. Comme pour la plupart des cancers nasosinusiens, la radiothérapie adjuvante fait partie intégrante de la prise en charge des CAK⁴² ; elle est

d'autant plus indiquée en cas de résection chirurgicale incomplète (R1-R2), d'invasion périnerveuse, de stade tumoral localement avancé, de tumeur volumineuse (> 4cm)⁵⁴.

La réalisation d'un évidement cervical homolatéral (radical ou sélectif) reste débattue compte tenu du faible pouvoir lymphophile des CAK⁵⁵. C'est également la raison pour laquelle la radiothérapie complémentaire ne concerne que le lit tumoral, sans inclure les aires ganglionnaires cervicales. Selon différents auteurs, une prise en charge ganglionnaire doit être discutée dans les situations suivantes : en cas d'architecture solide, d'adénopathies présentes cliniquement ou pour les stades avancés (III-IV) à risque de développer de métastases ganglionnaires occultes^{27,34,56}.

D'autre part, la présence de métastases à distance, notamment pulmonaires, considérées comme curables ou ne mettant pas en péril une survie prolongée, ne représente pas une contre-indication à un traitement local curatif (Recommandation pour la pratique clinique-REFCOR 2009).

3.8.3 Traitement curatif non chirurgical

Les patients pour qui une prise en charge chirurgicale est contre-indiquée (état général, comorbidités, tumeur non résécable) peuvent néanmoins bénéficier d'une prise en charge à visée curative : le traitement de choix est alors une radiothérapie exclusive, parfois potentialisée par une chimiothérapie concomitante. En effet, bien qu'ils soient non radiocurables (94% récidivent en cas d'irradiation seule), les CAK restent une tumeur radiosensible avec une survie globale et un contrôle local à 5 ans satisfaisants (81% et 76% respectivement)^{13,57}.

Enfin, la chimiothérapie n'a pas sa place en 1^{ère} intention dans la prise en charge curative des CAK.⁵⁸

3.8.4 Traitement palliatif

En cas de tumeur rapidement évolutive, de maladie métastatique généralisée ou de récurrence locale malgré un traitement curatif, un plan de soin « palliatif » doit être mis en place. Il repose essentiellement sur un traitement systémique par chimiothérapie conventionnelle (à base de sels de platine) ou par thérapie ciblée, sélectionnée selon le profil moléculaire de la tumeur (cf paragraphe 3.8.6). Mais à ce jour, seules des études de niveau de preuve 3 ont été menées ; il n'existe pas de traitement standard dans la prise en charge palliative des CAK^{13,38,49}.

3.8.5 Suivi

La récurrence locale et/ou à distance des CAK survient en règle générale dans les 10 à 20 ans suivant la prise en charge initiale^{32,34}. Une surveillance à la fois clinique et radiologique, avec IRM du massif facial et scanner thoracique annuels, s'impose donc sur le long terme après le diagnostic. Husain et al. préconisent une surveillance à vie.⁵⁷

3.8.6 Nouveautés

De nouvelles thérapies se développent depuis une dizaine d'années pour traiter les CAK chez les patients en situation non curative. Il s'agit notamment des thérapies ciblées et de l'hormonothérapie^{38,59} ; le choix de l'une ou de l'autre dépend de la présence de certains marqueurs moléculaires membranaires, recherchés pendant l'analyse histologique de la tumeur.

La thérapie ciblée la plus utilisée est l'Imatinib (Glivec[®]) : il s'agit d'un inhibiteur des tyrosines-kinases (ITK), agissant sur le récepteur c-kit surexprimé dans plus de 60% des CAK. Il existe également d'autres molécules ITK ciblant la famille des récepteurs de l'EGF comme l'EGFR ou l'HER2. L'Erlotinib (Tarceva[®]) et le Cetuximab (Erbix[®]) agissent spécifiquement sur l'EGFR.

L'hormonothérapie trouve également sa place lorsqu'il existe une surexpression du récepteur aux œstrogènes dans la tumeur, avec comme molécule de choix le Tamoxifène^{60,61}.

D'autre part, de nombreuses études tendent à montrer qu'une irradiation par des particules lourdes (neutrons, protons), ou hadronthérapie, serait une alternative intéressante pour les CAK non résécables, avec un contrôle local (75% à 5 ans) et une survie globale meilleurs qu'à la suite d'une radiothérapie conventionnelle^{49,54}.

En France, la recherche se poursuit avec le groupe UC&H (Groupe Unicancer Head & Neck) qui mène des essais cliniques de phase II afin d'évaluer de nouvelles thérapies dans les cancers des glandes salivaires (dont les CAK) en récurrence locale et/ou métastatique :

- Essai PACSA (2016)⁶² : la thérapie ciblée par Pazopanib, inhibiteur de plusieurs voies de signalisation (VEGF, PDGF, c-KIT) a montré un intérêt chez les CAK évolutifs avec 76% de stabilisation de la maladie à 6 mois, et une réponse partielle
- Essai NISCAHN (en cours) : évaluant l'immunothérapie par Nivolumab (anti-PD1)

3.9 Facteurs pronostiques

3.9.1 Cliniques et radiologiques

Le pronostic tumoral est essentiellement posé sur un faisceau d'arguments radio-cliniques présents au moment du diagnostic initial. Les facteurs indépendants reconnus comme étant de mauvais pronostic sont les suivants^{13,29,37,38,57} :

- L'âge > 70 ans
- Le sexe masculin
- La localisation au niveau de la cavité nasale
- L'envahissement de la base du crâne à l'imagerie

D'autres signes radiologiques montrant une extension locale importante permettent d'orienter la prise en charge thérapeutique sans pour autant présenter de valeur prédictive. Ces signes sont les suivants : une lyse osseuse au contact de la tumeur, notamment de la lame criblée et du sinus sphénoïde, ainsi qu'un envahissement des parties molles et des structures vasculo-nerveuses adjacentes^{20,43}.

3.9.2 Histologiques

L'analyse histologique, d'une biopsie tumorale ou de la pièce opératoire après chirurgie, apporte des éléments pronostiques supplémentaires. Les facteurs péjoratifs recherchés sont^{21,40,63,64} :

- L'architecture solide (> 70%)
- Le type indifférencié, défini par le marqueur p53
- L'index de prolifération cellulaire élevé (surexpression du marqueur Ki-67)
- La présence d'engainements périnerveux
- L'envahissement osseux
- L'envahissement des marges d'exérèse chirurgicale

D'autre part, semblerait que la présence d'une infiltration périneurale à l'histologie comme facteur pronostique fasse débat selon les différents auteurs ; ce point sera abordé en détails dans la partie 4.2.5 de l'introduction.

3.9.3 Liés au stade

Comme tout autre cancer, la découverte d'un CAK à un stade tumoral avancé sur le plan locorégional et/ou métastatique (stade IV A-B-C) sera de plus mauvais pronostique qu'un stade précoce^{13,40}. Par ailleurs, la présence d'adénopathies cliniques (cN+) et/ou histologiques

(pN+) au diagnostic initial est corrélée à l'apparition de métastases secondaires et à un pronostic de survie plus sombre^{30,65}.

3.9.4 Liés au traitement

Le facteur pronostique thérapeutique le plus favorable est la résection chirurgicale complète en marges saines à l'analyse histologique définitive^{21,66}. En revanche, le bénéfice de la radiothérapie post-opératoire sur la survie globale et le contrôle locorégional reste controversé.

En effet, dans une étude de 2007, Lupinetti et al. ont montré une amélioration significative de la survie globale chez les patients traités par chirurgie puis radiothérapie complémentaire, en comparaison aux autres modalités thérapeutiques qui étaient : chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie exclusives, chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante, radiochimiothérapie concomitante seule ou après traitement chirurgical ($p=0,018$)¹³. D'autres études ont également conclu à un meilleur contrôle local après une radiothérapie adjuvante^{30,67}. A contrario, Amit et al. ne retrouvent pas de différence en terme de survie globale, ni de contrôle loco-régional en cas d'irradiation post-opératoire ($p=0,58$ et $p=0,35$ respectivement)^{13,37}.

3.9.5 Récidives et survie

Dans la littérature, le CAK est communément appelé « the slow killer » (le tueur lent), en raison de son pouvoir de récurrence tardive d'une part, et de son faible pronostic au long terme, d'autre part²⁷.

Pour les CAK localisés au niveau de la tête et du cou, Amit et al estiment le taux de survie globale, survie spécifique et survie sans récurrence à 5 ans à 76%, 80% et 68% respectivement³⁷.

Par ailleurs, le risque de récurrence locale à 5 ans semble plus élevé (26-58%) que le risque de métastases à distance (11-37%)^{19,30,37}. En revanche l'apparition de lésions secondaires est associée à une survie médiocre avec une médiane de 2 à 3 ans ($p < 0,05$)³⁷; la récurrence locale ne semble pas être un facteur pronostique indépendant en terme de survie ($p = 0,89$)³⁰. Enfin, le taux de survie globale spécifique aux CAK des cavités nasosinusiennes est de 50-86% à 5 ans, 48% à 10 ans et 22% à 20 ans^{13,29,65}.

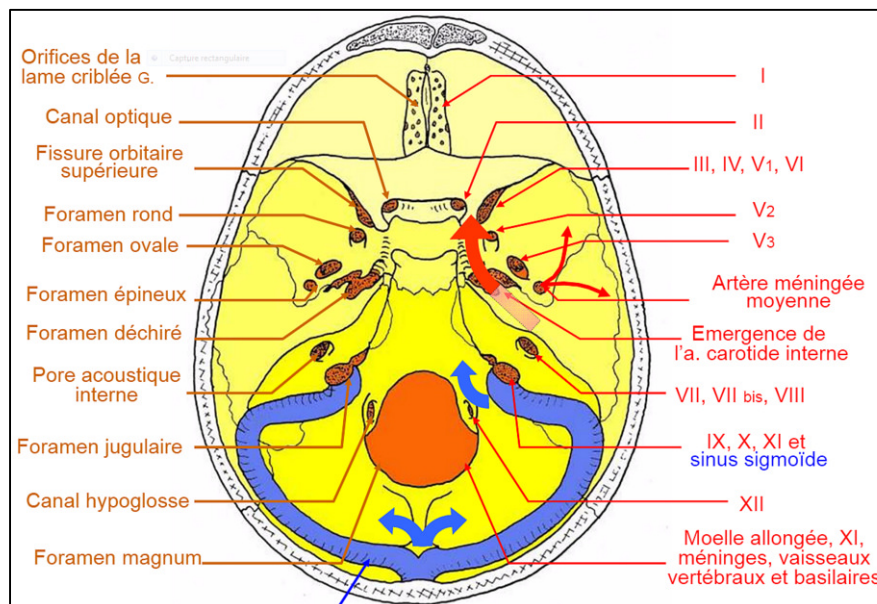
4. Invasion péri-neurale en tête et cou

4.1 Rappels sur les nerfs crâniens et la base du crâne

Les éléments anatomiques d'intérêt sont le nerf trijumeau (5^{ème} paire crânienne) avec ses 2^e et 3^e branches, les nerfs vidiens, ainsi que leurs trajets et forams respectifs.

La figure 4 est un schéma anatomique permet de rappeler l'ensemble des forams situés au niveau de la base du crâne.

Figure 4 : Forams de la base du crâne et leur contenu⁶⁸



4.1.1 Anatomie descriptive⁶⁹

Le nerf trijumeau (V) est le plus volumineux des nerfs crâniens. Il présente à la fois une double composante sensitive et motrice : les fibres sensibles confluent vers le ganglion trigéminal (ou ganglion de Gasser) à la base du crâne, alors que les fibres motrices proviennent des noyaux masticateurs situés dans le tronc cérébral (pont). Ce nerf donne naissance à 3 branches, destinées à l'innervation supérieure, moyenne et inférieure de la face, qui sont :

- Le nerf ophtalmique (V1), sensitif
- Le nerf maxillaire (V2), sensitif
- Le nerf mandibulaire (V3), sensitif et moteur

Le nerf maxillaire (V2) sort du crâne par le foramen rond et pénètre dans les espaces profonds de la face pour rejoindre la fosse ptérygo-palatine. Il chemine dans le canal infra-orbitaire et s'extériorise au niveau du plancher de l'orbite par le foramen infra-orbitaire où il distribue ses rameaux sensitifs dont : le nerf méningien moyen, le nerf sous-orbitaire et le nerf sphéno-palatin (issus du ganglion sphéno-palatin) qui donne naissance aux rameaux dentaires (ou alvéolaires) supérieurs ainsi qu'aux nerfs palatins (Figure 5).

Le nerf mandibulaire (V3) est une confluence de racines sensibles et motrices qui émergent de la base du crâne par le foramen ovale. Il présente également une composante végétative qui participe à l'innervation autonome des glandes salivaires. Les fibres motrices du V3 sont destinées à l'innervation motrice des muscles masticateurs (masseter, temporal, ptérygoïdiens) et du muscle mylo-hyoïdien. Les fibres sensibles innervent la méninge, la muqueuse des joues et du plancher, les 2/3 antérieur de la langue via le nerf lingual, ainsi que les dents mandibulaires, le menton et la lèvre inférieure via le nerf alvéolaire inférieur qui fait saillie sous la peau par le foramen mentonnier (Figure 6).

Figure 5 : Branches du nerf maxillaire (V2)⁷⁰

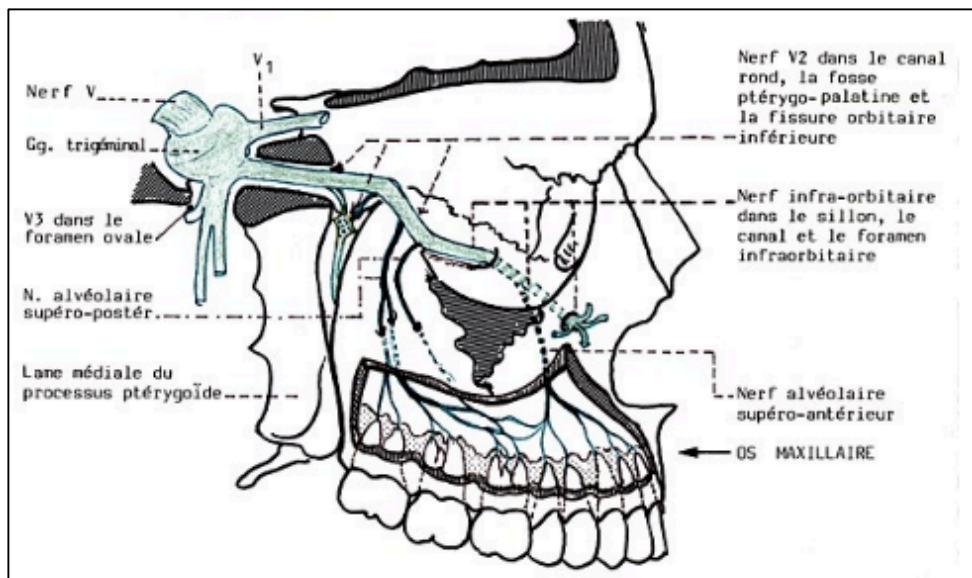
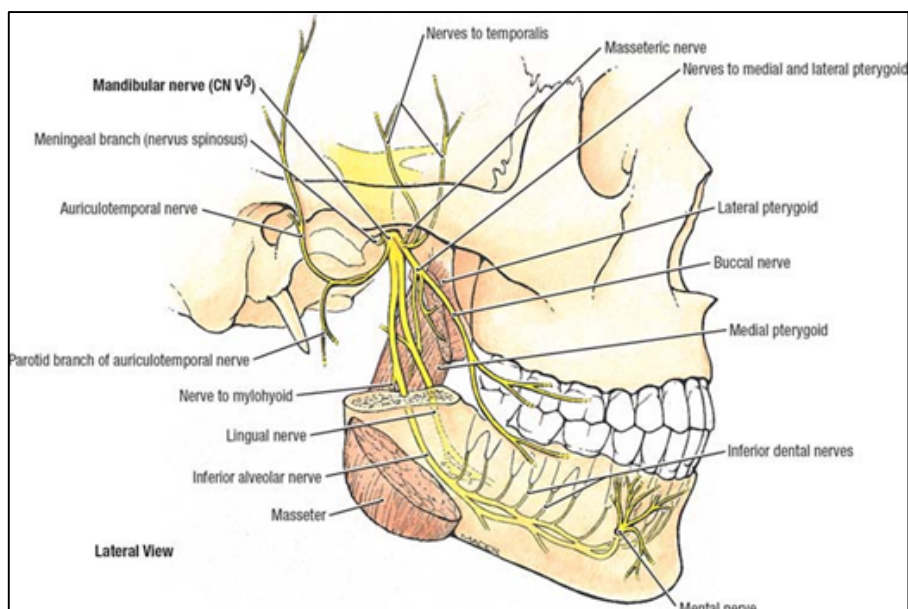
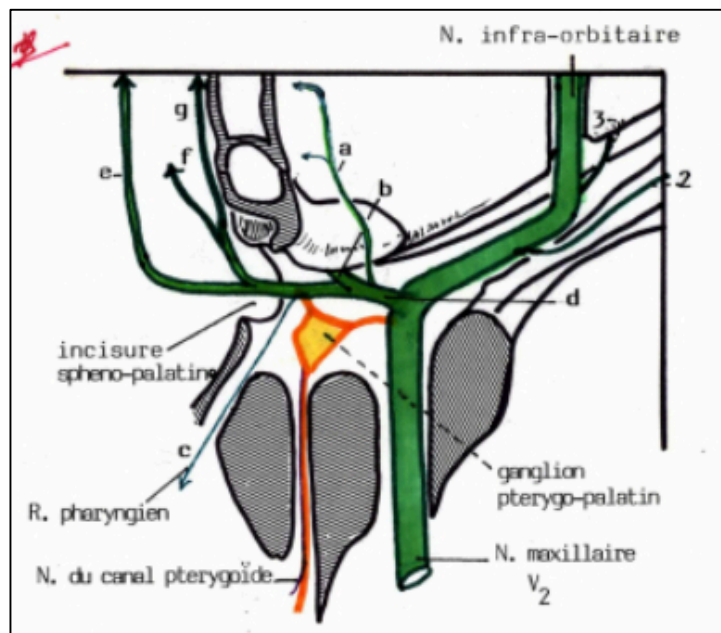


Figure 6 : Branches du nerf mandibulaire (V3)⁷¹



Le nerf vidien (ou nerf ptérygoïdien) chemine dans le canal ptérygoïdien de l'os sphénoïde avec l'artère correspondante puis pénètre dans la fosse ptérygo-palatine pour rejoindre le ganglion sphéno-palatin. Ce nerf joue un rôle dans l'innervation autonome des glandes lacrymales (Figure 7).

Figure 7 : Ganglion ptérygo-palatin et nerf vidien⁷²



4.1.2 Radio-anatomie

Dans cette partie, l'anatomie radiologique « normale » des nerfs trijumeau (V2-V3), palatins, vidien, de la fosse ptérygo-palatine et de leur contenant osseux sera illustrée par une succession de coupes scannographiques et IRM (Figures 8-9).

Figure 8 : Coupes axiales TDM non injectées (A-B) et IRM en T2 (C-D)
 (A) Canal des nerfs grands et petits palatins (flèche orange)
 (B) Fosse ptérygo-palatine (flèche verte), foramen rond (flèche bleue), canal ptérygoïdien (flèche jaune), foramen ovale (flèche rouge)
 (C) Foramen rond au sommet de la FPP (flèche bleue)
 (D) Canal ptérygoïdien du nerf vidien (flèche jaune)



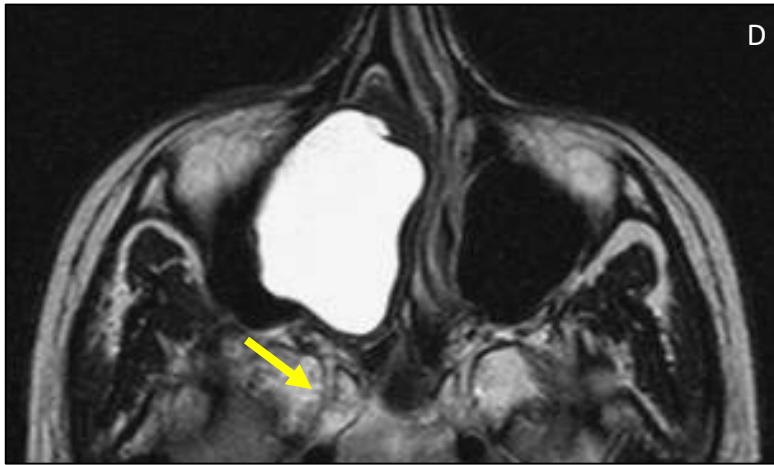
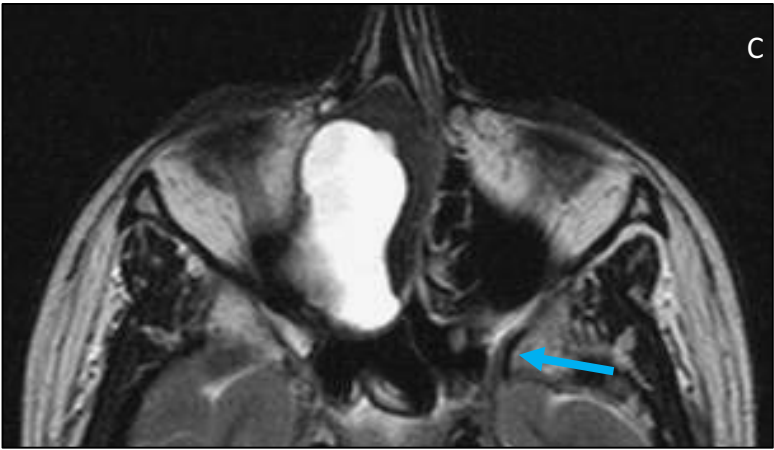
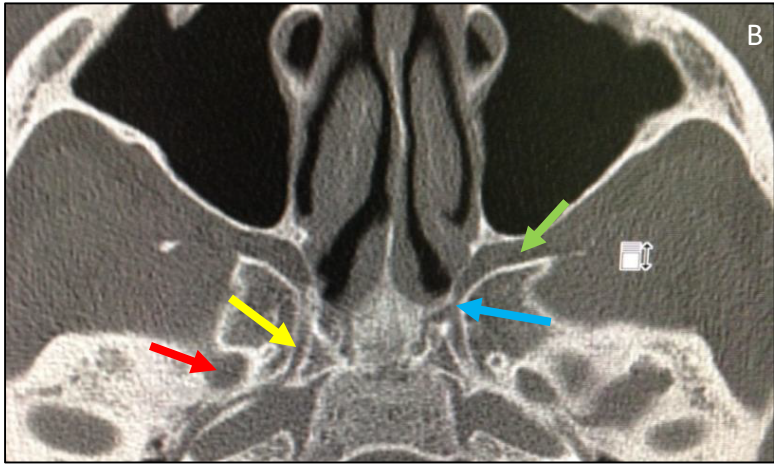
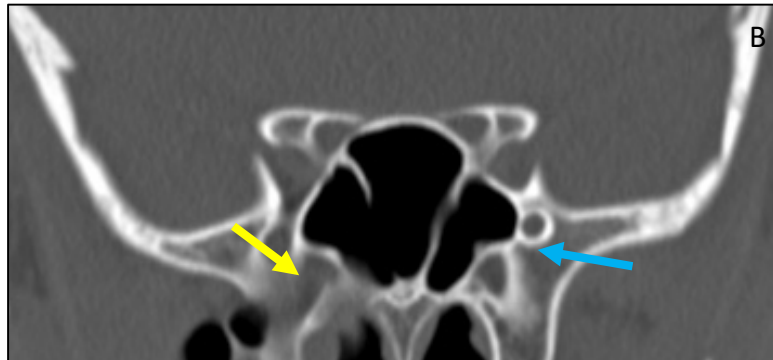


Figure 9 : Coupes coronales TDM (A-B-C)
(A) Fissure infra-orbitaire (flèche blanche)
(B) Foramen rond (flèche bleue), canal ptérygoïdien (flèche jaune)
(C) Foramen ovale (flèche rouge)



4.2 CAK et neurotropisme

4.2.1 Généralités

L'invasion périneurale est un mécanisme de propagation tumorale retrouvé dans plusieurs variétés de cancers comme notamment dans les cancers du pancréas, de l'œsophage, ou encore de la prostate. En tête et cou, les 2 types histologiques reconnus pour leur potentiel neurotrope sont le carcinome adénoïde kystique (20-80%) et le carcinome épidermoïde (CE ; 2-50%)^{44,73-75}. En fonction du site primitif de la tumeur, les nerfs les plus souvent concernés sont les branches du nerf trijumeau (V2, V3) et du nerf facial (VII)^{44,74,76,77}.

La notion d'invasion périneurale représente ainsi l'atteinte des structures nerveuses adjacentes à la tumeur : il peut s'agir soit d'un envahissement tumoral des fibres nerveuses à proprement parler, soit d'une simple infiltration tumorale des tissus conjonctifs le long du trajet du nerf⁴⁴. Cette distinction peut être devinée à l'imagerie via des signes directs ou indirects, mais ne peut être confirmée que par l'analyse histologique des recoupes nerveuses réalisées au bloc opératoire.

Sur le plan physiopathologique, il existe un mécanisme moléculaire médié par des récepteurs spécifiques, les N-CAM (*neural cell adhesion molecule*), présents à la fois dans le tissu périneural et sur la membrane des cellules tumorales. L'expression de ces récepteurs par certaines tumeurs explique donc leur potentiel à disséminer le long des nerfs. Ainsi, il a été montré que 93% des CAK et 93% des CE présentant une invasion périneurale expriment les marqueurs N-CAM⁷⁷⁻⁸⁰.

4.2.2 Manifestations cliniques

L'invasion périneurale des cancers cervico-faciaux est rarement révélée par un déficit sensitivo-moteur des paires crâniennes à l'examen clinique. En effet, 40-50% des patients sont

asymptomatiques au diagnostic initial malgré une invasion périnerveuse avérée à l'imagerie^{74,77,81-83}. Certains patients peuvent présenter des signes fonctionnels au niveau d'une hémiface à type d'hypoesthésies, brûlures, picotements, névralgie du trijumeau, parésies etc... Ces symptômes aspécifiques de la maladie tumorale sont à l'origine d'un retard diagnostic.

Par ailleurs, cette discordance radio-clinique peut être également transposée à l'examen histologique puisqu'il arrive fréquemment de retrouver une atteinte tumorale du nerf ou de son environnement sans aucun retentissement clinique associé^{74,84}.

4.2.3 Diagnostic radiologique

La détection d'une invasion périneurale à l'imagerie est indispensable pour orienter la prise en charge thérapeutique, notamment pour prédire la résécabilité de la tumeur et par conséquent définir les marges d'exérèse en cas de traitement chirurgical^{82,85}.

Le scanner laisse deviner une atteinte nerveuse grâce à des critères radiologiques indirects montrant une anomalie du contenant osseux (foramen, fissure ou canal) dans lequel circule le nerf infiltré par la tumeur ; cette modification des contours osseux peut être une érosion, un épaissement ou un simple élargissement de diamètre. Les signes directs radiologiques qui permettent de poser le diagnostic d'infiltration périnerveuse sont observés à l'IRM : il s'agit soit d'un remplacement de la graisse périneurale qui apparaît donc en hyposignal, soit d'une prise de contraste intense du nerf atteint, après injection en pondération T1 avec saturation de graisse, associée ou non à un élargissement de ce nerf⁸².

Ainsi, lors du bilan initial d'un CAK du massif facial, une atteinte des paires crâniennes doit être systématiquement recherchée à l'imagerie ; l'IRM reste l'examen de référence pour

détecter une invasion péri-neurale, avec une sensibilité de 95-100% et une spécificité de 63-85% (vs 88% et 89% respectivement pour le scanner)^{76,77,82,86}.

Par ailleurs, une étude récente a montré l'intérêt de la TEP 18-FDG dans le diagnostic de l'invasion péri-neurale et son impact pronostique pour les tumeurs malignes en tête et cou⁸⁵ : 100% des patients atteints (n=28/81) avaient une infiltration périnerveuse détectée par la TEP, et une valeur SUVmax élevée du nerf concerné était corrélée à une survie globale significativement moins bonne (p=0,001).

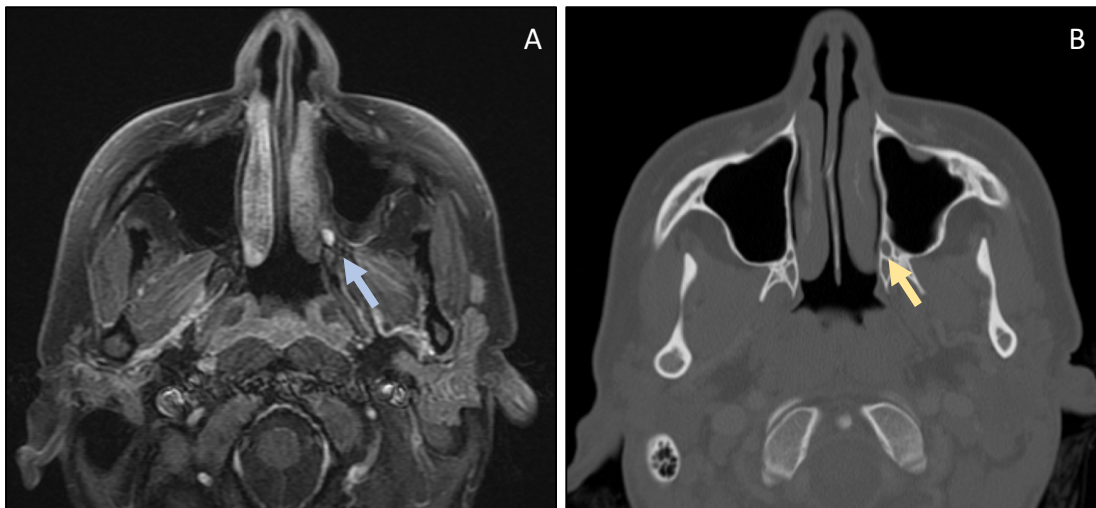
Quelques exemples d'images pathologiques d'infiltration et d'envahissement péri-nerveux sont illustrés dans la figure 10.

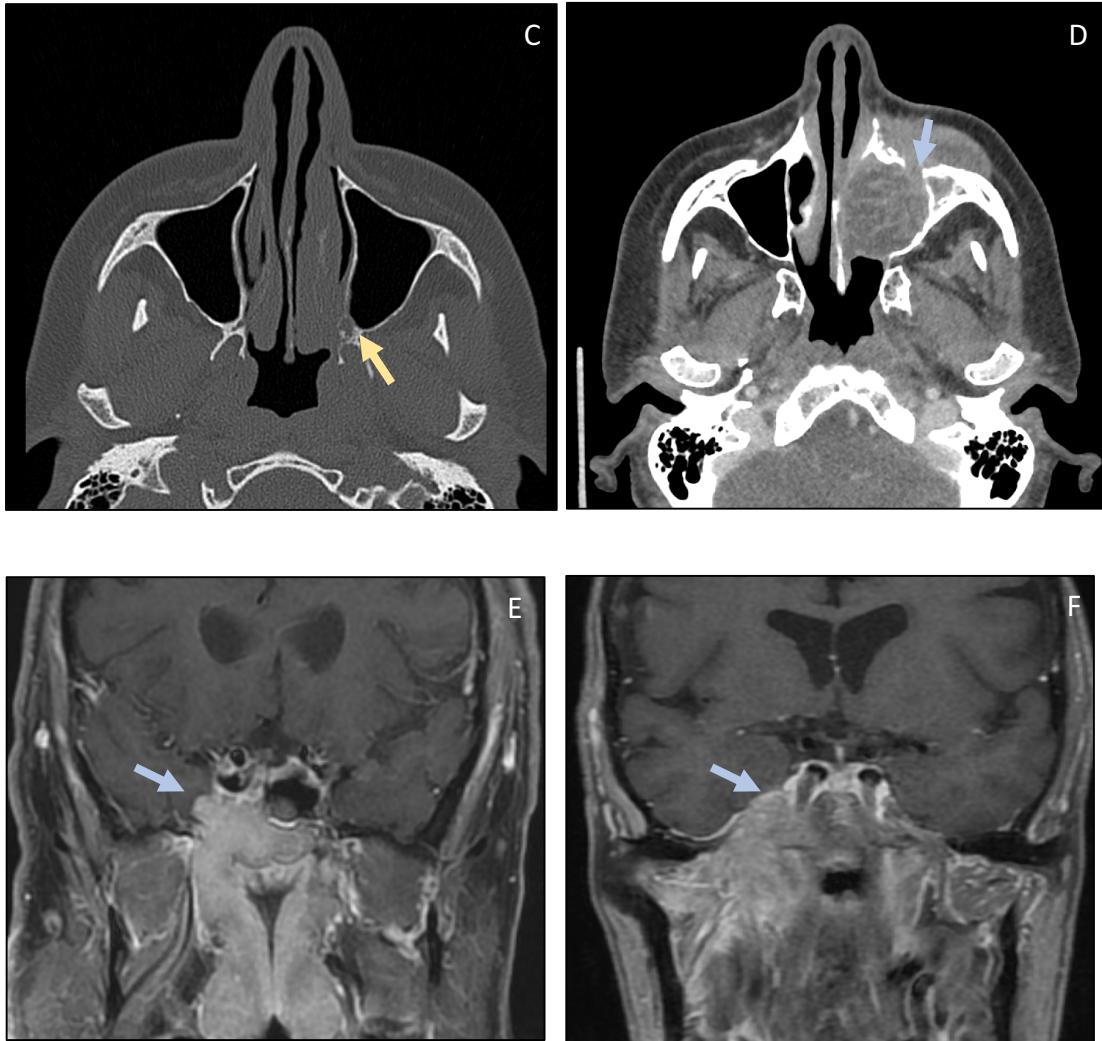
Figure 10 : Signes directs (flèches bleues) et indirects (flèches jaunes) d'atteinte péri-nerveuse au scanner (B-C-D) et à l'IRM (A-E-F).

A : Prise de contraste du nerf palatin gauche dans son foramen en T1 avec injection.

B : Elargissement du foramen petit palatin gauche. C : Erosion du foramen palatin gauche.

D : Envahissement tumoral du V2 au foramen infra-orbitaire gauche. E : Prise de contraste du V2 au foramen rond droit. F : Prise de contraste le long du V3 droit





4.2.4 Diagnostic histologique

Sur le plan histologique, l'invasion périneurale correspond à la présence de cellules tumorales dans l'environnement entourant un ou plusieurs nerfs référencés, appelés « named nerve » dans la littérature (par ex : VII, V)^{24,87}. Elle se distingue donc de l'engainement périnerveux qui concerne essentiellement les petits rameaux nerveux confinés au sein même de la tumeur²⁴.

Deux descriptions morphologiques sont le plus souvent citées dans la littérature^{73,75,82} : d'une part l'infiltration périneurale, où les cellules tumorales s'insèrent dans la gaine du nerf (épinèvre) sans l'envahir, et d'autre part, l'invasion intraneurale définie par l'envahissement tumoral de la périnèvre entre les faisceaux nerveux, avec ou sans destruction axonale associée

(Figure 11-12). Une troisième entité histologique à type d'inflammation périneurale est également décrite : elle correspond à la présence dans l'espace périnerveux d'un infiltrat lymphocytaire accompagnant les cellules tumorales⁷⁵.

Enfin, il semblerait que l'invasion périneurale soit plus fréquemment associée aux architectures cribriformes et solides (39%) des CAK, alors qu'elle n'est retrouvée que dans 23% des formes tubulaires^{24,33}.

Figure 11 : Schéma anatomique d'un nerf⁸⁸

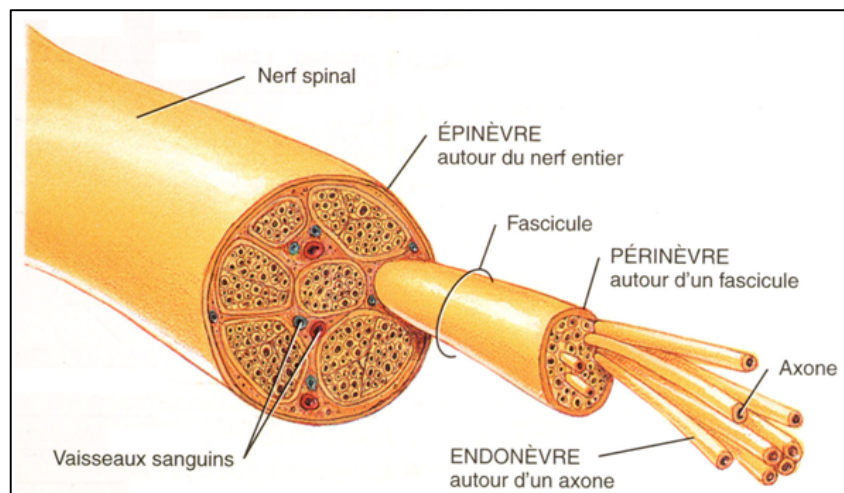
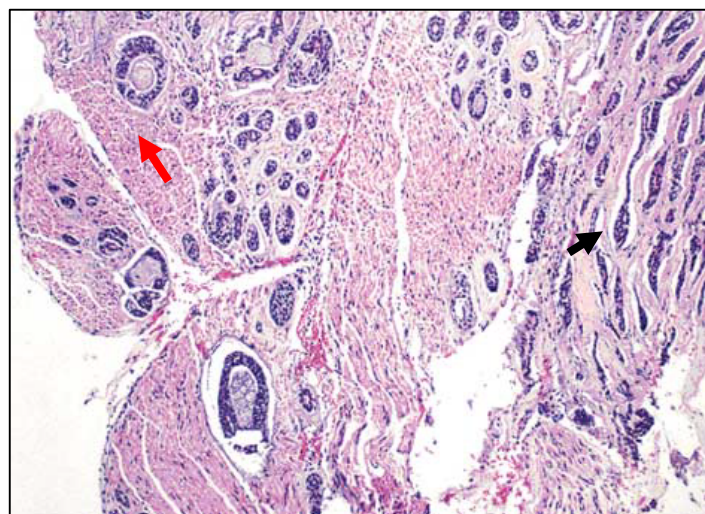


Figure 12 : Invasion périneurale (flèche rouge) et intraneurale (flèche noire) en coupe histologique



4.2.5 Valeur pronostique

L'impact pronostique de l'invasion péri-neurale chez les patients porteurs d'un CAK de la tête et du cou, reste controversé. En effet, plusieurs études ne retrouvent pas de différence significative en cas d'invasion périnerveuse en terme de survie^{73,75,89,90} d'une part, et de récurrence locale et/ou à distance d'autre part^{30,34}. Parfois une différence significative est mise en évidence en analyse univariée mais celle-ci disparaît après analyse multivariée^{84,91}. A contrario, d'autres auteurs considèrent l'invasion péri-neurale comme un facteur pronostique défavorable aussi bien pour la survie globale que pour le contrôle local et l'apparition de métastases à distance ($p < 0,05$)^{20,36,40,92,93}.

Par ailleurs, Amit et al. ont comparé invasion péri-neurale et invasion intraneurale ; ils ont montré que la survie globale (OS), la survie spécifique (DSS) et la survie sans récurrence (DFS) étaient significativement plus mauvaises à 5 ans uniquement en cas d'envahissement intraneural par la tumeur (OS : $p = 0,03$; DSS : $p = 0,02$; DFS : $p = 0,006$)⁷⁵.

OBJECTIFS

1. Problématique

En raison de leur rareté, plusieurs notions autour des CAK du massif facial restent controversées dans la littérature, notamment les facteurs principaux impactant le pronostic de ces tumeurs, dont l'atteinte des structures nerveuses adjacentes. Ainsi, nous avons mené une étude monocentrique rétrospective décrivant l'histoire naturelle des CAK du massif facial au sein d'une cohorte de 55 patients suivis à GR, puis nous avons recherché les facteurs pronostiques de survie globale et de survie sans récurrence dans cette population.

2. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était, après avoir réalisé une analyse topographique précise des atteintes périnerveuses, de rechercher d'éventuels facteurs prédictifs d'une invasion périneurale histologique, puis d'en définir l'impact pronostique en termes de survie globale et de survie sans récurrence

3. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient de décrire l'histoire naturelle des CAK du massif facial et notamment la survie globale, la survie sans récurrence, et la survie sans récurrence locale ainsi que les facteurs pronostiques associés.

PATIENTS & METHODES

1. Critères de sélection

Cette étude rétrospective, monocentrique, a été menée au Gustave Roussy, Centre de Lutte Contre le Cancer, (Villejuif, France) du 1^{er} Janvier 1999 au 31 Juillet 2018, dans le département de carcinologie cervico-faciale, regroupant le pôle chirurgical, le pôle de radiothérapie et celui d'oncologie médicale. Parmi les patients suivis pour un carcinome adénoïde kystique, seuls ceux présentant un CAK dont la lésion primitive était localisée au niveau du massif facial (cavités naso-sinusiennes et infrastructures) étaient sélectionnés. Les patients pris en charge initialement dans un autre centre puis secondairement à Gustave Roussy étaient également inclus. Les critères de non-inclusion étaient les suivants : âge < 18 ans, autre localisation primitive que le massif facial, patients n'ayant pas poursuivi les soins à GR après la 1^{ère} consultation.

Tous les dossiers de patients étaient discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avant chaque décision ou modification de prise en charge thérapeutique. Le comité rassemblait un radiologue, un radiothérapeute, un oncologue médical et un chirurgien ORL.

2. Ethique

Cette étude a été approuvée par le Comité Local d'Ethique Hospitalier de Gustave Roussy.

3. Bilan initial

3.1 Clinique

A la 1^{ère} consultation, les signes fonctionnels ainsi que les signes physiques ayant conduit au diagnostic tumoral étaient recherchés à l'interrogatoire et à l'examen clinique, notamment avec un examen neurologique et des paires crâniennes complet.

En ce qui concerne les patients adressés secondairement à Gustave Roussy dans le cadre d'une récurrence locorégionale et/ou en vue d'un traitement complémentaire, l'interrogatoire ainsi que les courriers médicaux avaient permis de définir les symptômes présents au diagnostic initial.

3.2 Imagerie

3.2.1 Bilan d'extension loco-régionale et à distance

Un bilan d'imagerie diagnostique par TDM et/ou IRM cervico-faciale avec injection de produit de contraste était réalisé afin d'identifier l'origine exacte de la tumeur, d'évaluer son extension locale, notamment aux structures nerveuses, et de rechercher la présence d'adénopathies jugulo-carotidiennes et/ou rétropharyngées associées.

Les patients avaient également réalisé un scanner thoraco-abdomino-pelvien (et/ou un PET-scanner) à la recherche de métastases à distance, notamment au niveau pulmonaire et hépatique.

3.2.2 Interprétation

Nous avons analysé, avec l'aide du Docteur F. Bidault (radiologue), les images initiales d'IRM et/ou de TDM, disponibles sur le PACS de GR, afin d'identifier la présence d'une atteinte nerveuse par la tumeur. Les nerfs évalués étaient :

- Le V2 (nerf maxillaire) : portion extra et intracrânienne, et foramen rond
- La fosse ptérygo-palatine
- Les nerfs palatins
- Le nerf vidien
- Le V3 (nerf mandibulaire) : portion extra et intracrânienne, et foramen ovale

Nous avons également distingué une atteinte nerveuse d'emblée par envahissement tumoral, d'une infiltration du/des nerfs, à distance de la tumeur, grâce à la présence de signes radiologiques directs et/ou indirects, décrits précédemment dans l'Introduction (3.6.4).

3.3 Histologie

L'analyse histologique a été faite sur des biopsies de la lésion tumorale et sur la pièce opératoire chez les patients traités par chirurgie première.

Nous avons pris en considération les premiers comptes-rendus d'anatomopathologie pour rechercher les critères suivants :

- le profil morphologique prédominant,
- la présence d'engainements périnerveux,
- un envahissement ganglionnaire avec notion de rupture capsulaire
- la qualité des marges d'exérèse chirurgicale,
- un envahissement tumoral à l'examen définitif des recoupes nerveuses réalisées en peropératoire (notamment au niveau nerf V2)

4. Modalités thérapeutiques

Pour chaque patient, initialement pris en charge à GR ou non, le projet personnalisé de soins était discuté en RCP. Une prise en charge curative ou palliative était retenue selon l'état général du patient, l'extension tumorale, une récurrence locale et/ou à distance.

Les moyens thérapeutiques proposés en 1^{ère} intention en fonction des patients étaient :

- La chirurgie et/ou
- La radiothérapie exclusive ou post-opératoire.

En cas de traitement chirurgical, certains patients avaient bénéficié d'un évidement ganglionnaire cervical homolatéral à la tumeur ; il s'agissait soit d'un curage sélectif, soit d'un curage radical modifié.

Pour certains patients, la radiothérapie était potentialisée par une chimiothérapie à base de sels de platine (CDDP - cisplatine). La chimiothérapie concomitante était administrée de manière hebdomadaire ou en 3 séances à J1-J22-J43.

Enfin, nous nous sommes intéressés à la prise en charge thérapeutique proposée aux patients en situation de récurrence loco-régionale et/ou métastatiques après traitement curatif initial.

5. Suivi

Dès lors que les patients avaient initié une prise en charge à GR, le suivi était assuré par les mêmes intervenants (chirurgiens, radiothérapeutes, oncologues médicaux) sur toute la durée du traitement.

Tous les patients étaient revus en consultation par chaque spécialiste dans les 3-4 mois suivants la fin du traitement avec une imagerie (IRM et/ou TDM) de référence post-

thérapeutique. Les consultations de suivi avaient lieu tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis une fois par an pendant au moins 5 ans.

Un scanner thoracique était réalisé de manière systématique une fois par an pour surveiller l'apparition et/ou l'évolution de lésions pulmonaires d'allure secondaire.

En cas de récurrence locale et/ou à distance, un PET-scanner était également demandé à la recherche de localisations métastatiques autres que pulmonaires.

6. Critères de jugement

6.1 Principal

Le critère de jugement principal était le taux de survie globale et survie sans récurrence des CAK du massif facial traités chirurgicalement et présentant des recoups nerveuses positives à l'histologie définitive.

6.2 Secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient la survie globale, la survie sans récurrence ainsi que la survie sans récurrence locale des patients de l'ensemble de la cohorte, en fonction de différents facteurs pronostiques potentiels (cliniques, radiologiques, histologiques et thérapeutiques).

7. Analyse statistique

Nous avons utilisé les logiciels BiostaTGV (Inserm, France) et IBM SPSS statistics (SPPS Inc, Chicago) pour l'analyse statistique des données. Les courbes de survie globale (OS), de survie sans maladie (DFS) et de survie sans récurrence locale (LRFS) étaient calculées par la méthode de Kaplan-Meier ; les facteurs pronostiques étaient ensuite analysés par un test de Log-Rank. L'OS était mesurée à partir de la date initiale du diagnostic tumoral jusqu'à la date de décès ou de fin de suivi. La DFS était considérée comme la période entre le diagnostic initial de la maladie et la survenue d'un événement parmi les suivants : la récurrence du CAK, quelle que soit la localisation (locale, régionale, à distance), ou le décès qu'il soit en rapport ou non avec la maladie tumorale. La LRFS était définie comme le délai post-opératoire durant lequel la maladie n'avait pas récidivé au niveau du site tumoral primitif. La période du suivi était calculée entre la date de prise en charge initiale à GR et la date des dernières nouvelles ou du décès du patient. La recherche d'une corrélation entre variables qualitatives était mesurée par un test de Fisher exact. La date du diagnostic initial correspond à la date de découverte de la maladie ; la date de fin de suivi correspond à la date de la dernière consultation. Le seuil de significativité était fixé à une valeur de $p < 0,05$ pour chaque test.

RESULTATS

1. Patients (Tableau 4)

1.1 Caractéristiques démographiques

Dans cette étude, nous avons analysé 55 dossiers de patients pris en charge consécutivement à Gustave Roussy (GR) pour un CAK du massif facial entre 1999 et 2018. Seize patients avaient été traités initialement dans un autre établissement puis adressés secondairement à GR pour des motifs variés : récurrence locale (n=9) dont 2 présentaient une récurrence métastatique à distance associée, traitement complémentaire après chirurgie première (n=4), poursuite évolutive (n=1), surveillance simple (n=1), 2^e avis (n=1).

Dans la population étudiée, 29 femmes et 26 hommes étaient inclus (sex ratio F/H = 1,12). L'âge médian était de 50,4 ans : le patient le plus jeune avait 18 ans et le plus âgé 76,6 ans. Seuls deux patients avaient un âge > 70 ans (4%).

Aucun antécédent notable n'était identifié parmi les patients. Un tabagisme, actif ou sevré, était retrouvé chez 10 patients, avec un maximum de 30 paquets-années. Seuls deux patients présentaient une consommation d'alcool de manière chronique.

1.2 Examen clinique

1.2.1 Signes fonctionnels

Les symptômes principaux ayant amené les patients à consulter auprès d'un ORL ou d'un dentiste étaient : une obstruction nasale unilatérale (n=12), des douleurs au niveau de la face (n=12) et l'apparition d'une tuméfaction au niveau du palais dur (n=18).

D'autres signes cliniques plus rares étaient également rapportés : larmoiements (n=4), épistaxis (n=3), diplopie (n=3), otalgie réflexe (n = 2), dysgueusie (n = 1).

1.2.2 Signes physiques

A la consultation initiale, l'examen clinique constatait une tuméfaction palatine chez 18 patients et l'examen neurologique montrait une hypoesthésie dans le territoire de la branche maxillaire du nerf trijumeau (V2) chez 9 patients.

Les autres signes retrouvés étaient les suivants : exophtalmie (n=4), trismus (n=1), communication bucco-sinusienne (n=1), hypoesthésie du V3 (n=1).

1.3 Bilan initial

Tous les patients ont bénéficié d'un examen radiologique (TDM et IRM injectées) permettant de mettre en évidence le processus tumoral à son site d'origine : 37 IRM et 35 scanners cervico-faciaux de référence étaient à disposition pour notre étude.

Les 55 patients avaient également réalisé un bilan d'extension (scanner thoraco-abdomino-pelvien et/ou PET-scanner) afin d'identifier la présence de métastases à distance au moment du diagnostic initial de la tumeur.

1.4 Suivi

La durée moyenne de suivi, dès lors que les patients étaient pris en charge à Gustave Roussy, était de 73,5 mois \pm 56 mois, avec une médiane de 63 mois (3-288 mois).

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et démographiques

Variables	Total, n=55 (%)
Sexe	
Hommes	26 (47%)
Femmes	29 (53%)
Âge	
Médiane (ans)	50 (18-76)
≤ 70 ans	53 (96%)
Tabagisme	
Oui	10 (19%)
Non	42 (81%)
N/A	3
Signes fonctionnels	
Obstruction nasale	12 (23%)
Douleurs de la face	12 (23%)
Tuméfaction du palais dur	18 (34%)
Autres	13 (25%)
N/A	2
Signes physiques	
Tuméfaction du palais dur	18 (34%)
Hypoesthésie du V2	9 (17%)
Autres	8 (15%)
N/A	2
Suivi (mois)	
Moyenne	73,5 ± 56
Médiane	63 (3-288)

N/A : non applicable

2. CAK au diagnostic initial (Tableau 5)

2.1 Localisation

Dans notre étude, les CAK nasosinusiens prenaient leur origine dans les régions anatomiques suivantes :

- Etage moyen de la face : sinus maxillaire (n=24), éthmoïde (n=3), fosses nasales (n=7)
- Espace profond de la face : fosse infra-temporale (n=1)
- Massif facial inférieur : infrastructure ou plancher du sinus maxillaire (n=20)

2.2 TNM clinico-radiologique

La classification TNM de la tumeur était basée sur l'ensemble des éléments retrouvés à l'examen clinique et à l'imagerie.

2.2.1 Classification T

Le diagnostic tumoral était posé essentiellement à un stade localement avancé puisque 61% des patients (27/44) présentaient un CAK classé T4 lors de leur prise en charge initiale : 25 T4a et 2 T4b. Neuf tumeurs étaient classées T3, six tumeurs T2 et deux tumeurs T1. Nous n'avons pu déterminer la classification T au moment du diagnostic chez 11 patients traités initialement hors GR.

2.2.2 Classification N

L'examen clinique et/ou radiologique ne retrouvait pas d'adénopathies cervicales jugulo-carotidiennes dans 92% des cas (n=45). Quatre patients présentaient des adénopathies cervicales localisées en zone II, classées N1 (n=2) et N2b (n=2) : le site tumoral primitif était le sinus maxillaire dans 2 cas (1 N1 et 1 N2b), et l'infrastructure dans les 2 autres cas (1 N1 et 1 N2b).

2.2.3 Classification M

Trois patients (5%) étaient considérés métastatiques d'emblée sur le bilan d'extension initial (M1). Un patient avait des métastases pulmonaires isolées et les 2 derniers présentaient des localisations secondaires mixtes : pulmonaires et hépatiques pour le 1^{er}, osseuses et hépatiques pour le 2nd.

Cinquante-deux patients étaient classés M0 au diagnostic initial, soit 95% des cas.

Tableau 5 : Caractéristiques initiales de la tumeur

Variables	Total, n=55 (%)
Localisation	
Sinus maxillaire	24 (44%)
Ethmoïde	3 (5%)
Fosses nasales	7 (13%)
Fosse infratemporale	1 (2%)
Infrastructure	20 (36%)
Classification ct	
T1	2 (5%)
T2	9 (20%)
T3	6 (14%)
T4	27 (61%)
N/A	11
Classification cN	
N0	45 (92%)
N1	2 (4%)
N2(b)	2 (4%)
N3	0
N/A	6
Classification cM	
M0	52 (95%)
M1	3 (5%)

N/A : non applicable

2.3 Caractéristiques radiologiques

2.3.1 Généralités

La relecture du bilan d'imagerie réalisé au diagnostic initial était possible pour 40 patients, ainsi 37 IRM et 35 scanners du massif facial ont été analysés. Huit patients n'avaient passé que l'un des deux examens. Sur les 15 dossiers sans imagerie disponible sur le PACS, les comptes-rendus de radiologie de 2 patients ont été utilisés pour recueillir les éléments d'intérêt.

Les signes radiologiques directs et indirects d'invasion tumorale des nerfs V2, V3, palatins et vidiens ont été recherchés de manière systématique.

2.3.2 Neurotropisme et imagerie

Des images anormales, à type d'infiltration et/ou envahissement nerveux (cf paragraphe 4.3), étaient retrouvées chez 25 patients (63%) : 14 cas sur le trajet du V2, 21 cas au niveau des nerfs palatins, 17 cas dans la fosse ptérygo-palatine, 7 cas au niveau du nerf vidien et enfin le dernier cas sur le trajet du V3 (Tableau 6).

Dans le tableau 7, nous avons représenté les différents nerfs affectés chez les 25 patients concernés, en indiquant la localisation initiale de la masse tumorale et s'il s'agissait d'une infiltration et/ou d'un envahissement des nerfs par la tumeur.

Tableau 6 : Atteinte nerveuse radiologique

Variables		Total imageries relues, n=40 (%)	Total atteintes nerveuses, n=25 (%)
V2	Oui	14 (35%)	14 (56%)
	Non	26 (65%)	9 (44%)
Nerfs palatins	Oui	21 (53%)	21 (84%)
	Non	19 (47%)	4 (16%)
FPP	Oui	17 (43%)	17 (68%)
	Non	23 (57%)	8 (32%)
Nerf vidien	Oui	7 (18%)	7 (28%)
	Non	33 (82%)	18 (72%)
V3	Oui	1 (2,5%)	1 (4%)
	Non	39 (97,5%)	24 (96%)

N/A : non applicable ; FPP : fosse ptérygo-palatine

Tableau 7 : Atteinte nerveuse détaillée par patient (n=25)

Patients	V2 extra	V2 FR	V2 intra	N. palatins	FPP	V3 extra	V3 FO	V3 intra	N. vidien	Infiltration	Invasion	Localisation
n°4	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+	Sinus maxillaire
n°8	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	Sinus maxillaire
n°9	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	Sinus maxillaire
n°10	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	Sinus maxillaire
n°12	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	Sinus maxillaire
n°13	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	Sinus maxillaire
n°14	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	Sinus maxillaire
n°15	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	Sinus maxillaire
n°16	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	Sinus maxillaire
n°17	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Sinus maxillaire
n°19	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	Fosses nasales
n°20	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	Sinus maxillaire
n°23	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	Sinus maxillaire
n°24	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	Fosses nasales
n°26	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	Sinus maxillaire
n°29	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	Sinus maxillaire
n°33	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	Fosses nasales
n°34	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	Sinus maxillaire
n°36	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	FIT
n°37	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	Infrastructure
n°40	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	Infrastructure
n°41	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	Infrastructure
n°43	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	Infrastructure
n°47	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	Infrastructure
n°49	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	Infrastructure

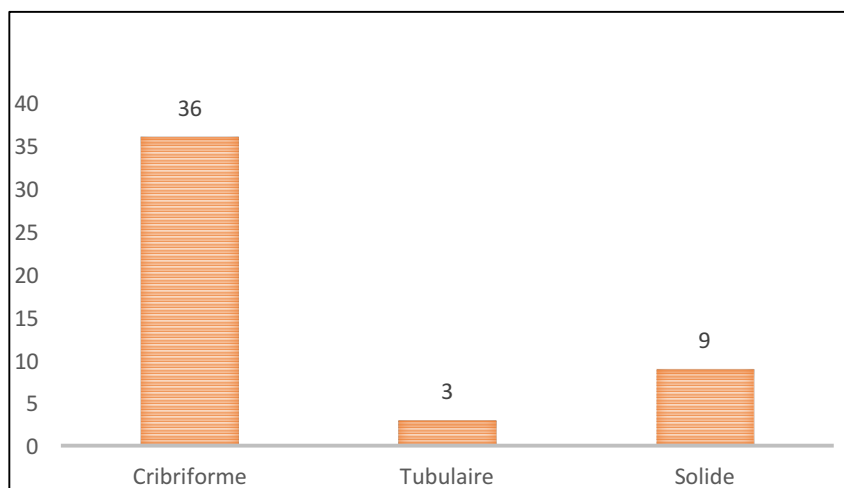
V2 : branche maxillaire du nerf trijumeau ; V3 : branche mandibulaire du nerf trijumeau ; extra : extra-crânien ; intra : intra-crânien ; FIT : fosse infratemporale ;
 FPP : fosse ptérygo-palatine ; FR : foramen rond ; FO : foramen ovale ; N : nerf

2.4 Caractéristiques histologiques

2.4.1 Profil morphologique de la tumeur

L'architecture majoritaire au sein du tissu tumoral était de type cribriforme dans 75% des cas (n=36/48), tubulaire dans 6% des cas (n=3/48) et solide dans 19% des cas (n=9/48) (Figure 13).

Figure 13 : Profil morphologique majoritaire

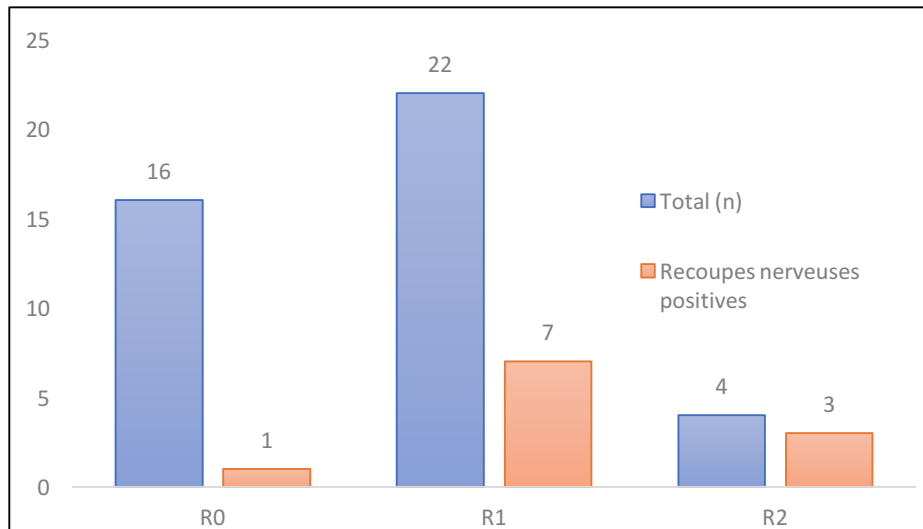


2.4.2 Examen histologique définitif après chirurgie

Sur les pièces opératoires analysées (n=47), la qualité de la résection tumorale était considérée en marges saines (R0) chez 16 patients, et incomplète pour 26 patients : microscopiquement incomplète (R1) pour 22 patients et macroscopiquement incomplète (R2) pour 4 patients (Tableau 9). L'analyse des limites d'exérèse n'était pas décrite dans 5 cas (Figure 14).

En ce qui concerne l'envahissement ganglionnaire chez les patients ayant bénéficié d'un évidement cervical (n=25), l'analyse histologique a montré la présence de cellules tumorales (N+) dans 3 cas. Les ganglions envahis étaient situés en zone IB (CAK du sinus maxillaire) chez 2 patients et en zone IIA (CAK de l'infrastructure) pour le dernier patient. D'autre part, une rupture capsulaire était identifiée chez les 3 patients pN+.

Figure 14 : Analyse des marges de la pièce opératoire



R0 : absence de résidu tumoral, R1 : résidu tumoral microscopique
R2 : résidu tumoral macroscopique

2.4.3 Neurotropisme et anatomopathologie

La présence d'un engainement périnerveux (EPN) était constatée à l'histologie dans 71% des cas (n=30/42). L'analyse histologique de la pièce opératoire à l'examen définitif montrait un envahissement des troncs nerveux (V2, vidiens) sur les recoupes réalisées en peropératoire dans 23% des cas (11/47) ; ces recoupes nerveuses étaient positives chez un patient dont les marges de résection sur la pièce principale étaient saines (1/16 ; R0 : n=1) et chez 10 patients ayant des marges de résection incomplètes sur la pièce principale (10/26 ; R1 : n=7, R2 : n=3) (Figure 2). Parmi ces 10 patients, 50% présentaient des limites d'exérèse tumorale également positives sur le nerf V2 (4 patients R1 ; 1 patient R2) ; les 5 autres patients étaient R0 sur le nerf.

Ainsi, dans la suite de ce travail, nous avons considéré comme « recoupes nerveuses positives » tout envahissement tumoral du nerf à l'analyse histologique définitive, que les limites de résection sur ce même nerf soient en marges saines (R0) ou non (R1).

Les recoupes objectivant un envahissement tumoral du V2 étaient localisées à différents endroits (Tableau 9) :

- A la partie proximale du nerf (fissure infra-orbitaire) : n=4,
- A sa partie distale (foramen rond) : n=7,
- A sa portion intra-crânienne (ganglion de Gasser) : n=1,
- Au niveau des nerfs dentaires : n=1

Par ailleurs, un envahissement du nerf vidien était associé à celui du V2 chez 3 patients.

2.4.4 Tableaux récapitulatifs

L'ensemble des données histologiques sont décrites dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : Caractéristiques histologiques

Variables	n (%)
Architecture prédominante (/48)	
Cribriforme	36 (75%)
Tubulaire	3 (6%)
Solide	9 (19%)
N/A	7
Marges d'exérèse (/42)	
R0	16 (38%)
R1	22 (52%)
R2	4 (10%)
N/A	5
pN+ (/25)	
Oui – Dont RC+	3 (12%) – 3 (100%)
Non	22 (88%)
EPN (/42)	
Oui	30 (71%)
Non	12 (29%)
N/A	13
Recoupes nerveuses +	
et R1-R2 (/26)	10 (38%)
et R0 (/16)	1 (6%)

N/A : non applicable, EPN : engainements périnerveux,
 R0 : absence de résidu tumoral, R1 : résidu tumoral microscopique,
 R2 : résidu tumoral macroscopique, RC+ : rupture capsulaire

Tableau 9 : Description des marges d'exérèse et des recoupes nerveuses

Patients	R1/R2	Limites d'exérèse tumorales	Recoupes nerveuses (+ ou -)	Nerfs concernés	Localisation
n°1	R2	Ethmoïde, FN, Sphénoïde	-		Fosses nasales
n°6	R1	Limites postérieures, V2 (FR)	+	V2 (FR)	Sinus maxillaire
n°7	R1	Limites postérieures et supérieures	+	V2 (FR)	Sinus maxillaire
n°8	R1	N/A	N/A		Sinus maxillaire
n°9	R1	Limites postérieures et antéro-internes	+	V2 (FOI, FR)	Sinus maxillaire
n°10	R1	V2 (FR) , cavum, maxillaire supérieur, cloison	+	V2 (FR)	Sinus maxillaire
n°12	R1	Os, V2 (FOI) , Vidien	+	V2 (FOI), vidien	Sinus maxillaire
n°13	R1	Sphénoïde, ptérygoïde	-		Sinus maxillaire
n°14	R1	Sphénoïde, cavum, ethmoïde postérieur, V2 (FR)	+	V2 (FR)	Sinus maxillaire
n°15	R1	Sphénoïde, ethmoïde, ptérygoïde	-		Sinus maxillaire
n°20	R2	Plancher d'orbite, maxillaire postérieur, V2 (Gasser)	+	V2 (FOI -> Gasser)	Sinus maxillaire
n°21	R1	Cloison intersinuso-nasale	-		Sinus maxillaire
n°23	R1	Voile, ethmoïde, os malaire	+	V2 (FR), vidien	Sinus maxillaire
n°25	R1	N/A	-		Sinus maxillaire
n°26	R2	Toutes les limites	+	V2 (FOI, FR), vidien	Sinus maxillaire
n°27	R1	N/A	-		Sinus maxillaire
n°30	R1	Limites inférieures	-		Sinus maxillaire
n°37	R2	Limites postérieures	+	V2 (nerfs dentaires)	Infrastructure
n°40	R1	Limites supérieures	-		Infrastructure
n°42	R1	Limites postérieures	-		Infrastructure
n°43	R1	Sinus maxillaire	-		Infrastructure
n°44	R1	Limites supérieures et internes	-		Infrastructure
n°45	R1	Voile, ptérygoïde	-		Infrastructure
n°47	R1	Plancher orbitaire, ptérygoïdiens	-		Infrastructure
n°53	R1	Vomer	-		Infrastructure
n°55	R1	Limites antérieures, postérieures et profondes	-		Infrastructure

V2 : branche maxillaire du nerf trijumeau ; V3 : branche mandibulaire du nerf trijumeau ; extra : extra-crânien ; intra : intra-crânien ; FIT : fosse infratemporale ; FPP : fosse ptérygo-palatine ; FR : foramen rond ; FO : foramen ovale ; N : nerf

3. Prise en charge thérapeutique

3.1 Projet de soins initial

Le choix du traitement initial était basé sur des critères de résécabilité de la tumeur d'une part, et d'opérabilité du patient d'autre part. La présence de métastases pulmonaires au diagnostic initial n'était pas un critère de prise en charge palliative.

Une prise en charge thérapeutique à visée curative était ainsi proposée à 52 patients : 47 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical en 1^{ère} intention, 3 patients ont été traités par radiothérapie externe exclusive et 2 patients ont reçu une radiochimiothérapie concomitante. La chimiothérapie par Cisplatine était administrée de manière hebdomadaire (n=2) ou en 3 séances à J1-J22-J43 (n=2).

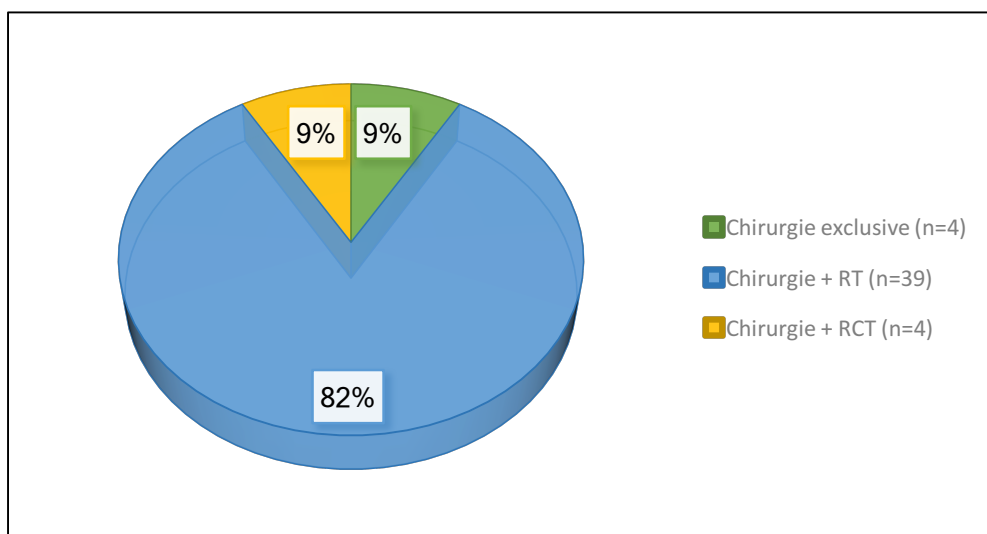
Trois patients, dont le projet thérapeutique était non curatif, ont été traités par radiochimiothérapie concomitante : deux patients, considérés comme palliatifs, pour un stade multimétastatique au diagnostic initial (métastases pulmonaires multiples pour le 1^{er}, métastases osseuses et hépatiques pour le 2nd), et le troisième patient pour une tumeur du sinus maxillaire largement étendue à la base du crâne.

3.2 Patients opérables et traitement complémentaire

Parmi les 47 patients opérés en 1^{ère} intention, 4 ont été traités par chirurgie exclusive et 43 ont reçu une irradiation externe complémentaire (91%). La radiothérapie adjuvante était exclusive dans 39 cas ou potentialisée par une chimiothérapie chez 4 patients en marges R1 (Figure 15).

Vingt-cinq patients ont bénéficié d'un évidement cervical ipsilatéral à la lésion primitive : les groupes I et/ou IIA-B étaient réalisés dans 11 cas, et les groupes I à III/IV dans 14 cas.

Figure 15 : Traitement par chirurgie première (n=47)



RT : radiothérapie, RCT : radiochimiothérapie

3.3 Tableau récapitulatif

Tableau : Caractéristiques histologiques

Variables	n (%)
Curatif (/52)	
Chirurgie 1 ^{ère}	47 (90%)
RT exclusive	3 (6%)
RCT	2 (4%)
Non curatif = RCT (/3)	
Palliatif	2 (67%)
Non palliatif	1 (33%)
Chirurgie 1^{ère} (/47)	
Chirurgie exclusive	4 (9%)
Chirurgie + RT	39 (82%)
Chirurgie + RCT	4 (9%)
Evidement cervical	25 (53%)
Evidement cervical (/25)	
Sélectif	11 (44%)
Radical modifié	14 (56%)

RT : radiothérapie, RCT : radiochimiothérapie

3.4 Contrôle post-thérapeutique

Une imagerie de référence (IRM ou TDM) cervico-faciale avec injection a été réalisée pour tous les patients dans les 3 à 4 mois suivant la fin du traitement initial.

4. Evolution

4.1 Récidive

4.1.1 Vue d'ensemble

Au cours du suivi, 32 patients ont récidivé sur le plan locorégional et/ou métastatique, avec un délai moyen de 55,7 mois (7-184 mois) après une prise en charge curative initiale (32/52, 62%). En ce qui concerne les deux patients d'emblée multimétastatiques et dont le projet de soins était palliatif, le 1^{er} était en poursuite évolutive locale sous radiochimiothérapie, et le 2nd avait une maladie stabilisée par le traitement. Enfin, le 3^{ème} patient ayant reçu un traitement non curatif en raison d'un CAK localement très avancé, a présenté une évolution métastatique pulmonaire 38 mois après introduction du traitement alors que la maladie était contrôlée au niveau local.

4.1.2 Récidive loco-régionale

Une récidive locale au niveau du site primitif était retrouvée dans 19 cas (19/52, 37%) ; le délai moyen de survenue était de 74 mois (12-184 mois) : 8 patients avaient une récidive locale isolée, 10 présentaient également des métastases à distance et un patient avait une atteinte ganglionnaire associée.

Trois patients ont récidivé au niveau ganglionnaire (3/52, 6%) : l'une de ces récidives était concomitante à une récidive locale (délai : 108 mois après chirurgie du T+N puis

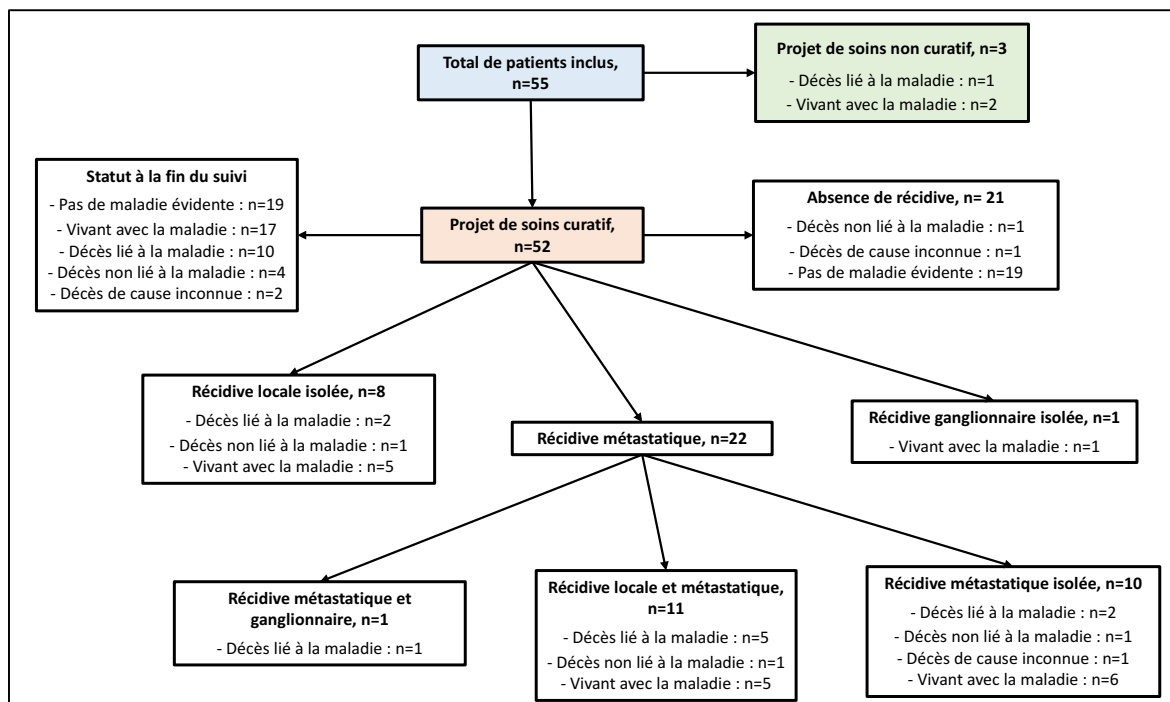
radiothérapie), la seconde était associée à une récurrence métastatique (délai : 30 mois après chirurgie du T puis radiothérapie), alors que la 3^{ème} était une récurrence régionale isolée à 36 mois de la fin du traitement (radiothérapie exclusive). Ainsi, un seul patient ayant bénéficié d'un curage cervical a récidivé sur le plan ganglionnaire (1/25, 4%).

4.1.3 Récurrence à distance

Au total, 26 patients (26/55, 47%) ont présenté des lésions métastatiques dont 88% au niveau pulmonaire (n=23), 54% au niveau osseux (n=14), 31% au niveau hépatique (n=8).

Vingt-deux patients traités de manière curative (22/52, 42%) ont récidivé à distance au bout d'un délai moyen de 64 mois (7-240 mois) : 10 patients avaient des métastases isolées, 11 étaient également en récurrence locale et le dernier patient avait une atteinte ganglionnaire associée.

4.1.4 Diagramme de flux



4.2 Prise en charge des récurrences

4.2.1 Stratégie thérapeutique

En cas de récurrence (locale et/ou régionale et/ou métastatique) malgré un traitement initial à visée curative, la décision thérapeutique variait selon la localisation de la récurrence, son extension locale ou à distance, l'état général du patient ainsi que le profil moléculaire de la tumeur récidivante.

Lorsque la prise en charge s'orientait vers un traitement systémique, une analyse moléculaire supplémentaire était réalisée sur le tissu tumoral à partir de biopsies récentes (récurrences locales) ou après relecture des lames d'anatomopathologie archivées (récurrences métastatiques) ; l'objectif était de rechercher une cible thérapeutique moléculaire, notamment la surexpression du marqueur c-Kit et des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone. Ainsi, la recherche de c-Kit effectuée chez 26 patients a montré une surexpression du marqueur dans 100% des cas ; en revanche, l'analyse des récepteurs hormonaux réalisée sur 16 patients était positive dans 4% des cas uniquement (6/16).

4.2.2 Récurrence loco-régionale

Les thérapeutiques utilisées en cas de récurrences locales et régionales étaient :

- Une thérapie ciblée (Glivec®) en cas de marqueur c-Kit positif (n=5/19)
- Une hormonothérapie (Tamoxifène) en cas de récepteurs hormonaux positifs (n=3/19)
- Une chimiothérapie en cas d'évolutivité importante (n=4/19)
- Une (ré)irradiation sur le site de récurrence (n=6/19)
- Une inclusion dans un essai thérapeutique (PACSA, n=2/19)
- Une reprise chirurgicale (n=5/19)

Ces traitements étaient utilisés seuls ou associés entre eux. Une reprise chirurgicale était envisagée uniquement pour les patients chez qui le traitement de la récurrence locale pouvait être curatif. La chimiothérapie conventionnelle et les essais thérapeutiques étaient proposés aux patients en situation palliative.

4.2.3 Récurrence à distance

Les moyens thérapeutiques proposés en cas de récurrences métastatiques étaient :

- Une thérapie ciblée (Glivec[®]) en cas de marqueur c-Kit positif (n=6/26)
- Une hormonothérapie (Tamoxifène) en cas de récepteurs hormonaux positifs (n=5/26)
- Une chimiothérapie palliative en cas d'évolutivité importante (n=2/26)
- Une radiothérapie sur le site de récurrence (n=6/26)
- Une chirurgie thoracique pour les maladies oligo-métastatiques (n=3/26)
- Une inclusion dans un essai thérapeutique (PACSA, ou NOTCH1 n=5/26)

La stratégie thérapeutique était la même que pour les récurrences locales. La chirurgie était réservée aux lésions secondaires pulmonaires isolées résécables (métastasectomie ou lobectomie) ; alors que la radiothérapie était utilisée soit à visée curatrice (lésions pulmonaires) soit à visée antalgique en situation palliative (lésions osseuses).

5. Facteurs prédictifs d'invasion périmébrale

La recherche de facteurs prédisposant à une invasion périmébrale diagnostiquée à l'imagerie et/ou à l'examen histologique de la pièce opératoire a montré les résultats suivants.

5.1 Facteurs radio-cliniques

5.1.1 Liés au patient

L'âge > 70 ans n'était pas associé à des signes d'invasion péri-neurale radiologiques ni histologiques ($p=0,5$ et $p=0,3$ respectivement).

Le sexe n'était pas prédictif d'une invasion périnerveuse histologique ($p=0,46$) ; en revanche l'invasion péri-neurale radiologique semblait plus importante chez les femmes la différence était non significative ($p=0,053$).

En ce qui concerne la symptomatologie au moment du diagnostic initial, la présence de signes neurologiques dans le territoire du V2 à l'examen clinique n'était pas prédictive d'une atteinte du nerf que ce soit à l'imagerie ou à l'histologie ($p=0,37$).

5.1.2 Liés à la tumeur

Le site primitif tumoral semblait corrélé à une invasion péri-neurale à l'histologie : les CAK situés au niveau du sinus maxillaire, de l'ethmoïde, des fosses nasales et de la fosse infra-temporale avait un risque de recoupes nerveuses positives plus important que les tumeurs de l'infrastructure, mais il n'existait pas de différence significative ($p=0,054$). De même, la localisation de la tumeur n'était pas corrélée à la présence de signes radiologiques d'infiltration péri-neurale ($p=0,18$).

Les signes radiologiques montrant une atteinte des nerfs V2, vidien et de la fosse ptérygopalatine étaient significativement associées à une invasion nerveuse par la tumeur à l'analyse histologiques ($p=0,007$; $p=0,032$; $p=0,008$ respectivement). Si l'on compare infiltration nerveuse à l'imagerie et envahissement tumoral massif du nerf, seule l'infiltration péri-neurale radiologique était corrélée à l'atteinte histologique du nerf ($p=0,04$) et plus spécifiquement en cas d'atteinte radiologique du V2 ($p=0,008$) et du nerf vidien ($p=0,03$).

5.2 Facteurs histologiques

L'architecture tissulaire (solide vs cribriforme+tubulaire) n'était pas corrélée à une invasion périmébrale radiologique ni histologique ($p=0,68$ et $p=0,56$ respectivement).

D'autre part, la présence d'engainements périnerveux intra-tumoraux était significativement associée à des recoupes nerveuses positives ($p=0,03$), mais pas à une invasion périmébrale radiologique ($p=0,3$).

5.3 Facteurs liés au stade

Les tumeurs classées T4 semblaient davantage corrélées à une infiltration périmébrale à l'imagerie comparées aux stades inférieurs mais il n'existait pas de différence statistiquement significative par rapport aux autres stades ($p=0,07$).

Enfin, le stade tumoral n'était pas prédictif d'une invasion nerveuse histologique ($p=0,67$).

5.4 Tableau récapitulatif

Tableau : Facteurs prédictifs d'invasion périmébrale

Facteurs prédictifs		Invasion périmébrale radiologique (<i>p value</i>)	Invasion périmébrale histologique (<i>p value</i>)
Liés au patient			
	Âge	0,5	0,3
	Sexe	0,053	0,46
	Signes fonctionnels (V2)	0,37	0,37
Liés à la tumeur			
	Site primitif	0,18	0,054
	Atteinte radiologique V2	/	0,007
Histologiques			
	Architecture majoritaire	0,68	0,56
	EPN	0,3	0,03
Liés au stade			
	« T »	0,19	0,31
	T4 vs T1-T2-T3	0,07	0,07

6. Pronostic et survie

6.1 Patients décédés

Dix-huit décès (18/55, 33%) étaient constatés au cours du suivi dont 61% (11/18) étaient en rapport avec la maladie tumorale. Les causes de décès répertoriées étaient : une extension intra-crânienne (n=8 dont 2 méningo-encéphalites), un engagement cérébral sur métastases (n=1), une altération majeure de l'état général (n=2), une embolie pulmonaire (n=2), une pneumopathie sévère sur neutropénie fébrile (n=1), un 2nd cancer (n=1, cancer de prostate).

6.2 Courbe de survie (Figure 16)

6.2.1 Survie globale

La médiane de survie globale dans notre étude était de 142 mois (68-216 mois).

La méthode de Kaplan-Meier estimait la survie globale (OS) à 91% à 2 ans, 82% à 5 ans et 69% à 10 ans.

6.2.2 Survie sans récurrence

La médiane de survie sans récurrence dans notre étude était de 69 mois (45-92 mois).

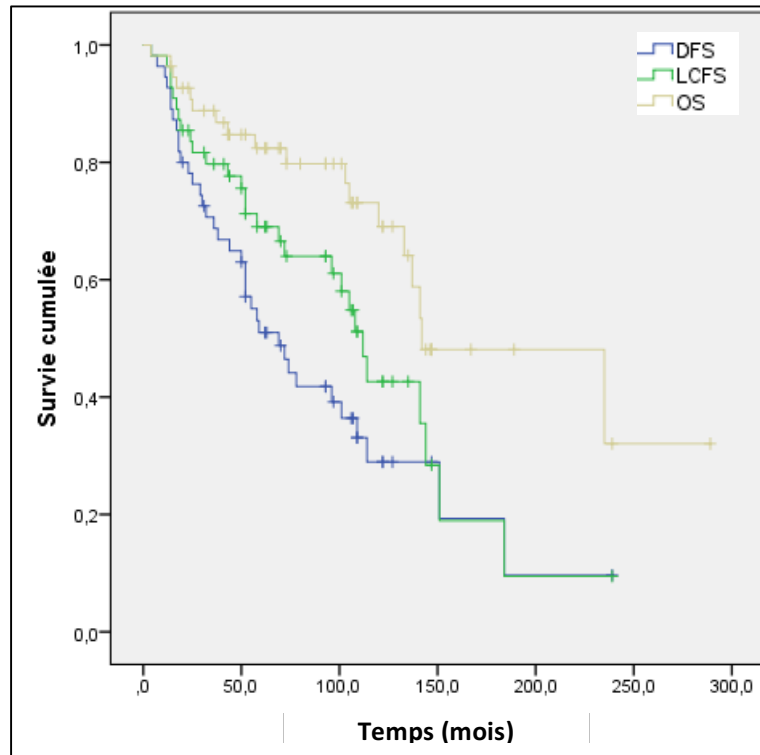
La survie sans récurrence (DFS) était de 78% à 2 ans, 51% à 5 ans et 29% à 10 ans.

6.2.3 Survie sans récurrence locale

La médiane de survie sans récurrence locale dans notre étude était de 112 mois (98-125 mois).

La survie sans récurrence locale (LRFS) était de 84% à 2 ans, 67% à 5 ans et 40% à 10 ans.

Figure 16 : Comparaison par Kaplan-Meier de la survie globale (OS), survie sans récurrence (DFS) et survie sans récurrence locale (LCFS) au sein de la cohorte



6.3 Analyse univariée

6.3.1 Facteurs radio-cliniques

L'analyse univariée a montré que les patients âgés de plus de 70 ans présentaient pronostic moins bon que les patients plus jeunes, aussi bien en termes de survie globale, de survie sans récurrence et de survie sans récurrence locale ($p < 0,0001$) (Figure 17).

A contrario, le sexe du patient, le site primitif de la lésion tumorale, l'infiltration et l'envahissement des nerfs à l'imagerie n'étaient statistiquement pas corrélés au pronostic.

6.3.2 Facteurs liés au stade

Les patients avec un CAK de stade avancé T3-T4 ne présentaient pas un pronostic plus sombre que les patients pris en charge à un stade plus précoce T1-T2 (OS : $p=0,31$; DFS : $p=0,09$; LRFS : $p=0,12$).

D'autre part, la survie sans récurrence locale des patients classés M1 au diagnostic initial était moins bonne que les patients M0 ($p=0,04$) ; en revanche il n'existait pas de différence significative en termes de survie globale et survie sans récurrence ($p=0,29$ et $p=0,25$ respectivement).

6.3.3 Facteurs liés au traitement

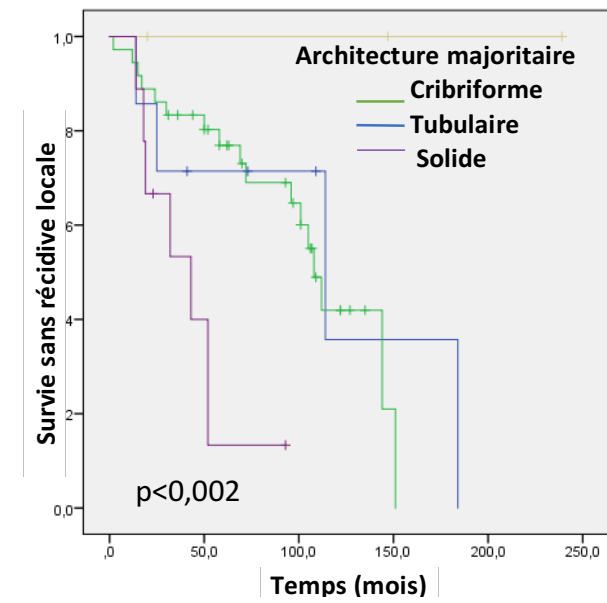
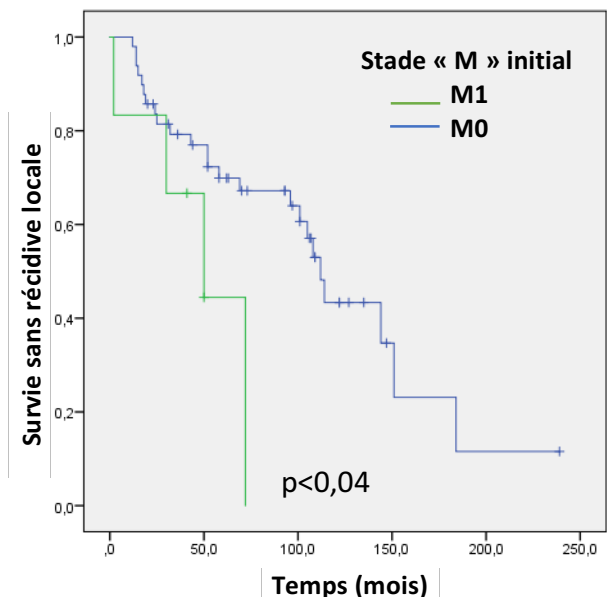
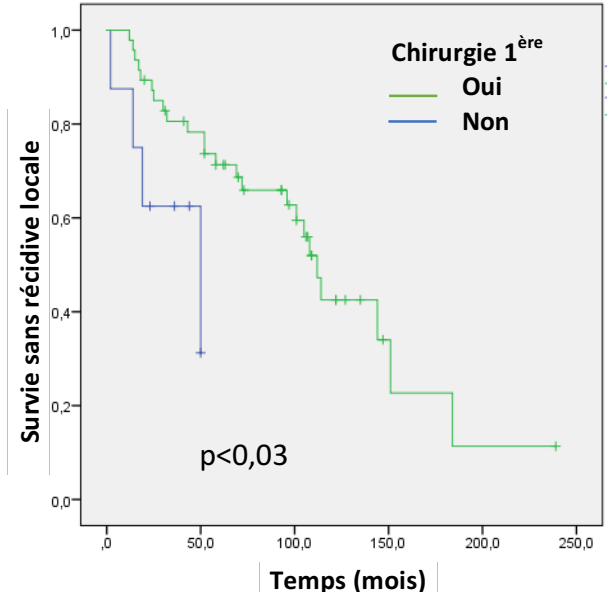
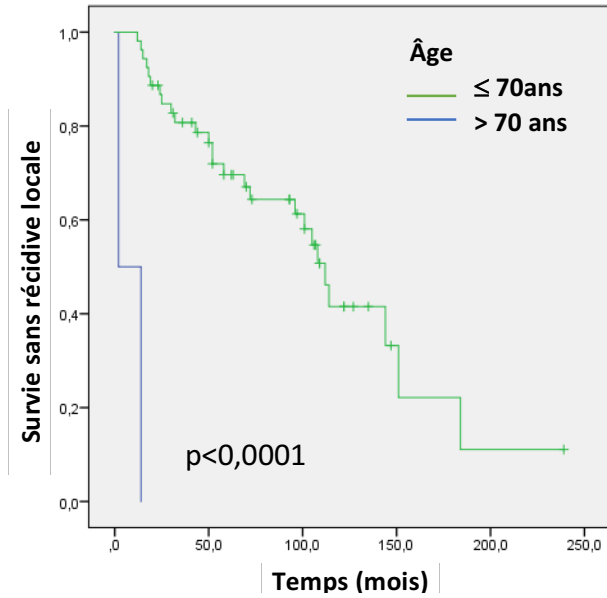
Les patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical initial ont montré un taux de survie et de récurrence significativement meilleurs que ceux traités par radiothérapie ou radiochimiothérapie (OS : $p=0,02$; DFS : $p=0,001$; LRFS : $p=0,03$).

En revanche, la prise en charge des aires ganglionnaires associée à l'exérèse tumorale n'améliorait pas le pronostic des patients opérés.

6.3.4 Facteurs histologiques

Parmi les éléments histologiques analysés, seul le profil morphologique de la tumeur était significativement corrélé à la survie sans récurrence ($p=0,008$) et à la survie sans récurrence locale ($p=0,002$), avec comme facteur pronostique défavorable une architecture solide majoritaire ($p=0,004$ et $0,001$ respectivement). Aucune différence significative n'était retrouvée en cas d'envahissement ganglionnaire, d'engainements périnerveux, de marges d'exérèse envahies, ou de recoupes nerveuses positives à l'examen définitif.

Figure 17 : Survie sans récurrence locale selon (A) l'âge, (B) le traitement chirurgical, (C) le statut métastatique initial et (D) le profil histologique prédominant calculées par la méthode de Kaplan-Meier



6.3.5 Tableau récapitulatif

Compte tenu du faible nombre d'évènements constatés dans ce travail, nous n'avons pas réalisé d'analyse multivariée pour les variables ayant une valeur pronostique potentielle.

Tableau : Analyse univariée

Variable		Survie globale (<i>p value</i>)	Survie sans récidive (<i>p value</i>)	Survie sans récidive locale (<i>p value</i>)
Sexe	F H	0,65	0,99	0,90
Âge	≤ 70 ans > 70 ans	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Site primitif	Fosses nasales Infrastructure Ethmoïde Sinus maxillaire FIT	0,28	0,18	0,49
Infiltration nerveuse à l'imagerie	Oui Non	0,19	0,88	0,99
Envahissement nerveux à l'imagerie	Oui Non	0,44	0,11	0,46
Stade « T »	T1-T2 T3-T4	0,31	0,09	0,12
Stade « M »	M0 M1	0,29	-	0,04
Chirurgie 1 ^{ère}	Oui Non	0,02	0,001	0,03
Evidement ganglionnaire	Oui Non	0,93	0,70	0,97
Qualité des marges	R0 R1/R2	0,44	0,22	0,053
EPN	Oui Non	0,91	0,73	0,76
pN+	Oui Non	0,98	0,42	0,92
Recoupes nerveuses	Envahies Indemnes	0,38	0,45	0,77
Architecture tumorale	Cribriforme Tubulaire Solide (<i>p</i>)	0,22 <i>(0,11)</i>	0,008 <i>(0,004)</i>	0,002 <i>(0,001)</i>

DISCUSSION

Conformément à la littérature, l'âge moyen des patients de notre cohorte était de 50,4 ans^{13,40}. Dans notre étude, un âge > 70 ans était un facteur indépendant de mauvais pronostic en termes de survie globale et sans récurrence ($p < 0,0001$), en accord avec une étude récente d'Amit et al²¹. Pour certains auteurs, l'âge des patients n'est pas corrélé à la survie¹³. Nous pensons que l'influence de l'âge sur le pronostic serait liée au fait que les patients de plus de 70 ans présentent un état général plus précaire, contre-indiquant ainsi le traitement standard par chirurgie puis radiothérapie adjuvante ; l'impossibilité d'une prise en charge optimale serait à l'origine d'une survie globale et d'une survie sans récurrence plus médiocre.

Nous avons constaté une légère prédominance chez les femmes (53%), avec un sex ratio F/H de 1,12, que certains auteurs expliquent par une influence hormonale^{21,41,52}. Dans leur étude, Ellington et al. retrouvent une survie globale significativement plus favorable chez les femmes présentant un CAK de la région cervico-faciale ($p < 0,0001$)⁶⁶ ; dans notre travail, il n'existe pas de différence significative en termes de survie selon le sexe.

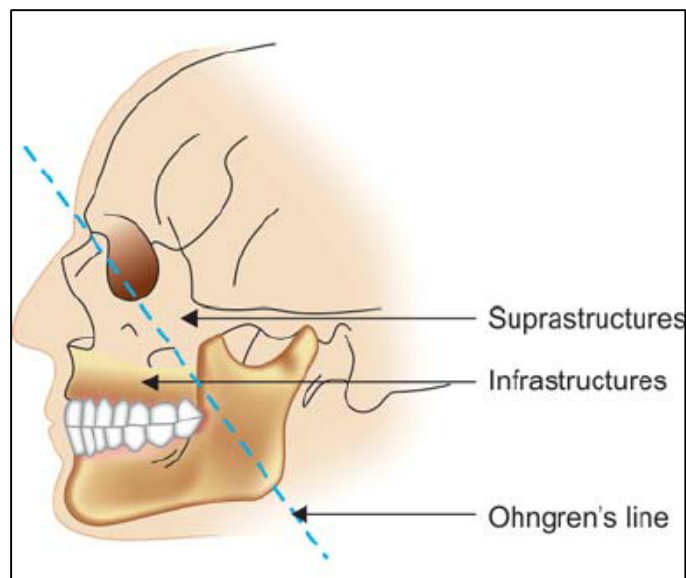
Comme décrits par la plupart des auteurs, les signes fonctionnels les plus fréquents dans notre série étaient une obstruction nasale unilatérale (23%) et des douleurs de l'hémiface (23%)^{13,57}. Enfin, le suivi moyen des patients pris en charge à GR entre 1999 et 2018 était de 73 mois (3-288 mois) ; dans la littérature, la durée moyenne du suivi variait entre 51,2 et 76,6 mois^{21,41,57}.

Dans notre travail, les localisations préférentielles des CAK étaient en accord avec les études préalables, avec par ordre de fréquence : le sinus maxillaire (44%), les fosses nasales (13%) et l'éthmoïde (5%)^{21,41,52}. Nous avons choisi de distinguer les tumeurs de l'infrastructure (plancher du sinus maxillaire) des autres sites, qui représentaient un effectif important dans

notre cohorte (36%) ; leur localisation très antérieure au niveau de l'étage moyen de la face leur confère une histoire naturelle quelque peu différente de cancers naso-sinusiens. En effet, Ohngren décrivait en 1933, une ligne fictive allant de l'angle mandibulaire jusqu'au canthus interne ; selon lui, les tumeurs situées en bas et en avant de cette ligne (infrastructures) sont moins à risque d'extension vers la base du crâne et plus facilement accessibles à la chirurgie. Leur pronostic semble ainsi meilleur que les tumeurs situées en haut et en arrière de cette ligne (suprastructures)^{94,95} (Figure 18).

Par ailleurs, plusieurs auteurs^{13,21,52} ont montré que les CAK des fosses nasales et du sinus maxillaire présentaient une survie globale significativement meilleure que les CAK situés dans l'éthmoïde et le sinus sphénoïde^{13,21,52} ; dans notre étude, nous n'avons mis en évidence aucune différence significative en fonction du site primitif de la tumeur.

Figure 18 : Ligne d'Ohngren⁹⁶



Au diagnostic initial, 75% des patients (33/44) présentaient un CAK localement avancé (T3-T4) dont 55% (18/33) étaient localisés au niveau du sinus maxillaire, ce qui correspond à la description faite dans la littérature^{13,21,52}. Nous avons constaté par ailleurs que 64% (7/11) des CAK classés T1-T2 étaient des tumeurs de l'infrastructure. La découverte à un stade plus précoce de ces cancers peut s'expliquer par l'apparition d'une tuméfaction de la voûte palatine alertant plus rapidement le patient ainsi que le praticien, alors qu'une symptomatologie nasosinusienne classique (obstruction nasale, épistaxis, douleurs...) est souvent banalisée, conduisant à un retard diagnostique. De même que Unsal et al., nous n'avons pas retrouvé de différence de survie globale et sans récurrence chez les patients ayant un stade tumoral initial avancé (T3-T4)⁵² ; cette constatation s'inscrit dans l'idée que l'enjeu des CAK en termes de pronostic vital est lié à l'évolution métastatique (stade « M ») de la maladie et non à la récurrence locale (stade « T »). Néanmoins, le stade tumoral « T » reste un facteur pronostic indépendant pour certains auteurs^{13,30,41}.

D'autre part, 92% et 95% des patients de notre série étaient classés N0 et M0 respectivement, à la découverte du CAK ; l'étude de Lupinetti et al, retrouvait 98% de patients N0 et 97% de M0¹³. Le statut métastatique au diagnostic initial est le plus souvent associé à un pronostic sombre^{37,52,75}. Dans notre étude, les patients métastatiques d'emblée n'avaient pas reçu de traitement chirurgical et présentaient un risque de récurrence locale significativement plus important (p=0,04).

En accord avec la littérature, les patients dont le projet de soins était curatif (52/55) ont bénéficié du traitement « gold standard » des CAK (chirurgie 1^{ère} puis irradiation complémentaire) dans 83% des cas (43/52)^{13,41,49}. Un évidement cervical homolatéral (sélectif ou radical modifié) était réalisé dans 53% des cas (vs 54% dans la série d'Amit et al³⁷. Les

tumeurs non résécables et les patients multimétastatiques d'emblée ont été traités par radiothérapie (n=3) ou radiochimiothérapie concomitante (n=5). Aucun patient n'a reçu un traitement par chimiothérapie exclusive.

Dans notre travail, nous avons montré qu'un traitement chirurgical de 1^{ère} intention suivi d'une irradiation complémentaire avait un impact favorable sur la survie globale ($p=0,02$), la survie sans récurrence ($p<0,001$) et la survie sans récurrence locale ($p=0,03$) ; ces résultats sont en accord avec la littérature^{13,41,52,66} et sont intéressants dans la mesure où même les patients dont les marges de résection positives sur les nerfs (R1 sur le V2) présentaient une meilleure survie globale et sans récurrence que les patients n'ayant pas été opérés. La place de la chirurgie dans la prise en charge des CAK reste donc primordiale. Par ailleurs, en raison d'un effectif trop restreint pour obtenir des résultats statistiques fiables, nous n'avons pas recherché l'impact sur la survie de la radiothérapie adjuvante dont la valeur pronostique reste encore débattue^{30,41}. Cependant, dans notre étude, le contrôle local de la maladie après radiothérapie adjuvante chez les patients opérés et en marges positives sur les nerfs ne semblait pas moins bon que celui des patients R0 sur les nerfs, ce qui laisse supposer que la radiothérapie post-opératoire permettrait de stabiliser le reliquat tumoral, au moins sur le plan nerveux.

Les profils morphologiques prédominants retrouvés par ordre de fréquence dans notre étude étaient : le type cribiforme (75%), le type solide (19%) et le type tubulaire (6%). Conformément à la littérature, nous avons retrouvé que l'architecture solide prédominante était statistiquement corrélée à un pronostic plus médiocre, notamment en termes de survie sans récurrence et sans récurrence locale^{13,30,34,52}.

Trois patients (12%) ayant bénéficié d'un curage cervical ont présenté un envahissement ganglionnaire à l'examen histologique définitif (pN+) ; ces patients n'avaient pas un moins bon pronostic que ceux dont l'analyse du curage était négative. On note également que tous les ganglions envahis (pN+) dans notre série étaient en rupture capsulaire. Selon différentes études, le taux de métastases ganglionnaires après évidement varie de 16 à 29% et représente un facteur pronostique péjoratif en termes de survie globale ($p < 0,0001$) et de récurrence métastatique à distance ($p < 0,01$)^{34,56}.

Nous avons constaté un nombre important de patients dont la résection chirurgicale était incomplète ($n=26$; 62%), en accord avec la littérature qui retrouve également un taux variant de 42% à 65%^{36,41} : dans notre travail, les tumeurs concernées étaient essentiellement localisées au niveau du sinus maxillaire (62%) et au niveau de l'infrastructure (35%). En termes de pronostic, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les patients dont les limites d'exérèse étaient saines et ceux dont les limites étaient envahies, notamment avec des marges R1 sur le nerf V2. Ainsi, nos résultats semblent montrer qu'en cas de tumeur dont le bilan initial laisse prédire des marges carcinologiques incomplètes au niveau de la base du crâne, notamment sur les nerfs ou le sinus caverneux, une indication chirurgicale peut néanmoins être discutée dans la mesure où elle peut être suivie d'une radiothérapie complémentaire. Cependant, dans plusieurs études, la présence de limites chirurgicales positives augmente significativement le risque de récurrence locale d'une part et diminue la survie globale et sans récurrence d'autre part^{36,37,41}.

Au diagnostic initial, une hypoesthésie dans le territoire du V2 était constatée à l'examen clinique chez 9 patients (17%), et 25 patients (63%) présentaient des images radiologiques (IRM/TDM) évocatrices d'une infiltration périnerveuse et/ou d'un envahissement tumoral des

nerfs environnants (V2, palatins, vidiens, V3). A l'imagerie, des signes directs ou indirect d'invasion périneurale concernaient en particulier les nerfs palatins (n=20) et la branche V2 du trijumeau (n=13) dans sa portion extracrânienne et au foramen rond essentiellement. Dans 88% des cas, il s'agissait d'une infiltration autour et le long du trajet du nerf ; un envahissement du nerf par la tumeur était constaté dans 36% des cas. Cependant, nous n'avons retrouvé aucune corrélation entre hypoesthésie du V2 et présence d'invasion périnerveuse à l'imagerie (p=0,37) ; cette discordance radio-clinique pourrait s'expliquer par une surestimation du nombre d'hypoesthésie lors de l'évaluation initiale puisqu'il s'agit d'un ressenti purement subjectif.

D'autre part, dans notre étude, un stade tumoral avancé ainsi que la localisation primitive de la tumeur n'étaient pas prédictifs d'une invasion périnerveuse à l'imagerie. Nous n'avons également pas retrouvé d'impact sur le pronostic en cas d'atteinte nerveuse radiologique (infiltration ou envahissement). Cependant, la présence d'une infiltration périnerveuse à l'imagerie était statistiquement corrélée à un envahissement histologique des nerfs (p=0,04) ; un seul patient présentait une imagerie normale alors que l'analyse histologique retrouvait un envahissement du nerf V2 (faux-négatif). Dans notre étude, la sensibilité de l'imagerie à la détection d'une invasion périneurale histologique était de 89% et la spécificité de 59%. Nous supposons qu'une proportion aussi élevée de faux-positif à l'imagerie serait liée à une entité physiopathologique évoquée par Amit et al, l'inflammation périneurale, qu'ils distinguent de l'invasion périneurale par la présence d'un infiltrat lymphocytaire dans l'environnement du nerf⁷⁵. Par ailleurs, Hanna et al. rapportent une sensibilité et une spécificité pour l'IRM de 88% et 89% respectivement⁸². Il existe ainsi une valeur ajoutée à l'imagerie dans l'orientation thérapeutique puisqu'elle permet de prédire l'extension tumorale le long du nerf et par conséquent jusqu'à quel niveau les recoupes nerveuses faites en peropératoire seraient

potentiellement positives. D'autre part, l'imagerie est d'autant plus utile que la majorité des patients (78% dans notre série), restent asymptomatiques malgré des images anormales sur le trajet du nerf^{74,77}. L'examen de choix reste l'IRM⁷⁶.

Dans notre étude, un engainement périnerveux (EPN) à l'histologie était constaté dans 71% des cas, mais celui-ci ne présentait aucune valeur pronostique. Une fréquence aussi élevée d'EPN reste très spécifique des CAK et de leur potentiel neurotrope. D'autre part, nous nous sommes davantage intéressés à la présence d'un envahissement tumoral sur les recoupes nerveuses des pièces opératoires : 11 patients opérés présentaient un envahissement du nerf V2 (23%) sur les recoupes histologiques dont 5 correspondaient à des marges de résection incomplètes.

La présence d'un EPN et des recoupes nerveuses positives semblaient statistiquement corrélés ($p=0,03$) ; à l'inverse, un stade T4 et le site primitif tumoral n'étaient pas prédictifs d'un envahissement histologique des nerfs.

Par ailleurs, notre analyse pronostique n'a pas montré de différence significative en cas de recoupes nerveuses (V2) positives, aussi bien en termes de survie globale que de survie sans récurrence, que les marges de résection soient R0 ou R1 sur le nerf. Ces résultats confortent l'idée qu'une chirurgie serait nécessaire même dans les situations critiques où l'envahissement tumoral concernerait les structures proches de la base du crâne.

Dans la littérature, l'hypothèse qu'une invasion périnerveuse histologique représente un facteur pronostique indépendant est démontrée dans certaines études³⁶ et réfutée dans d'autres⁷³. Certains auteurs font la distinction entre une invasion « péri-neurale » (présence de cellules tumorales dans la périnèvre) et une invasion « intraneurale » (présence de cellules tumorales dans l'endonèvre, entre les fascicules du nerf), cette dernière étant retrouvée dans

30% des CAK^{73,75}. D'après leur analyse, seule l'invasion « intraneurale » serait associée à une survie globale plus médiocre ($p=0,03$) ; elle semble également corrélée à un taux de limites chirurgicales incomplètes plus important (26%, $p<0,001$). Enfin, la nature du nerf atteint semble influencer sur le contrôle local de la maladie : la survie sans récurrence locale des patients présentant une atteinte d'un nerf provenant d'une paire crânienne connue ou « named nerve » (exemple : V2), serait moins bonne qu'en cas d'atteinte d'une racine nerveuse mineure « anonyme » ($p=0,02$)³⁶.

Dans notre série, les patients ayant reçu un traitement à visée curative ($n=52$) ont récidivé sur le plan local dans 37% des cas, sur le plan ganglionnaire dans 6% des cas et sur le plan métastatique dans 42% des cas ; cela représente un taux de récurrence globale (T+N+M) de 62% dans un délai de 56 mois. Dans la littérature le taux de récurrence locale varie de 26% à 63%, le taux de récurrence ganglionnaire de 0% à 18% et le taux de récurrence à distance de 8% à 38%^{13,30,40,41,57,67}. Par ailleurs, le taux de récurrence locale des CAK du massif facial retrouvé dans notre travail est très comparable à celui retrouvé dans une étude récente réalisée à GR sur les carcinomes épidermoïdes des cavités naso-sinusiennes (37,3%)⁹⁷. Dans notre étude, les lésions secondaires étaient localisées préférentiellement au niveau pulmonaire dans 91% cas (77% dans l'étude de Amit et al.²¹). D'autre part, en accord avec l'évolution indolente des CAK, le délai moyen de récurrence était de 74 mois pour les récurrences locales et de 64 mois pour les récurrences métastatiques ; ce délai pouvant atteindre 184 mois et 240 mois respectivement. Ainsi, nous avons confirmé l'évolution métastatique naturelle des CAK avec un pourcentage de récurrence à distance très élevé chez des patients ayant reçu une prise en charge initiale curative. L'apparition tardive d'une récurrence, plusieurs décennies après le diagnostic initial, impose d'assurer un suivi clinique et radiologique régulier et sur le long terme (> 15 ans), avec notamment la réalisation d'un scanner thoracique une fois par an. Par ailleurs,

Bjorndal et al. insistent sur la survenue tardive des récurrences, jusqu'à 20 ans après la fin du traitement curatif, et donc de l'importance d'un suivi au très long cours⁹⁸.

Dans notre série, nous avons observé une survie globale (OS) à 5 ans et 10 ans de 82% et 69% respectivement, une survie sans récurrence (DFS) de 51% à 5 ans et 29% à 10ans, et une survie sans récurrence locale (LRFS) à 5 ans et 10 ans de 67% et 40% respectivement.

Dans la littérature, la survie globale des patients présentant un CAK naso-sinusal est décrite entre 62 à 86% à 5 ans et 32% à 45% à 10 ans^{13,19,21,37,40,41,57}. La survie sans récurrence varie de 43% à 68% à 5 ans et 27% à 37% à 10ans^{30,37,40,41}. Pour ce qui est de la survie sans récurrence locale, le taux rapporté à 5 ans est de 70% à 83% et à 10 ans de 43% à 86%^{30,36,37}. Ainsi, au vu des résultats de notre étude et ceux de la littérature, une surveillance au long cours semble adaptée compte-tenu de l'évolutivité spécifiques des CAK, à savoir une croissance lente et un risque de récurrences tardives important.

L'interprétation des résultats de ce travail doit rester prudente. Sur le plan méthodologique, du fait du caractère rétrospectif, il existe un biais concernant la qualité des données disponibles avec un recueil parfois approximatif, notamment pour les patients pris en charge initialement dans une autre institution. D'autre part, dans le cadre de cette étude monocentrique, l'effectif de patients inclus reste insuffisant pour permettre d'obtenir des résultats statistiques fiables. C'est la raison pour laquelle, il serait intéressant de mener une étude de cohorte multicentrique sur un modèle prospectif, avec la possibilité d'une analyse plus approfondie des critères d'intérêt comme par exemple, faire la distinction entre une invasion périneurale et intraneurale à l'analyse histologique définitive.

CONCLUSION

Les carcinomes adénoïdes kystiques de la tête et du cou sont des entités rares ; leur croissance lente et indolore rend leur diagnostic à un stade précoce difficile. Ces tumeurs présentent également un risque élevé de récurrence locale et surtout métastatique, avec l'apparition tardive de lésions secondaires souvent localisées au niveau pulmonaire. Le traitement de référence de ces cancers de haut grade reste la chirurgie suivie d'une irradiation externe complémentaire. Cependant, la prise en charge thérapeutique des CAK du massif facial est d'autant plus complexe que ces tumeurs sont à risque d'extension vers la base du crâne de par leur neurotropisme important.

Notre étude a montré que les patients opérés et dont les marges d'exérèse tumorale étaient envahies, notamment sur les gros troncs nerveux (V2, vidien), ne présentent pas un pronostic plus sombre que les patients R0. Ainsi, le traitement « gold standard » des CAK par chirurgie 1^{ère} puis radiothérapie adjuvante doit être discuté pour les tumeurs où l'on prédit une résection chirurgicale incomplète au niveau des structures basi-crâniennes. D'autre part, la seconde problématique abordée dans ce travail est le taux élevé de récurrence locale et métastatique des CAK nasosinusiens. La survenue de lésions secondaires plusieurs décennies après une prise en charge initiale curative impose un suivi régulier à la fois clinique et radiologique, sur le long terme (> 15ans), avec notamment la réalisation d'un scanner thoracique de contrôle annuel.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anatomie Tome 3 ORL - Pierre BONFILS, Jean-Marc CHEVALLIER - 9782257206909
Lavoisier msp, Cours d'anatomie.
https://www.unitheque.com/Livre/lavoisier_msp/Anatomie_Tome_3_ORL-113145.html. Accessed September 4, 2018.
2. Khonsari RH, Catala M. Développement de la face. 2017. doi:10.1016/S0246-0351(17)63722-X.
3. Delmas J, Radulesco T, Varoquaux A, Thomassin J-M, Dessi P, Michel J. Anatomie des cavités nasosinusiennes. 2017. doi:10.1016/S0246-0351(17)46938-8.
4. Sinus De Nez. Anatomie Humaine - Diagramme Des Sinus. Anatomie Du Nez. Les Os De La Cavité Nasale. Anatomie Des Sinus Paranasaux. Sinusite - C'est L'inflammation Des Sinus Maxillaires Clip Art Libres De Droits , Vecteurs Et Illustration. Image 81569334. https://fr.123rf.com/photo_81569334_sinus-de-nez-anatomie-humaine-diagramme-des-sinus-anatomie-du-nez-les-os-de-la-cavité-nasale-anatomie-.html. Accessed September 4, 2018.
5. Institut National Du Cancer Rapport Scientifique. 2016.
6. Newman JR, Connolly TM, Illing EA, Kilgore ML, Locher JL, Carroll WR. Survival trends in Hypopharyngeal cancer: A population-based review. *Laryngoscope*. 2015;125(3):624-629. doi:10.1002/lary.24915.
7. Zhang X-M, Song L-J, Shen J, et al. Prognostic and predictive values of immune infiltrate in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Hum Pathol*. July 2018. doi:10.1016/j.humpath.2018.07.012.
8. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head

- and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):467-475. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0551.
9. Adjei Boakye E, Buchanan P, Hinyard L, Osazuwa-Peters N, Schootman M, Piccirillo JF. Incidence and Risk of Second Primary Malignant Neoplasm After a First Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* July 2018. doi:10.1001/jamaoto.2018.0993.
 10. Shen SY, Wang WH, Liang R, et al. Clinicopathologic analysis of 2736 salivary gland cases over a 11-year period in Southwest China. *Acta Otolaryngol.* 2018;0(0):1-4. doi:10.1080/00016489.2018.1455108.
 11. Thompson L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. *Ear Nose Throat J.* 2006;85(2):74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16579185>. Accessed August 10, 2018.
 12. Wang H, Fundakowski C, Khurana JS, Jhala N. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Salivary Gland Lesions. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(12):1491-1497. doi:10.5858/arpa.2015-0222-RA.
 13. Lupinetti AD, Roberts DB, Williams MD, et al. Sinonasal Adenoid Cystic Carcinoma. 2007;(October):2726-2731. doi:10.1002/cncr.23096.
 14. Mirghani H, Mortuaire G, Armas GL, et al. Sinonasal cancer: Analysis of oncological failures in 156 consecutive cases. *Head Neck.* 2014;36(5):667-674. doi:10.1002/hed.23356.
 15. Smith SP, Russell JL, Chen N-W, Kuo Y-F, Resto VA. Sinonasal Carcinoma. *Otolaryngol Neck Surg.* 2015;153(4):551-560. doi:10.1177/0194599815593277.
 16. Barbieri PG, Lombardi S, Candela A, Festa R. [Nasal sinus cancer registry of the province of Brescia]. *Epidemiol Prev.* 27(4):215-220.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14651026>. Accessed August 11, 2018.
17. Fasunla AJ, Lasisi AO. Sinonasal malignancies: a 10-year review in a tertiary health institution. *J Natl Med Assoc.* 2007;99(12):1407-1410.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18229778>. Accessed August 11, 2018.
 18. Żyłka S, Bień S, Kamiński B, Postuła S, Ziółkowska M. Nowotwory złośliwe jam nosa i zatok przynosowych w materiale własnym – charakterystyka epidemiologiczna i kliniczna. *Otolaryngol Pol.* 2008;62(4):436-441. doi:10.1016/S0030-6657(08)70287-7.
 19. Spiro RH, Huvos AG. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. *Am J Surg.* 1992;164(6):623-628. doi:10.1016/S0002-9610(05)80721-4.
 20. Gendeh BS, Zahedi FD, Ahmad H, Kew TY. Adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract: outcome of endonasal endoscopic surgery at five-year follow up. *J Laryngol Otol.* 2013;127(05):511-515. doi:10.1017/S0022215113000480.
 21. Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, et al. Adenoid Cystic Carcinoma of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses : A Meta-Analysis. 2013:118-126.
 22. Ali S, Palmer FL, Katabi N, et al. Long-Term Local Control Rates of Patients With Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck Managed by Surgery and Postoperative Radiation. 2017:1-5. doi:10.1002/lary.26565.
 23. Bell D, Roberts D, Kies M, Rao P, Weber RS, El-Naggar AK. Cell type-dependent biomarker expression in adenoid cystic carcinoma. *Cancer.* 2010;116(24):5749-5756. doi:10.1002/cncr.25541.
 24. Barrett AW, Speight PM. Perineural invasion in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands : A valid prognostic indicator ? *Oral Oncol.* 2009;45(11):936-940. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.07.001.
 25. Turner JH, Reh DD. INCIDENCE AND SURVIVAL IN PATIENTS WITH SINONASAL

- CANCER : A HISTORICAL ANALYSIS OF POPULATION-BASED DATA. 2011:1-9.
doi:10.1002/hed.
26. Hirvonen K, Bäck L, Saarilahti K, Leivo I, Hagström J, Mäkitie AA. Pattern of recurrent disease in major salivary gland adenocystic carcinoma. *Virchows Arch*. 2015;467(1):19-25. doi:10.1007/s00428-015-1760-5.
 27. Bjørndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, et al. Salivary adenoid cystic carcinoma in Denmark 1990 – 2005 : Outcome and independent prognostic factors including the benefit of radiotherapy . Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). 2015;51:1138-1142. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.10.002.
 28. Gomez DR, Hoppe BS, Wolden SL, et al. Outcomes and Prognostic Variables in Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: A Recent Experience. *Int J Radiat Oncol*. 2008;70(5):1365-1372. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.08.008.
 29. Sanghvi S, Patel NR, Patel CR, Kalyoussef E, Baredes S, Eloy JA. Sinonasal Adenoid Cystic Carcinoma : Comprehensive Analysis of Incidence and Survival From 1973 to 2009. 2013;(July):1592-1597. doi:10.1002/lary.24085.
 30. Rhee C, Won T, Lee CH, Min Y, Sung M. Adenoid Cystic Carcinoma of the Sinonasal Tract : Treatment Results. 2006;(June):982-986.
doi:10.1097/01.mlg.0000216900.03188.48.
 31. Kraus DH, Roberts JK, Medendorp S V, et al. Nonsquamous cell malignancies of the paranasal sinuses. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;99(1):5-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2153014>. Accessed August 9, 2018.
 32. Haerle SK, Gullane PJ. S i n o n a s a l C a r c i n o m a s Epidemiology , Pathology , and Management Sinonasal carcinoma Skull base Epidemiology Pathology Management. *Neurosurg Clin NA*. 2013;24(1):39-49. doi:10.1016/j.nec.2012.08.004.

33. Santucci M, Bondi R. Histologic-prognostic correlations in adenoid cystic carcinoma of major and minor salivary glands of the oral cavity. *Tumori*. 1986;72(3):293-300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3016958>. Accessed August 18, 2018.
34. Bhayani MK, Yener M, El-naggar A, Garden A, Hanna EY. Prognosis and Risk Factors for Early-Stage Adenoid Cystic Carcinoma of the Major Salivary Glands. 2011:1-7. doi:10.1002/cncr.26549.
35. Khan AJ, DiGiovanna MP, Ross DA, et al. Adenoid cystic carcinoma:A retrospective clinical review. *Int J Cancer*. 2001;96(3):149-158. doi:10.1002/ijc.1013.
36. Garden AS, Weber RS, Morrison WH, Ang KK, Peters LJ. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol*. 1995;32(3):619-626. doi:10.1016/0360-3016(95)00122-F.
37. Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, et al. Analysis of failure in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck . An international collaborative study. 2014;(July). doi:10.1002/HED.
38. Papaspyrou G, Hoch S, Rinaldo A, et al. CHEMOTHERAPY AND TARGETED THERAPY IN ADENOID CYSTIC CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK : A REVIEW. 2011;(June):905-911. doi:10.1002/hed.
39. Miller ED, Blakaj DM, Swanson BJ, et al. Sinonasal adenoid cystic carcinoma: Treatment outcomes and association with human papillomavirus. *Head Neck*. 2017;39(7):1405-1411. doi:10.1002/hed.24778.
40. Thompson LDR, Penner C, Ho NJ, et al. Sinonasal Tract and Nasopharyngeal Adenoid Cystic Carcinoma: A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 86 Cases. *Head Neck Pathol*. 2014;8(1):88-109. doi:10.1007/s12105-013-0487-3.

41. Michel G, Joubert M, Delemazure AS, Espitalier F, Durand N, Malard O. Adenoid cystic carcinoma of the paranasal sinuses : Retrospective series and review of the literature. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013;130(5):257-262.
doi:10.1016/j.anorl.2012.09.010.
42. Chopra S, Kamdar DP, Cohen DS, et al. Outcomes of nonsurgical management of locally advanced carcinomas of the sinonasal cavity. *Laryngoscope.* 2017;127(4):855-861. doi:10.1002/lary.26228.
43. Loevner LA, Sonners AI. Imaging of neoplasms of the paranasal sinuses. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2002;10(3):467-493.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12530230>. Accessed August 9, 2018.
44. Yousem DM, Gad K, Tufano RP. Resectability issues with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol.* 27(10):2024-2036.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17110661>. Accessed August 9, 2018.
45. Ruhlmann V, Poeppel TD, Veit J, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT and MR imaging in patients with adenoid cystic carcinoma. *BMC Cancer.* 2017;17(1):887.
doi:10.1186/s12885-017-3890-4.
46. Jung J, Lee S-W, Son SH, et al. Clinical impact of ¹⁸F-FDG positron emission tomography/CT on adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2017;39(3):447-455. doi:10.1002/hed.24605.
47. Kim D, Kim W, Lee J, et al. Pretreatment maximum standardized uptake value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2016;38(5):755-761.
doi:10.1002/hed.23953.
48. Lim WS, Oh JS, Roh J-L, et al. Prediction of distant metastasis and survival in adenoid

- cystic carcinoma using quantitative 18 F-FDG PET/CT measurements. *Oral Oncol.* 2018;77:98-104. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.12.013.
49. Coca-pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck – An update q. 2015;51:652-661. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.04.005.
50. Jeng Y-M, Lin C-Y, Hsu H-C. Expression of the c-kit protein is associated with certain subtypes of salivary gland carcinoma. *Cancer Lett.* 2000;154(1):107-111. doi:10.1016/S0304-3835(00)00387-6.
51. Kolude B, Adisa A, Adeyemi B, Lawal A. Immunohistochemical expression of oestrogen receptor- α and progesterone receptor in salivary gland tumours. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(9):716-719. doi:10.1111/jop.12071.
52. Unsal AA, Chung SY, Zhou AH, Baredes S, Eloy JA. Sinonasal adenoid cystic carcinoma: a population-based analysis of 694 cases. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(3):312-320. doi:10.1002/alr.21875.
53. Askoxylakis V, Hegenbarth P, Timke C, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for sinonasal tumors: a single center long-term clinical analysis. *Radiat Oncol.* 2016;11(1):17. doi:10.1186/s13014-016-0595-9.
54. Castello A, Olivari L, Lopci E. Adenoid cystic carcinoma : focus on heavy ion therapy and molecular imaging. 2018;8(1):1-14.
55. Allen MS, Marsh WL. Lymph node involvement by direct extension in adenoid cystic carcinoma. Absence of classic embolic lymph node metastasis. *Cancer.* 1976;38(5):2017-2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/186176>. Accessed August 12, 2018.
56. Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, et al. Incidence of cervical lymph node metastasis and its association with outcomes in patients with adenoid cystic carcinoma. An

- international collaborative study. *Head Neck*. 2015;37(7):1032-1037.
doi:10.1002/hed.23711.
57. Husain Q, Kanumuri V V, Svider PF, Radvansky BM, Boghani Z, Liu JK. -- Head and Neck Surgery. 2013. doi:10.1177/0194599812464020.
58. Neill TSPLJPO. Ongoing challenges in the treatment of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Irish J Med Sci (1971 -)*. 2015. doi:10.1007/s11845-015-1298-1.
59. Luo S, Su C, Chuang H. Estrogen receptor overexpression in malignant minor salivary gland tumors of the sinonasal tract. *YMHN*. 2009;141(1):108-113.
doi:10.1016/j.otohns.2009.03.003.
60. Shadaba A, Gaze MN, Grant HR. The response of adenoid cystic carcinoma to tamoxifen. *J Laryngol Otol*. 1997;111(12):1186-1189.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9509115>. Accessed August 15, 2018.
61. Barrera JE, Shroyer KR, Said S, et al. Estrogen and Progesterone Receptor and p53 Gene Expression in Adenoid Cystic Cancer. *Head Neck Pathol*. 2008;2(1):13-18.
doi:10.1007/s12105-007-0032-3.
62. UNICANCER - Pazopanib in patients with progressive or metastatic (R/M) salivary gland carcinoma (SGC) : further evaluation of efficacy including tumor growth rates (TGR) analysis. H&N Unicancer Group, PACSA trial with the REFCOR.
<http://www.unicancer.fr/rd-unicancer/les-publications-rd-unicancer/communications-orales-et-posters/pazopanib-patients-progressive-or-metastatic-rm-sali>. Accessed August 12, 2018.
63. Larsen SR, Bjørndal K, Godballe C, Krogdahl A. Prognostic significance of Ki-67 in salivary gland carcinomas. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(8):598-602. doi:10.1111/j.1600-0714.2012.01148.x.

64. Nordgård S, Franzén G, Boysen M, Halvorsen TB. Ki-67 As a Prognostic Marker in Adenoid Cystic Carcinoma Assessed With the Monoclonal Antibody MIB1 in Paraffin Sections. *Laryngoscope*. 1997;107(4):531-536. doi:10.1097/00005537-199704000-00019.
65. Spiro RH. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg*. 1997;174(5):495-498. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9374223>. Accessed August 19, 2018.
66. Ellington CL, Goodman M, Kono SA, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Incidence and survival trends based on 1973-2007 Surveillance, Epidemiology, and End Results data. *Cancer*. 2012;118(18):4444-4451. doi:10.1002/cncr.27408.
67. Spiro RH, Huvos AG. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. *Am J Surg*. 1992;164(6):623-628. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1334380>. Accessed August 9, 2018.
68. Orifice endocrânien.
<https://www.yumpu.com/fr/document/view/26814516/radioanatomie-du-foramen-jugulaire/5>. Accessed September 4, 2018.
69. Leston JM. Anatomie fonctionnelle du nerf trijumeau. *Neurochirurgie*. 2009;55(2):99-112. doi:10.1016/J.NEUCHI.2009.01.001.
70. Fosse ptérygomaxillaire. <https://fr.slideshare.net/DrHSamir/fosse-pterygomaxillaire>. Accessed September 4, 2018.
71. Infratemporal fossa:Mandibular n. & branches | RANZCRPart1 Wiki | FANDOM powered by Wikia.
http://ranzcrpart1.wikia.com/wiki/Infratemporal_fossa:Mandibular_n._%26_branches. Accessed September 4, 2018.

72. Nerf trijumeau : V. <http://yabi-faculte-universelle.e-monsite.com/pages/content/nerf-trijumeau-v.html>. Accessed September 4, 2018.
73. Gil Z, Carlson DL, Gupta A, et al. Patterns and Incidence of Neural Invasion in Patients With Cancers of the Paranasal Sinuses. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2009;135(2):173. doi:10.1001/archoto.2008.525.
74. Caldemeyer KS, Mathews VP, Righi PD, Smith RR. Imaging features and clinical significance of perineural spread or extension of head and neck tumors. *RadioGraphics*. 1998;18(1):97-110. doi:10.1148/radiographics.18.1.9460111.
75. Amit M, Binenbaum Y, Leider LT, et al. International collaborative validation of intraneural invasion as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. 2015;(July). doi:10.1002/HED.
76. Johnston M, Yu E, Kim J. Perineural invasion and spread in head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12(3):359-371. doi:10.1586/era.12.9.
77. Gandhi D, Gujar S, Mukherji SK. Magnetic resonance imaging of perineural spread of head and neck malignancies. *Top Magn Reson Imaging*. 2004;15(2):79-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269610>. Accessed August 15, 2018.
78. Gandour-Edwards R, Kapadia SB, Barnes L, Donald PJ, Janecka IP. Neural cell adhesion molecule in adenoid cystic carcinoma invading the skull base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(5):453-458. doi:10.1016/S0194-59989770013-5.
79. Vural E, Hutcheson J, Korourian S, Kechelava S, Hanna E. Correlation of Neural Cell Adhesion Molecules with Perineural Spread of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Otolaryngol Neck Surg*. 2000;122(5):717-720. doi:10.1016/S0194-5998(00)70203-8.
80. McLaughlin RB, Montone KT, Wall SJ, et al. Nerve cell adhesion molecule expression in

- squamous cell carcinoma of the head and neck: a predictor of propensity toward perineural spread. *Laryngoscope*. 1999;109(5):821-826.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334238>. Accessed August 15, 2018.
81. Ojiri H. Perineural spread in head and neck malignancies. *Radiat Med*. 2006;24(1):1-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16715655>. Accessed August 15, 2018.
82. Hanna E, Vural E, Prokopakis E, Carrau R, Snyderman C, Weissman J. The sensitivity and specificity of high-resolution imaging in evaluating perineural spread of adenoid cystic carcinoma to the skull base. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(6):541-545. doi:10.1001/archotol.133.6.541.
83. Ginsberg LE. Imaging of perineural tumor spread in head and neck cancer. *Semin Ultrasound CT MR*. 1999;20(3):175-186.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10378251>. Accessed August 16, 2018.
84. Huyett P, Duvvuri U, Ferris RL, Johnson JT, Schaitkin BM, Kim S. Perineural Invasion in Parotid Gland Malignancies. *Otolaryngol Neck Surg*. 2018;158(6):1035-1041.
doi:10.1177/0194599817751888.
85. Dercle L, Hartl D, Rozenblum-beddok L, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET , CT , and MRI in perineural spread of head and neck malignancies. 2018:1761-1770. doi:10.1007/s00330-017-5063-x.
86. Nemzek WR, Hecht S, Gandour-Edwards R, Donald P, McKennan K. Perineural spread of head and neck tumors: how accurate is MR imaging? *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(4):701-706. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9576658>. Accessed August 16, 2018.
87. Buchanan L, De'Ambrosis B, DeAmbrosis K, et al. Defining incidental perineural invasion: the need for a national registry. *Australas J Dermatol*. 2014;55(2):107-110.

- doi:10.1111/ajd.12129.
88. Système nerveux - PDF. [https://docplayer.fr/27568158-Projet-de-reussite-en-bac-pro-
assp-module-systeme-nerveux.html](https://docplayer.fr/27568158-Projet-de-reussite-en-bac-pro-
assp-module-systeme-nerveux.html). Accessed September 4, 2018.
 89. da Cruz Perez DE, de Abreu Alves F, Nobuko Nishimoto I, de Almeida OP, Kowalski LP. Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol.* 2006;42(2):139-146. doi:10.1016/j.oraloncology.2005.06.024.
 90. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *Am J Surg.* 1974;128(4):512-520. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4371368>. Accessed August 18, 2018.
 91. Beckhardt RN, Weber RS, Zane R, et al. Minor salivary gland tumors of the palate: clinical and pathologic correlates of outcome. *Laryngoscope.* 1995;105(11):1155-1160. doi:10.1288/00005537-199511000-00003.
 92. Vrielinck LJ, Ostyn F, van Damme B, van den Bogaert W, Fossion E. The significance of perineural spread in adenoid cystic carcinoma of the major and minor salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1988;17(3):190-193. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2840472>. Accessed August 18, 2018.
 93. Toluie S, Thompson LDR. Sinonasal tract adenoid cystic carcinoma ex-pleomorphic adenoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 9 cases combined with a comprehensive review of the literature. *Head Neck Pathol.* 2012;6(4):409-421. doi:10.1007/s12105-012-0381-4.
 94. Bonfils P-J, Laccourreye O, Couloigner V. *ORL. Médecine-sciences publications-* [Lavoisier]; 2011. https://books.google.fr/books?id=kODqhpuvoIMC&pg=PA360&lpg=PA360&dq=ligne+d%27ohngren&source=bl&ots=2pZkYLgKMD&sig=3_tF3hUITJ73jW9KI6-

ISicqRKQ&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwjNjpL-o6LdAhWOyoUKHXB2C-

IQ6AEwDXoECAEQAQ#v=onepage&q=ligne d'ohngren&f=false. Accessed September 4, 2018.

95. Dooley L, Shah J. Management of the neck in maxillary sinus carcinomas. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;23(2):107-114.
doi:10.1097/MOO.000000000000138.
96. Vasudevan V, Kailasam S, Radhika M, et al. Well-differentiated Squamous Cell Carcinoma of Maxillary Sinus. *J Indian Aca Oral Med Radiol*. 2012;24(3):250-254.
doi:10.5005/jp-journals-10011-1307.
97. Paré A, Blanchard P, Rosellini S, et al. Outcomes of multimodal management for sinonasal squamous cell carcinoma. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2017;45(8):1124-1132. doi:10.1016/j.jcms.2017.05.006.
98. Bjørndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, et al. Salivary adenoid cystic carcinoma in Denmark 1990-2005: Outcome and independent prognostic factors including the benefit of radiotherapy. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncol*. 2015;51(12):1138-1142.
doi:10.1016/j.oraloncology.2015.10.002.

Titre : Etude de l'incidence, de la topographie et de la valeur pronostique de l'envahissement péri-nerveux dans les carcinomes adénoïdes kystiques du massif facial

Introduction : Les carcinomes adénoïdes kystiques (CAK) de la tête et du cou sont des entités rares d'origine salivaire ayant la particularité de présenter un fort potentiel neurotrope, responsable d'extensions vers la base du crâne.

Objectif : Le but de cette étude est de rechercher les caractéristiques radio-histologiques des invasions périnerveuses (IPN) des CAK du massif facial, d'évaluer la valeur pronostique puis de décrire l'histoire naturelle de ces tumeurs.

Matériel et méthode : Cette étude rétrospective, menée entre 1999 et 2018, à Gustave Roussy a inclus les patients présentant un CAK au niveau du massif facial. Une IPN était recherchée à l'imagerie initiale (IRM et TDM) et sur l'analyse histologique des pièces opératoires. Les facteurs prédictifs d'IPN ainsi que le taux de survie globale (SG) et sans récurrence (SSR) étaient analysés.

Résultats : Parmi les 55 patients inclus, 63% présentaient une atteinte péri-neurale radiologique. D'autre part, 23% des patients opérés présentaient un envahissement histologique d'un tronc nerveux. Les facteurs prédictifs d'IPN étaient une imagerie anormale ($p=0,007$) et la présence d'engainements périnerveux ($p=0,03$). Le suivi moyen était de 73 mois avec une SG de 82% et 69% ainsi qu'une SSR de 51% et 29% à 5 et 10 ans respectivement. Il semblerait qu'une résection insuffisante au niveau basicrânien, notamment sur le V2, n'impacte pas significativement le pronostic lorsqu'elle est suivie d'une radiothérapie complémentaire.

Conclusion : Le neurotropisme des CAK du massif facial augmente le risque d'extension à la base du crâne. La chirurgie avec irradiation complémentaire reste néanmoins le gold standard thérapeutique pour ces tumeurs.

Mots clé : carcinome adénoïde kystique, massif facial, invasion péri-neurale, facteurs pronostiques, survie globale, survie sans récurrence

Title: Analysis of incidence, topography and prognostic value of perineural invasion in adenoid cystic carcinoma of the midface

Background : Adenoid cystic carcinoma (ACC) of the head and neck are uncommon malignant tumors arising from the salivary glands. These tumors have a high propensity for perineural spread, liable for skull base invasion.

Objectives : The purpose of this study was to identify imaging and pathological features of perineural invasion (PNI) in ACC of the midface, to define its prognostic value, then to describe the natural history of these tumors.

Design : A single-centre retrospective study was managed between 1999 and 2018, at Gustave Roussy Cancer Campus ; all the patients with an ACC of the midface were included. PNI was assessed on the first imaging (RMI and CT), and on the histopathological analysis of the resection specimens. The predictive factors of PNI, the overall-survival (OS) and the disease-free survival (DFS) were analyzed.

Results : Fifty-five patients were included ; 63% had a neural invasion on first imaging. A named nerve involvement was detected by histopathologic examination in 23% of ACC treated surgically. Predictive factors of PNI was an abnormal imaging at diagnosis ($p=0,007$), and the microscopic infiltration of the nerves sheaths ($p=0,03$). Mean follow-up was 73 months. The ten-year OS and DFS rates were 69% and 29%, respectively. Our study showed that surgical resection with positive margins on the skull base, particularly on the nerve V2, would not impact significantly patients prognosis, provided that an adjuvant radiotherapy is applied.

Conclusions : Neurotropism of midface ACC increases the risk of dissemination to the skull base. The treatment recommended for these tumors remains the combination of surgery and adjuvant radiotherapy.

Keywords : adenoid cystic carcinoma, midface, perineural invasion, prognostic factors, overall-survival, disease-free survival

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