



HAL
open science

Évaluation multicentrique du traitement chirurgical de l'adénocarcinome nasosinusal de type intestinal

Alice Waubant

► **To cite this version:**

Alice Waubant. Évaluation multicentrique du traitement chirurgical de l'adénocarcinome nasosinusal de type intestinal. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03012860

HAL Id: dumas-03012860

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03012860>

Submitted on 18 Nov 2020

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.

UNIVERSITE DE BORDEAUX

Unité de Formation et de Recherche des Sciences Médicales

Année 2020

Thèse n° 3237

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Discipline : Oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale

Présentée et soutenue publiquement le 30 octobre 2020 à Bordeaux

Par

Alice WAUBANT

Née le 4 Juillet 1991 à Lesquin (59)

Évaluation multicentrique du traitement chirurgical de l'adénocarcinome nasosinusal de type intestinal

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Ludovic de GABORY

Rapporteur de Thèse :

Monsieur le Professeur Geoffrey MORTUAIRE

Membres du jury

Monsieur le Professeur Vincent DARROUZET	Président
Monsieur le Professeur Erwan de MONES DEL PUJOL	Juge
Monsieur le Docteur Benjamin VERRILLAUD	Juge
Monsieur le Docteur Charles DUPIN	Juge
Monsieur le Docteur Antoine DELAGRANDA	Juge
Monsieur le Professeur Ludovic de GABORY	Directeur

À mon Papa.

Remerciements

Au Président du jury

Monsieur le Professeur Vincent DARROUZET
Professeur des Universités, praticien hospitalier
Membre associé de l'académie nationale de chirurgie
Chef du service d'Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
Responsable de l'unité de l'Otologie et Otoneurochirurgie
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Vous me faites un grand honneur en présidant ce jury et je vous en remercie.
J'ai beaucoup appris durant ces années dans votre service et ai pu approfondir mes
connaissances dans notre passionnante spécialité.

Au Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Ludovic Le TAILLANDIER de GABORY
Professeur des Universités, praticien hospitalier
Président du REFCOR
Service d'Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
Responsable de l'unité de Rhinologie et Chirurgie de la Base du Crâne
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail et de l'avoir dirigé.
Votre bienveillance et votre disponibilité à toutes heures m'ont permis de terminer ce projet.
J'emporte dans mes valises une nouvelle approche de la rhinologie. Rendez-vous au Malawi !

Aux Membres du jury

Monsieur le Professeur Erwan de MONES DEL PUJOL
Professeur des Universités, praticien hospitalier
Service d'Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
Responsable de l'unité de Chirurgie Cervicale et Cancérologie ORL
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Erwan, merci de me faire l'honneur et le plaisir de juger ce travail. Ta bienveillance et ton attention m'ont permis de m'épanouir dès mon arrivée à Bordeaux... malgré la pluie. J'ai tant appris grâce à ta rigueur, ton sens de l'enseignement et ton implication dans notre formation.

Merci surtout pour ton compagnonnage et ton soutien dans mes projets personnels.

Monsieur le Docteur Charles DUPIN
Praticien Hospitalier
Service de Radiothérapie
Hopital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

J'admire vos qualités de synthèse et de réflexion depuis mes premières RCP bordelaises. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Docteur Antoine DELAGRANDA
Praticien Hospitalier
Chef du service d'Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
CHU Felix Guyon Saint -Denis de La Réunion

Je te remercie de m'avoir guidée dans mes premiers pas d'internat. Les connaissances que tu m'as transmises m'ont suivie jusqu'ici. Je suis ravie de clôturer mon parcours à tes côtés car je sais que tu as encore beaucoup de choses à m'enseigner. Nou retrouv !

Monsieur le Docteur VERRILLAUD Benjamin

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier
Service d'Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
Hôpital Lariboisière, AP-HP

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

Au Rapporteur de Thèse

Monsieur le Professeur Geoffrey MORTUAIRE

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service d'Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
Unité de Rhinologie
Hopital Huriez, CHU de LILLE

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de cette thèse. Vos commentaires m'ont beaucoup aidée. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude.

Merci Maman,

Merci à Clémentine et Charles,

Merci à Laurence et Parrain,

Vous êtes MA famille.

Merci à mes amis pour la vie d'ici, là-bas et ailleurs,

Merci Vicky B****,

Merci M'Tanioss, fils d'Elias, petit-fils de Fouad,

Merci Olivus, (tu as vu je ne l'ai pas appelé Tanus !)

Merci aux diners de la crème de la crème,

Merci Raphaëlle Bonneau qui n'est « pas disponible pour le moment... »

Et tant d'autres...

Merci.

RESUME

Objectif : Le traitement de référence de l'adénocarcinome de type intestinal (ITAC) est le traitement chirurgical avec ou sans radiothérapie adjuvante. Le but de cette étude est de comparer les résultats oncologiques en termes de survies entre la voie externe et la voie endoscopique.

Matériel et méthodes : Les patients présentant un ITAC traités par chirurgie ont été recrutés de manière rétrospective parmi 10 centres de référence appartenant au REFCOR. La survie globale, la survie spécifique, la survie sans récurrence et la survie sans récurrence locale étaient établies par des courbes de Kaplan-Meier et comparées en analyse univariée grâce au test de log-rank puis selon une méthode multivariée de Cox avec application d'un modèle de stratification pour l'analyse des marges chirurgicales de résection. Un focus a été fait sur les tumeurs avec cellules en bague à chaton.

Résultats : Au total, 452 patients ont été inclus dans notre étude : 195 patients ont été opérés par voie externe (1995-2016) versus 257 patients opérés par voie endoscopique (2004-2018). La moyenne du suivi global était de $59,2 \pm 48,7$ mois (52 mois dans le groupe ENDO ; 68,7 mois dans le groupe EXT). Il existait une différence significative entre les voies d'abord en faveur de la voie endoscopique sur la survie sans récurrence locale liée à la capacité à réaliser de meilleures marges d'exérèse en analyse univariée et multivariée (après ajustement sur l'âge, le stade T, la radiothérapie (HR=2,01 (1,2 – 3,36) - p=0,0087). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour la survie globale (p=0,24) et spécifique (p=0,53). Le taux de complications (OR=3,4 (1,79 - 6,32) p<0,001) et la durée d'hospitalisation (p<10⁻⁵) étaient significativement inférieurs dans la voie endoscopique.

Conclusion : Nos résultats ont retrouvé une équivalence thérapeutique oncologique entre les deux voies d'abord pour l'exérèse chirurgicale des ITAC avec un plus faible taux de marges positives et une plus faible morbidité en faveur de la voie endoscopique.

Discipline : Oto-Rhino-Laryngologie

Mots clefs : adénocarcinome, ITAC, endoscopie nasale, paralatéronasale, degloving, sinus, fosse nasale, poussières de bois

LEXIQUE

5FU = 5-fluorouracile

ADK = adénocarcinome

CDDP = Cis-diaminedichloroplatine(II) (cisplatine)

IRM = Imagerie par Résonance Magnétique

ITAC = adénocarcinome de type intestinal

REFCOR = Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares

RCP = Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

UICC = Union Internationale de lutte Contre le Cancer

TABLE DES MATIERES

Remerciements	3
INDEX DES FIGURES	11
INDEX DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION.....	13
GÉNÉRALITÉS.....	15
1 Épidémiologie	15
..1.1 Incidence	15
..1.2 Physiopathologie	15
..1.3 Âge de survenue – Sex Ratio	16
..1.4 Facteurs de risque.....	16
..1.5 Dépistage.....	17
2 Diagnostic clinique.....	18
3 Localisation et imagerie	20
4 Anatomie pathologique	22
..4.1 Définition – terminologie – synonymes.....	22
..4.2 Types histologiques.....	22
5 Classification TNM.....	25
6 Facteurs pronostiques	28
..6.1 Facteurs liés à la clinique	28
..6.2 Facteurs liés à l’histologie.....	29
..6.3 Facteurs liés au stade TNM.....	29
..6.4 Facteurs liés au traitement (résultats).....	31
7 Stratégie thérapeutique	38
OBJECTIFS	41
MATERIEL ET METHODES	42
8 Schéma de l’étude	42
..8.1 La population :	42
..8.2 La méthode de recueil	43
..8.3 La prise en charge chirurgicale	44
..8.4 Le traitement complémentaire.....	44
..8.5 Le suivi.....	44
9 L’analyse statistique	45
RÉSULTATS	46
10 Population.....	46
11 Chirurgie.....	47
12 Stade pTNM	47

13	Traitement associé.....	49
14	Comparaison résultats oncologiques.....	50
..14.1	Analyse comparative principale.....	51
..14.2	Implication des marges dans la survie.....	55
..14.3	Analyse secondaire : stratification sur le stade T.....	57
15	Morbidités : durée d'hospitalisation et complications	62
16	Cellules en bague à chaton	62
17	Exposition aux poussières de bois.....	64
	DISCUSSION	65
	CONCLUSION	75
	ANNEXE 1 : Tableau 47 maladies professionnelles du régime général disponible sur le site de l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité).	76
	BIBLIOGRAPHIE	77
	SERMENT D'HIPPOCRATE	83

INDEX DES FIGURES

FIGURE 1 : COUPE SCANNOGRAPHIQUE CORONALE DU MASSIF FACIAL. FLECHE JAUNE : FENTE OLFACTIVE GAUCHE, E : MASSE LATERALE DE L'ETHMOÏDE DROIT, CM : CORNET MOYEN GAUCHE, CI : CORNET INFÉRIEUR GAUCHE	16
FIGURE 2 : BILAN PRE-OPERATOIRE D'UN PATIENT PRESENTANT UN PROCESSUS EXPANSIF FOSSE NASALE DROITE : LE TDM RETROUVE UN COMBLEMENT DE LA FENTE OLFACTIVE DROITE SEMBLANT REFOULER LES STRUCTURES ETHMOÏDALES SANS LES ENVAHIR. SUR L'IRM EN SEQUENCE T1 AVEC INJECTION DE GADOLINIUM, ON RETROUVE UNE MASSE SE REHAUSSANT DE MANIERE HETEROGENE.	21
FIGURE 3 : ADENOCARCINOME NASOSINUSIEN DE TYPE INTESTINAL (ITAC), DE TYPE MUCINEUX A CELLULES EN BAGUE A CHATON AU GROSSISSEMENT x40 (A) ET x400 (B) : AMAS DE CELLULES EN BAGUES A CHATON ENTOUREES PAR DES FLAQUES DE MUCUS. 24	24
FIGURE 4 : ADENOCARCINOME FENTE OLFACTIVE DROITE STADE T2 S'ETENDANT DANS LA FOSSE NASALE DROITE AVEC ATTEINTE DU CORNET MOYEN DROIT.....	26
FIGURE 5 : ADENOCARCINOME FENTE OLFACTIVE DROITE STADE T3 S'ETENDANT DANS LA FOSSE NASALE DROITE AVEC ENVAHISSEMENT DE LA LAME CRIBLEE HOMOLATERALE	27
FIGURE 6 : ADENOCARCINOME FENTE OLFACTIVE DROITE STADE T4a SELON ROUX ET T3 SELON L'UICC S'ETENDANT DANS LA FOSSE NASALE DROITE. LA LAME CRIBLEE APPARAÎT LYSEE SUR LE TDM.	27
FIGURE 7 : ADENOCARCINOME DE LA FENTE OLFACTIVE GAUCHE DE STADE T4b : EXTENSION ORBITAIRE ET ENVAHISSEMENT DE LA BASE DU CRANE SUR LA SEQUENCE T2 (IMAGE DE GAUCHE), ENVAHISSEMENT MENINGE ET CEREBRAL SUR LA SEQUENCE T1 APRES INJECTION (IMAGE DE DROITE).....	27
FIGURE 8 : ADENOCARCINOME TYPE ITAC INSERE DANS LA FENTE OLFACTIVE GAUCHE, VUE ENDOSCOPIQUE A L'OPTIQUE 30°. ÉTOILE : PROCESSUS TUMORAL, S : SEPTUM NASAL, CI : CORNET INFÉRIEUR CM : CORNET MOYEN.	39
FIGURE 9 : DIAGRAMME DE CAUSALITE : RELATION VOIE CHIRURGICALE ET SURVIE	46
FIGURE 10 : REPARTITION (EN %) DES STADES T SELON LA VOIE D'ABORD	49
FIGURE 11 : COMPARAISON VOIE ENDOSCOPIQUE ET VOIE EXTERNE : COURBE DE KAPLAN-MEIER SUR LA SURVIE GLOBALE	52
FIGURE 12 : COMPARAISON VOIE ENDOSCOPIQUE ET VOIE EXTERNE : COURBE DE KAPLAN-MEIER SUR LA SURVIE SPECIFIQUE	53
FIGURE 13 : COMPARAISON VOIE ENDOSCOPIQUE ET VOIE EXTERNE : COURBE DE KAPLAN-MEIER SUR LA SURVIE SANS RECIDIVE	53
FIGURE 14 : COMPARAISON VOIE ENDOSCOPIQUE ET VOIE EXTERNE : COURBE DE KAPLAN-MEIER SUR LA SURVIE SANS RECIDIVE LOCALE	54
FIGURE 15 : ANALYSE DE L'EFFET DES MARGES SUR LA SURVIE : COURBES DE KAPLAN-MEIER	56
FIGURE 16 : COMPARAISON VOIE ENDOSCOPIQUE ET VOIE EXTERNE : COURBES DE KAPLAN-MEIER STRATIFIEES SUR LE STADE T1/T2	58
FIGURE 17 : COMPARAISON VOIE ENDOSCOPIQUE ET VOIE EXTERNE : COURBES DE KAPLAN-MEIER STRATIFIEES SUR LE STADE T3	59
FIGURE 18 : COMPARAISON VOIE ENDOSCOPIQUE ET VOIE EXTERNE : COURBES DE KAPLAN-MEIER STRATIFIEES SUR LE STADE T4a ..	60
FIGURE 19 : COMPARAISON VOIE ENDOSCOPIQUE ET VOIE EXTERNE : COURBES DE KAPLAN-MEIER STRATIFIEES SUR LE STADE T4b ..	61
FIGURE 20 : COMPARAISON ENTRE PATIENTS AVEC ET SANS CELLULES EN BAGUE A CHATON : COURBE DE SURVIE DE KAPLAN-MEIER 64	64

INDEX DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : MOYENNES ET EXTREMES, EN ANNEES, DES DUREES D'EXPOSITION AUX POUSSIERES DE BOIS	17
TABLEAU 2 : CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES DE BATSAKIS 1963 ET HEFFNER 1982 REGROUPEES PAR BATSAKIS ET HYAMS EN 1988	23
TABLEAU 3 : CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES DE BARNES 1986 ET KLEINSASSER 1988	23
TABLEAU 4 : CLASSIFICATION TNM SELON ROUX [19] ET CLASSIFICATION DE L'AJCC 2009 [49]	26
TABLEAU 5 : CLASSIFICATION TNM DE L'UICC 8EME EDITION POUR LES CARCINOMES DES FOSSES NASALES ET DU SINUS ETHMOÏDAL [50]	28
TABLEAU 6 : FACTEURS PRONOSTIQUES SELON L'EXTENSION.....	30
TABLEAU 7 : REPONSES TUMORALES APRES CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE	31
TABLEAU 8 : COMPARAISON DES TAUX DE SURVIE SPECIFIQUES A 5 ET 10 ANS DES SERIES DE PLUS DE 50 PATIENTS. LES SERIES SONT CLASSEES PAR ORDRE CROISSANT D'EFFECTIF.	34
TABLEAU 9 : TAUX DE SURVIE SPECIFIQUE ET SANS RECIDIVE DES PATIENTS TRAITES POUR UN ADK OPERES PAR VOIE EXTERNE OU PAR VOIE ENDOSCOPIQUE.....	36
TABLEAU 10 : CARACTERISTIQUES DES DEUX GROUPES.....	48
TABLEAU 11 : TRAITEMENT ASSOCIE A LA CHIRURGIE D'EXERESE.....	50
TABLEAU 12 : RESULTATS ONCOLOGIQUES EN ANALYSE UNIVARIEE	51
TABLEAU 13 : COMPARAISON DES RESULTATS ONCOLOGIQUES ENTRE VOIE ENDOSCOPIQUE ET VOIE EXTERNE : ANALYSE SELON MODELE DE COX POUR CHAQUE TYPE DE SURVIE	55
TABLEAU 14 : RESULTATS ONCOLOGIQUES SELON LA VOIE D'ABORD AVEC OU SANS AJUSTEMENT SUR LES MARGES ENVAHIES.....	56
TABLEAU 15 : RESULTATS ONCOLOGIQUES STRATIFIES SUR LA POSITIVITE DES MARGES D'EXERESE	57
TABLEAU 16 : ANALYSE STRATIFIEE SUR STADE T1/T2 APRES AJUSTEMENT SUR L'AGE ET LA RADIOTHERAPIE	58
TABLEAU 17 : ANALYSE STRATIFIEE SUR STADE T3 APRES AJUSTEMENT SUR L'AGE ET LA RADIOTHERAPIE	59
TABLEAU 18 : ANALYSE STRATIFIEE SUR STADE T4A APRES AJUSTEMENT SUR L'AGE ET LA RADIOTHERAPIE	60
TABLEAU 19 : ANALYSE STRATIFIEE SUR STADE T4B APRES AJUSTEMENT SUR L'AGE ET LA RADIOTHERAPIE	61
TABLEAU 20 : COMPARAISON PATIENTS AVEC ET SANS CELLULES EN BAGUE A CHATON. ANALYSE UNIVARIEE	63
TABLEAU 21 : COMPARAISON DES RESULTATS ONCOLOGIQUES ENTRE LES PATIENTS SANS ET AVEC CELLULES EN BAGUE A CHATON ...	64
TABLEAU 22 : TAUX DE SURVIE SPECIFIQUE ET SANS RECIDIVE DES PATIENTS TRAITES POUR UN ADK OPERES PAR VOIE EXTERNE OU PAR VOIE ENDOSCOPIQUE AVEC LES RESULTATS DE NOTRE ETUDE (EN JAUNE).....	67

INTRODUCTION

L'adénocarcinome naso-sinusien de type intestinal est un cancer rare affectant les professionnels notamment exposés aux poussières de bois [1,2]. Son traitement de référence repose sur la chirurgie associée ou non à la radiothérapie. Depuis le début des années 2000, les progrès de la chirurgie endoscopique endonasale et des connaissances sur l'histoire naturelle de ces tumeurs ont permis une nouvelle approche de l'exérèse chirurgicale remplaçant la voie externe classique [3–6]. Grâce à l'expertise de l'équipe ORL du CHU de Nancy, le pédicule d'insertion de la lésion considéré antérieurement dans l'ethmoïde serait aujourd'hui la plupart du temps dans la fente olfactive [7]. Parallèlement, celle de Bordeaux, grâce aux simulations numériques, a montré que les poussières de bois se déposaient à l'expiration dans la partie postérieure de la fente olfactive et qu'il n'y avait pas de pénétration de poussières dans l'ethmoïde. Cette compréhension physiopathologique, montrant une unité de lieu, qui associée à l'amélioration des colonnes et des optiques ont permis à plusieurs experts de la chirurgie naso-sinusienne par voie endoscopique de changer le paradigme de l'exérèse, celle-ci n'étant plus centrée sur l'ethmoïde mais bien sur la fente olfactive. Ces équipes ont retenue plusieurs arguments pour expliquer leur sentiment que par cette voie, l'exérèse était probablement de meilleure qualité que par voie externe : la position parasagittale de l'insertion, dans un corridor composé par les fosses nasales, l'amplification optique des endoscopes (x10) offrant une meilleure visibilité et analyse macroscopique des tissus, la disponibilité d'outils dédiés, le savoir-faire acquis en rhino-neurochirurgie.

Il n'y a pas à notre connaissance d'étude de grande ampleur permettant de comparer sur des larges cohortes et avec suffisamment de recul l'efficacité et la morbidité du traitement chirurgical des adénocarcinomes de la fente olfactive par voie endoscopique *versus* par voie externe en raison, notamment, de sa faible incidence. Les études contrôlées, comparatives, randomisées sont par ailleurs impossibles pour des problèmes éthiques (faible morbidité de la voie endoscopique) et du caractère apparent de la voie externe. Depuis sa création en 2009, le Réseau français des cancers ORL rares (REFCOR) a permis le recensement de ces tumeurs au sein d'une base de données alimentée par 42 centres à travers le territoire. C'est grâce à cette base de données que des études rétrospectives comparatives de grandes ampleurs peuvent être réalisées. Une étude rétrospective multicentrique a donc été menée pour

évaluer l'efficacité du traitement chirurgical de l'adénocarcinome de type intestinal et valider la supériorité ou pas de la voie endoscopique avec une puissance et un recul suffisants.

L'objectif principal était de comparer les résultats oncologiques (survie globale, survie spécifique, survie sans récurrence) après traitement chirurgical des adénocarcinomes nasosinusiens de type intestinal par voie endoscopique *versus* par voie externe. Les objectifs secondaires étaient d'isoler et d'analyser des groupes de patients aux pronostics différents notamment ceux ayant été exposés aux poussières de bois et ceux ayant des cellules en bague à chaton.

GÉNÉRALITÉS

1 Épidémiologie

..1.1 Incidence

Vingt pour cent des cancers naso-sinusiens sont des adénocarcinomes (ADK) [8–10]. Pendant 10 ans, en France, jusqu'en mars 2019, 7104 patients ont été inclus dans la base de données REFCOR (Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL rares), 39 % étaient des cancers des sinus et des fosses nasales. Parmi eux, 28 % étaient des adénocarcinomes dont 19 % étaient de type intestinal. Il est recensé environ 200 nouveaux cas par an d'adénocarcinomes naso-sinusiens dans notre pays dont seulement 80 sont reconnus comme maladie professionnelle (tableau 47b) [11,12]. Leur nombre semble plus élevé en France et en Italie que dans les autres pays européens. En Italie, entre 2000 et 2016, 1529 cas de cancers des sinus ont été enregistrés : 584 étaient des adénocarcinomes la première histologie chez l'homme (45,7%) soit 83 nouveau cas par an [13]. Au Pays-Bas, en 2017, le registre national incluait 4345 cancers des sinus dont 12 % d'adénocarcinomes (3^{ème} histologie). Dans ce pays, leur incidence semble avoir diminué entre 1989 et 2014 de 15 à 12% en raison des mesures de préventions d'exposition [14] (np4). Cette diminution d'incidence a été mise en évidence par d'autres équipes, liée à l'amélioration des conditions de travail (np4).

..1.2 Physiopathologie

En fonction du poste de travail, la granulométrie des poussières de bois varie entre 0,1 et 160 μm . Comme dans tout aérosol, les particules $>$ à 5 μm suivent les lois de la gravité et de l'inertie ; celles $<$ à 5 μm sont animées par un mouvement brownien et restent en suspension [15]. Elles sont la partie respirable de l'aérosol. Les poussières de bois ne pénètrent pas ou très peu dans les cavités sinusiennes mais on tendance à s'accumuler dans la partie postérieure de la fente olfactive [15–17]. En endoscopie et au scanner, leur base d'implantation est majoritairement dans la fente olfactive [7,18] (np4).

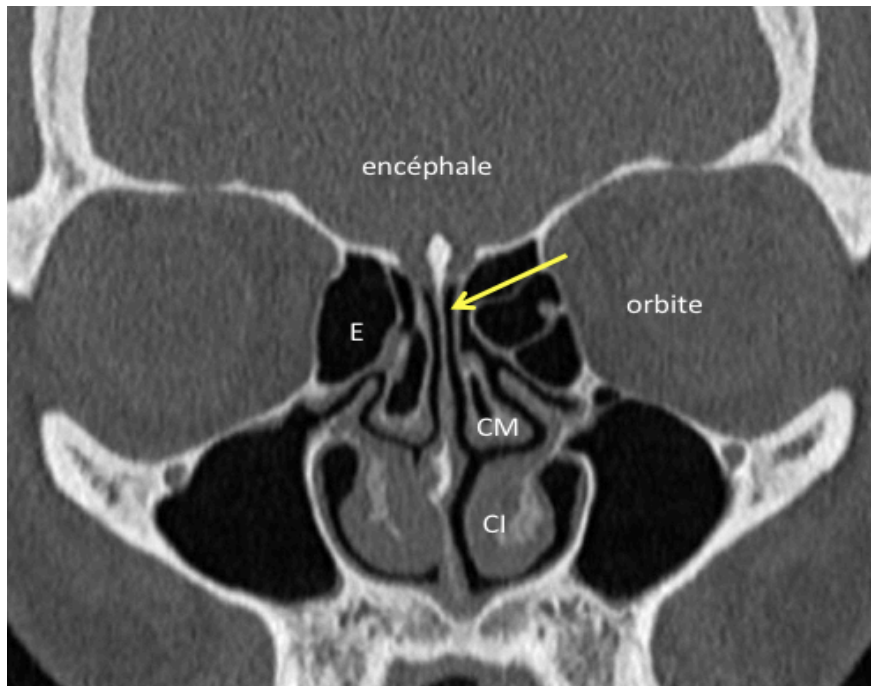


Figure 1 : Coupe scannographique coronale du massif facial. **Flèche jaune** : Fente olfactive gauche, **E** : Masse latérale de l'éthmoïde droit, **CM** : Cornet moyen gauche, **CI** : Cornet inférieur gauche

..1.3 Âge de survenue – Sex Ratio

La grande majorité des patients atteints de cette pathologie est regroupée entre la 4^{ème} et la 8^{ème} décade de la vie [13,17,19] (np4). L'âge moyen au moment du diagnostic est de 65,8 ans [4,19–27] (np4). Le sexe ratio varie de 3 à 20 hommes pour une femme selon les séries [2,13,25,27].

..1.4 Facteurs de risque

Douze enquêtes cas-témoins ont montré un risque élevé d'adénocarcinomes pour les hommes exposés professionnellement aux poussières de bois (OR=13,5 ; IC=95 % ; 9,0-20,0) [28] (np2). Le risque est fonction de la durée d'exposition : pour Demers *et al*, avant 20 ans d'exposition, il est de 1 par an, de 4,1 entre 20 et 29 ans et de 17,4 après 30 ans [28], pour Carton *et al*, il est de 2,5 à 11,1 pour des durées inférieures à 5 ans (OR=10,7 ; IC=95 %) ; de 5,2 à 22,3 pour des durées de 10 à 19 ans (OR=36,7 ; IC=95 %) ; 22,0 à 61,3 pour des durées supérieures ou égales à 30 ans [29] (np 2). Ces données d'exposition sont retrouvées dans les

études épidémiologiques issues des registres nationaux de surveillance des cancers les plus récentes [13] (np4).

Le risque est supérieur à la population générale pour des durées d'exposition courte : 3,7 à 6,4% des patients ont moins de 5 ans d'exposition professionnelle (Tableau 1).

Tableau 1 : Moyennes et extrêmes, en années, des durées d'exposition aux poussières de bois

Auteurs	Moyenne	Minimale	Maximale
Stoll et al 2001	26	2	52
Moreau et al 1997	24	2	46
George et al 1997	26	1	50
Jegoux et al 2004	31,5	3	50
Leroux-Robert et al 1974	40	22	54
Sy et al 2004	24	1	58

Les ADK nasaux sont classés histologiquement en intestinal (ITAC = Intestinal Type Adenocarcinoma) et non-intestinal (non-ITAC) [30]. La poussière de bois semble être le facteur de risque privilégié des ITAC qui se développent dans la fente olfactive [7] alors qu'il n'y a pas de facteur de risque démontré pour les non-ITAC. Dans l'étude menée par Cantu *et al*, on retrouve effectivement une exposition au bois ou au cuir chez 148/153 ITAC contre seulement 3/16 non-ITAC. Les non-ITAC se développaient à la fois dans l'ethmoïde (n=16) et dans le sinus maxillaire (n=20) [2].

Le travail du cuir (chasseur, cordonnier, tailleur, maroquinier) [31] (np 4), du nickel et les employés de l'agro-alimentaire, de l'agriculture, du textile présenteraient également un risque élevé de développer un adénocarcinome (OR variant de 2 à 4) [13,32] (np 4).

..1.5 Dépistage

En France, les travailleurs du bois représentent entre 310 000 et 360 000 salariés exposés, soit 1,3 % de la population active, ce chiffre ne tenant pas compte des retraités [33].

Le délai de latence est variable selon les auteurs : 10 ans pour Roux [19], 30 ans pour Sy depuis la fin de l'exposition jusqu'aux premiers symptômes [34]. D'autres études proposent des

délais de latence calculés à partir du premier jour d'exposition, en moyenne de 40 ans, mais avec des extrêmes allant de 7 à 70 ans [35]. Le tableau 47 du régime général de la sécurité sociale mentionne un délai de latence de 40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans) (Annexe 1). La dernière mise à jour de ce tableau date de 2004. Le diagnostic précoce repose sur l'information des professionnels, des médecins généralistes et l'action des médecins du travail dans les populations à risque.

Des recommandations pour la surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés à l'effet cancérigène des poussières de bois ont été élaborées par la Société Française de Médecine du Travail et la Société Française d'ORL. Ces recommandations de bonne pratique ont reçu le label conjoint HAS-INCa. Cette surveillance professionnelle est prise en charge par la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) au titre de l'arrêté du 28 février 1995 modifié.

Le protocole de dépistage par nasofibroscopie est recommandé au-delà de la trentième année après le début de l'exposition ; il s'adresse à tout travailleur ayant été exposé aux poussières de bois pendant plus de 12 mois cumulés, lors de tâches d'usinage du bois (sciage, fraisage, rabotage, perçage, ponçage) ou lors de toute activité documentée exposant à une concentration de poussières de bois de plus de 1 mg/m³ mesurée sur 8 heures. Cet examen ORL et la nasofibroscopie seront renouvelés tous les 2 ans (Grade B). Ces recommandations sont valables pour les personnes en activité et lors de la surveillance post-professionnelle. Deux études prospectives ont validé la pertinence de la nasofibroscopie pour la réalisation de ce dépistage [36,37] (np2).

Toutes anomalies de la fente olfactive à la naso-fibroscopie chez un professionnel à risque doit inciter à une biopsie ou à la prescription d'une IRM pour différencier le contenu d'une lésion inflammatoire ou tumorale.

2 Diagnostic clinique

L'exposition professionnelle doit être recherchée et doit inciter à la vigilance devant toute symptomatologie nasale chez ces patients.

Les manifestations cliniques initiales de l'ADK ne sont pas spécifiques. Par ordre décroissant on retrouve des signes rhinologiques, ophtalmologiques, plus tardivement neurologiques ou méningées, et exceptionnellement métastatiques inauguraux (ganglionnaires ou à distance).

Les signes rhinologiques sont non spécifiques. Leurs fréquences respectives varient selon les études [23] :

- Obstruction nasale 79 %
- Epistaxis 51 %
- Tumeur visible par la narine 29 %
- Rhinorrhée 27 %
- Douleur sinusienne 20 %
- Exophtalmie 11 %
- Diplopie 9 %
- Ganglion cervical 1 %
- Perte de poids 0,5 %

Ces symptômes sont souvent déjà présents chez des personnes exposées, car les poussières de bois provoquent une rhinite (orthoergique ou allergique), ou en raison d'une pathologie rhinologique intercurrente (déviation septale, rhinite allergique pré-existante). Les travailleurs du bois ont plus souvent des irritations nasales, un écoulement et/ou une obstruction qu'une population non exposée : Odds Ratio 2,57, 2,93 et 2,06 [38] (np3). Il n'est donc pas possible sur une simple obstruction nasale et/ou une rhinorrhée d'évoquer le diagnostic d'adénocarcinome, surtout si la symptomatologie est bilatérale. Le caractère unilatéral des symptômes rhinologiques est déterminant pour attirer l'attention vers l'existence d'un processus expansif rhinosinusal (98 % des cas) [39] (np4). Pour Svane-Kudsen, une obstruction nasale associée à des épistaxis est suffisamment spécifique et précoce pour évoquer le diagnostic [40] (np4). Cependant, le caractère tardif de ces signes est admis de tous, aucune série historique ne faisant état d'une cohorte avec une majorité de stades T1 et T2.

L'apparition de signes ophtalmologiques est le plus souvent le reflet d'une compression de proximité, mais peut-être aussi la conséquence d'un envahissement par infiltration des structures intraconiques (graisse orbitaire, muscles oculo-moteurs, nerf optique, globe oculaire) [34] (np4). On rencontre le plus souvent une exophtalmie, un œdème palpébral, une diplopie et/ou une baisse de l'acuité visuelle. Ils sont par contre le plus souvent les témoins d'une lésion évoluée et ne peuvent donc servir de symptômes d'alerte pour prendre en charge ces lésions à un stade précoce.

Les signes méningés et neurologiques sont tardifs. Ils sont aussi synonymes d'une lésion extensive.

Les adénopathies inaugurales sont rares et présentes dans 1,3 à 3,15 % des cas [4,25,34]. Elles sont rares en cas de récives à distance en raison du caractère peu lymphophile des ADK : de 1,4 à 11,5 % [22,34] (np4).

3 Localisation et imagerie

Le scanner et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) sont indispensables pour le bilan d'extension et la localisation de l'ADK naso-sinusien.

L'ADK intestinal est typiquement une tumeur de la fente olfactive et provoque au scanner un élargissement quasiment pathognomonique de la partie postérieure de la fente olfactive [7,18]. Le scanner apporte des informations sur les repères osseux et permet de différencier les ADK strictement naso-sinusiens de ceux ayant dépassés les limites de l'organe. Il ne permet pas de différencier les limites de la tumeur de son atmosphère inflammatoire, de la voie lacrymale, du contenu orbitaire, de la fosse infra-temporale et cérébrale et d'avoir une idée précise du volume tumoral.

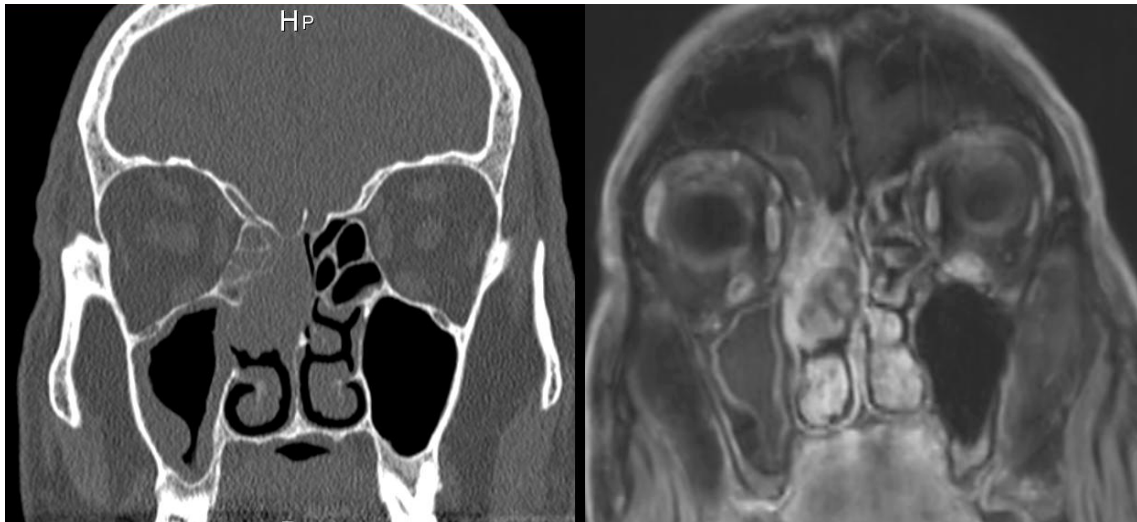


Figure 2 : Bilan pré-opératoire d'un patient présentant un processus expansif fosse nasale droite : le TDM retrouve un comblement de la fente olfactive droite semblant refouler les structures ethmoïdales sans les envahir. Sur l'IRM en séquence T1 avec injection de gadolinium, on retrouve une masse se rehaussant de manière hétérogène.

L'IRM injectée permet :

1. de circonscrire le volume tumoral en différenciant la tumeur de son atmosphère inflammatoire (œdème, rétentions dans les cavités sinusiennes adjacentes, polypes réactionnels, remodelage tissulaire).
2. de mettre en évidence l'extension aux cavités sinusiennes notamment frontales, sphénoïdales et maxillaires
3. de connaître le degré de vascularisation de la tumeur grâce aux différents temps lors de l'injection de produit de contraste
4. de décrire les rapports avec les organes et régions de voisinage (orbite, méninges, cerveau, fosse infra-temporale), d'en décrire le caractère refoulé ou envahit
5. de rechercher une éventuelle extension ganglionnaire ou intracrânienne.

Les informations réunies de ces deux examens permettent de décider de l'indication chirurgicale et de la voie d'abord.

L'IRM est l'examen de référence pour le suivi post-thérapeutique.

4 Anatomie pathologique

..4.1 Définition – terminologie – synonymes

On parle ici des ADK du tractus naso-sinusal à l'exclusion des carcinomes d'origine salivaire. On différencie habituellement les ADK naso-sinusiens en deux groupes principaux : les ADK de type intestinal en raison de leurs similitudes morphologiques et immunophénotypique avec l'ADK colique, et les ADK de type non intestinal [30]:

- ADK de type intestinal

En Anglais : *intestinal –type sinonasal adenocarcinoma, colonic type adenocarcinoma.*

- ADK de type non-intestinal

En Anglais : *sinonasal non – intestinal – type adenocarcinoma, sinonasal tubulopapillary low-grade adenocarcinoma, seromucinous adenocarcinoma, renal cell-like carcinoma*

Dans la littérature anglo-saxonne, les ADK sont divisés en ADK de bas grade et de haut grade. Les ADK de bas grade concernent essentiellement les cavités nasales et l'éthmoïde et les ADK de haut grade le sinus maxillaire. Les publications ne sont pas homogènes quant à la localisation des ADK de type intestinal et non intestinal [41,42]. Elles utilisent la classification suivante :

- Bas grade : Grade I= bien différencié et grade II =moyennement différencié,
- Haut grade : Grade III = faiblement différencié et grade IV = indifférencié.

Il semblerait que les ADK de bas grade atteignent plus souvent les cavités nasales (64%) puis l'éthmoïde (20%) et que les ADK de haut grade à la fois les sinus et les fosses nasales au moment du diagnostic.

..4.2 Types histologiques

ADK de type intestinal

Les ADK de forme intestinale sont les plus fréquents. L'aspect glandulaire ressemblant macroscopiquement aux ADK intestinaux. Ils sont liés à l'exposition aux poussières de bois et aux autres irritants professionnels. De nombreuses classifications histologiques existent [30,43–47]. Elles expriment essentiellement leur polymorphisme morphologique. Elles

systématisent ces lésions par rapport aux caractéristiques architecturales tissulaires et à leurs degrés de différenciation. Il s'agit de données descriptives rétrospectives (np 4) : les plus utilisées sont celles de Batsakis et Hyams réunissant les critères de Batsakis évoqués en 1963 et ceux de Heffner en 1982 (Tableau 2), puis celles de Barnes et Kleinsasser dont les critères sont superposables aux précédents en fonction du stade de différenciation cellulaire et du caractère sécrétant (Tableau 3).

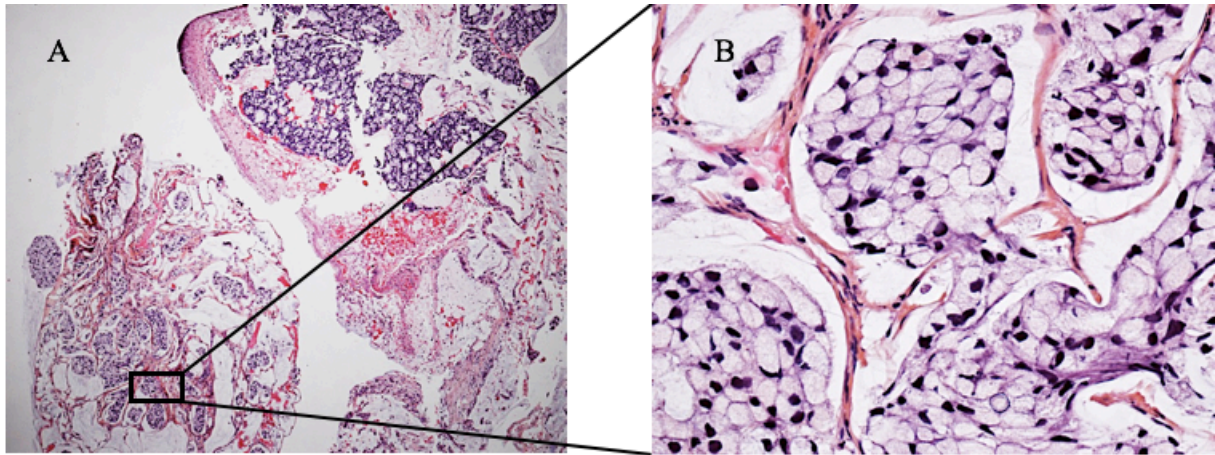
Tableau 2 : Classifications histologiques de Batsakis 1963 et Heffner 1982 regroupées par Batsakis et Hyams en 1988

BATSAKIS	1963	<ul style="list-style-type: none"> • Papillaires • Sessiles • Mucoïdes alvéolaires (mucineux)
HEFFNER	1982	<ul style="list-style-type: none"> • Bas grade à structure tubulo-papillaire • Haut grade à structure glandulaire

Tableau 3 : Classifications histologiques de Barnes 1986 et Kleinsasser 1988

CLASSIFICATIONS	
Barnes 1986	Kleinsasser 1988
Type papillaire	PTCC- type I bien différencié
Type tubulaire (ou lieberkühnien)	PTCC- type II moyennement différencié
Type compact ou solide	PTCC – type III peu différencié
Type colloïde (ou mucineux)	Type alvéolaire et à cellules en bague à chaton
Forme mixte	Forme intermédiaire ou transitionnelle

PTCC= Papillo-tubulaire à cellule cylindrique



Photos : Dr [Skander Korbi](#), Laboratoire de Pathologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Figure 3 : Adénocarcinome nasosinusien de type intestinal (ITAC), de type mucineux à cellules en bague à chaton au grossissement x40 (A) et x400 (B) : Amas de cellules en bagues à chaton entourées par des flaques de mucus.

ADK de type non-intestinal

Ce sont les moins fréquents. Ils ne présentent pas de ressemblance avec les ADK intestinaux. Ils ne sont pas dus aux expositions professionnelles. Ils sont issus des cellules glandulaires accessoires de la muqueuse nasale ou sinusienne et peuvent prendre naissance ailleurs que dans la fente olfactive. Ils sont constitués de petites cellules à noyau rond monomorphe, sans atypie, et à cytoplasme éosinophile sans nécrose. L'index mitotique est faible [48].

ADK naso-sinusien de type rénal.

Cette entité a été individualisée en 2002 et seule une dizaine de cas a été rapportée. La clinique n'est pas spécifique avec le plus souvent une épistaxis comme signe révélateur et à l'examen une masse polypoïde des fosses nasales. En histologie, la tumeur est faite de cellules régulières à cytoplasme clair ou légèrement éosinophile, sans production de mucus et à noyau petit et rond. Ces cellules se regroupent en glandes ou en nids ou rarement forment des papilles. L'anisocaryose est absente ou minime et les mitoses sont rares. Il n'est pas observé de stroma hyalinisant ni de nécrose.

L'immunophénotype est CK7+, CK5/6-, vimentine -, PAX8-.

Le principal diagnostic différentiel est la métastase d'un adénocarcinome à cellules claires du rein qui sera éliminée sur la clinique et l'immunohistochimie.

Il s'agit d'un carcinome de bas grade, de bon pronostic, sans récurrence ni de métastase pour les cas décrits avec suivi, initialement traités par chirurgie et/ou radiothérapie.

5 Classification TNM

Plusieurs classifications ont été élaborées au fil du temps, de plus en plus spécifiques, prenant en considération les facteurs pronostiques clés (cf infra tableau 6). Le facteur confondant principal entre ces classifications est le positionnement en stade T3 ou T4a de l'envahissement de la lame criblée sans envahissement intra-cranien, de l'envahissement de l'étage antérieur minime, de la méninge et du cerveau. Roux proposait le stade T4a (envahissement de la lame criblée sans envahissement intra-crânien) alors que l'American Joint Committee on Cancer (AJCC 2009) [49] et l'Union Internationale de lutte Contre le Cancer (UICC 2006) proposait un stade T3 pour la lame criblée, un stade T4a pour un envahissement de l'étage antérieur minime sans précision et un stade T4b pour un envahissement des méninges et du cerveau. La Figure 6 illustre cette différence : l'envahissement de la lame criblée visible grâce au couple TDM/IRM classe la tumeur T4a selon Roux et T3 selon l'UICC. Cette notion a été développée dans les précédentes recommandations REFCOR sur le sujet (<http://refcor.org/1761-types-de-traitements-des-cancers-ori-rares>). Depuis 2006, les différentes versions de la classification de l'UICC prennent en considération tous les facteurs pronostiques, différencient les lésions T4a et b, maintiennent l'envahissement de la lame criblée en stade T3, prennent en compte l'envahissement sphénoïdal (T4a) et l'envahissement basi-cranien méningé et cérébral (T4b) (Tableau 4-5).

Tableau 4 : Classification TNM selon Roux [19] et classification de l'AJCC 2009 [49]

	Classification selon Roux (1985)	Classification AJCC 2009
T1	Limité à 1 région de l'ethmoïde sans lyse osseuse.	Limité à un site, avec ou sans lyse osseuse
T2	Limité à plusieurs régions de l'ethmoïde sans lyse osseuse.	Limité à deux sites d'une même région ou étendue à un site naso-ethmoïdal voisin, avec ou sans lyse osseuse
T3	Lyse de paroi osseuse, avec respect de la lame criblée.	Étendue à la lame papyracée, au plancher de l'orbite, au sinus maxillaire, au palais ou à la lame criblée
T4a	Lyse de la lame criblée sans atteinte méningée ou cérébrale.	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	Lyse de la lame criblée avec atteinte méningée ou cérébrale.	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, aux nerfs crâniens (autres que le V ₂).

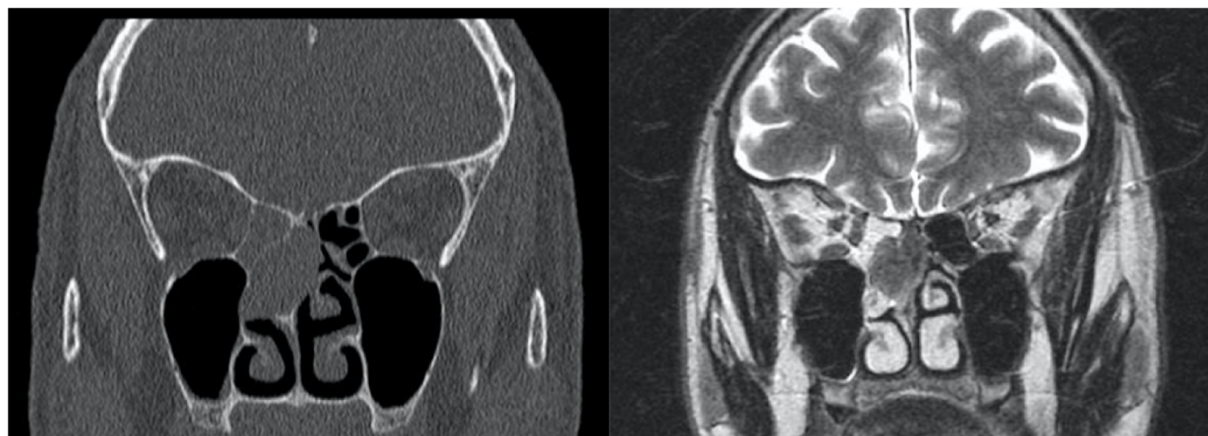


Figure 4 : Adénocarcinome fente olfactive droite stade T2 s'étendant dans la fosse nasale droite avec atteinte du cornet moyen droit

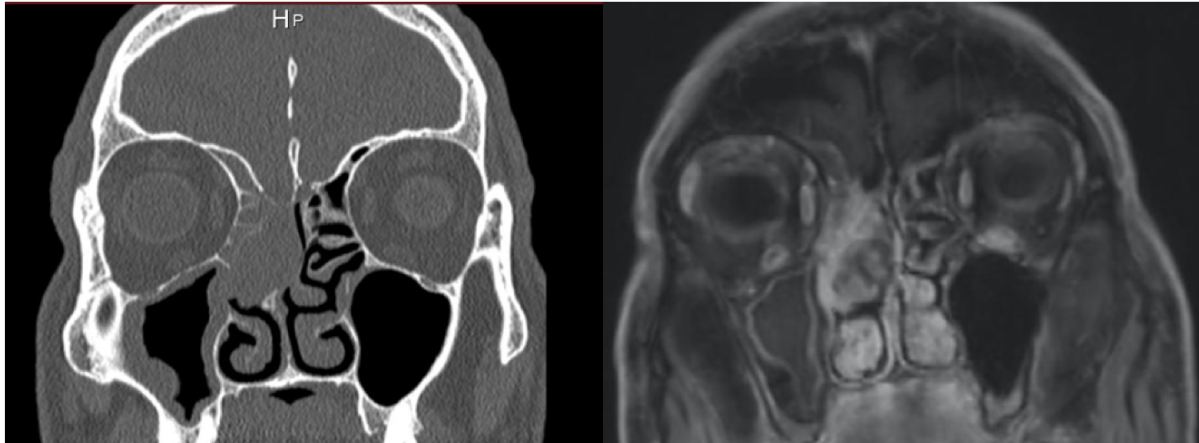


Figure 5 : Adénocarcinome fente olfactive droite **stade T3** s'étendant dans la fosse nasale droite avec envahissement de la lame criblée homolatérale

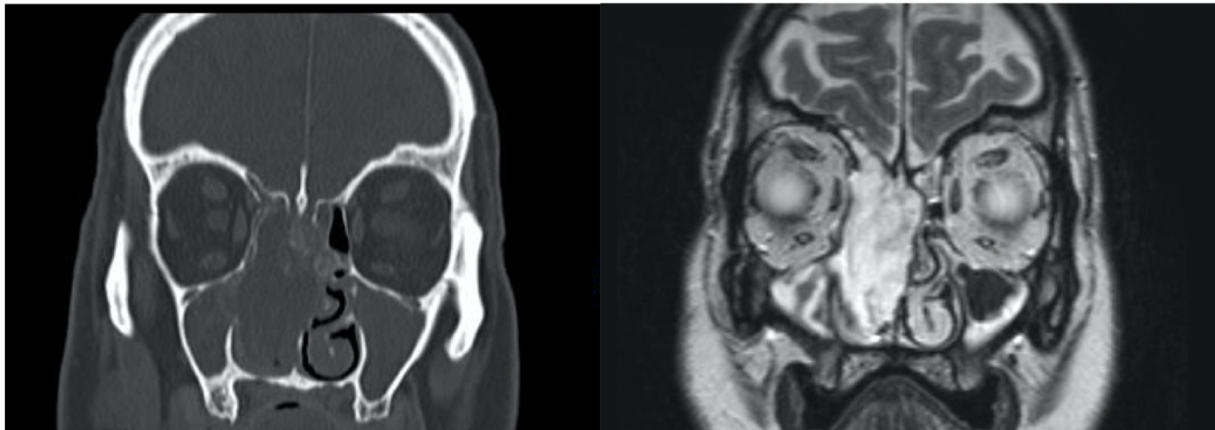


Figure 6 : Adénocarcinome fente olfactive droite **stade T4a** selon Roux et **T3** selon l'UICC s'étendant dans la fosse nasale droite. La lame criblée apparaît lysée sur le TDM.

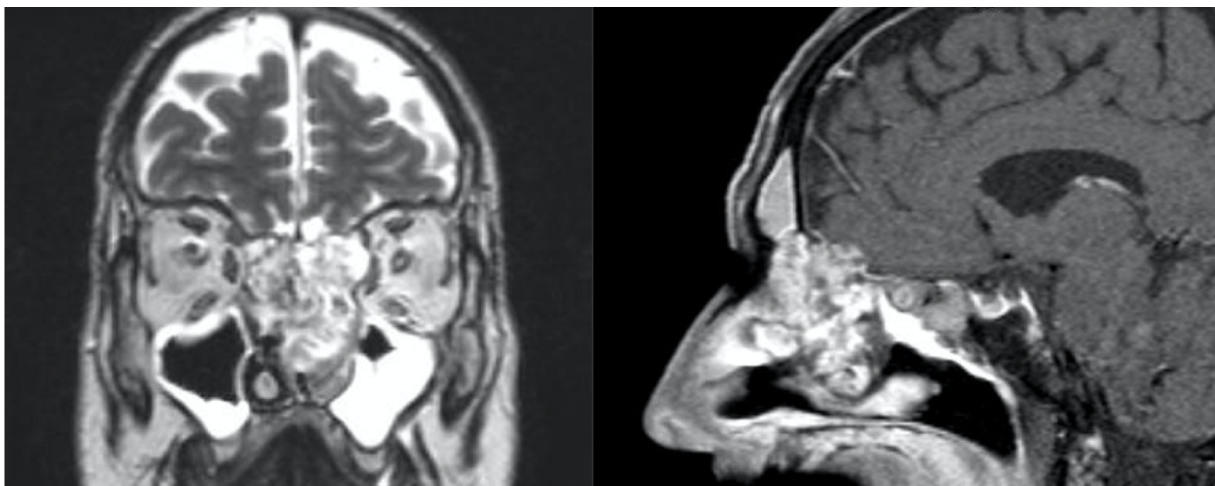


Figure 7 : Adénocarcinome de la fente olfactive gauche de **stade T4b** : extension orbitaire et envahissement de la base du crâne sur la séquence T2 (image de gauche), envahissement méningé et cérébral sur la séquence T1 après injection (image de droite)

Tableau 5 : Classification TNM de l'UICC 8ème édition pour les carcinomes des fosses nasales et du sinus ethmoïdal [50]

Classification TNM de l'UICC 8ème édition pour les carcinomes de l'ethmoïde et des fosses nasales	
T1	Limité à un site sinusien ou aux cellules ethmoïdales, avec ou sans lyse osseuse
T2	Limité à 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, aux nerfs crâniens (autres que le V ₂).

6 Facteurs pronostiques

..6.1 Facteurs liés à la clinique

Liétin *et al* retrouvent à propos de 60 patients que le pronostic de la maladie n'est pas statistiquement lié à la durée d'exposition aux poussières de bois [20] (np 4). Ce résultat est commun aux autres auteurs.

Bridger *et al* ne retrouvent pas de liaison statistique avec l'âge et le sexe des patients [51] (np 4).

Dans la série de Camp *et al* à propos de 123 ADK, l'âge influençait la survie globale et sans récurrence mais pas la survie spécifique [52].

Une étude rétrospective à partir de la base de données nationale américaine sur le cancer qui incluait 1288 patients atteints d'ADK tous sous-types histologiques confondus retrouvait l'âge comme facteur pronostique lors de l'analyse uni et multivariée [53].

..6.2 Facteurs liés à l'histologie

Le GETTEC, dans une étude rétrospective de 418 patients, ne retrouve pas de différence de survie entre les formes de haut grade et de bas grade, entre les formes bien et peu différenciées, les formes intestinales mucoïdes, papillo-tubulaires et papillaires (np 4) [23]. Cantu *et al* retrouvent les mêmes résultats à partir d'une série de 153 ADK [2]. Pour Russel *et al*, à partir de 67 ADK, les critères de Barnes et de Kleinsasser n'influençaient pas le pronostic [54] (np4).

A l'inverse Bhayani *et al* à partir de 66 patients retrouvaient une différence statistique des taux de survie entre les ADK bien et peu différenciés [55] (np4). Turri-Zanoni *et al* retrouvaient, à partir de 61 ADK, une différence statistique sur la survie globale et spécifique sans récurrence entre les tumeurs de bas-grade (14 patients) et de haut-grade (47 patients) [56]. Pour les patients issus de la base de données américaine SEER, deux études rétrospectives incluant respectivement 746 et 819 patients retrouvaient le même résultat montrant une diminution de la survie spécifique en analyses uni et multivariée des ADK de haut grade [41,42] (np4). Pour les patients issus d'une autre base de données américaine nationale sur le cancer, en analyse uni et multivariée, les grade 3 et 4 étaient des facteurs qui diminuaient la survie [53]. La présence de cellules en bague à chaton semble être un facteur de mauvais pronostic, présent dans les ADK de haut grade avec un fort immunomarquage p53 (80%) et un index mitotique élevé (60% Mib-1+) [57].

..6.3 Facteurs liés au stade TNM

L'ensemble des auteurs sont d'accord pour dire que le pronostic de la maladie est lié aux récurrences locales et non aux métastases à distance [3,4,17,19,22,23,39,52,58,59] (np 4). Seuls Bogaerts *et al* ne retrouvent pas de différence statistique de survie entre les stades tumoraux mais leur série traitée par chirurgie endoscopique et radiothérapie était constituée de 60 % de T2 et de seulement 20 % de T4a et 6,8 % de T4b [60] (np 4). La plupart des séries comportant une majorité de tumeurs classées T3 et T4 retrouvait le stade tumoral comme facteur pronostic [3,4,23,25,41,51,52,55] (np 4).

Les auteurs reconnaissent l'extension méningée et cérébrale comme étant le facteur de risque de récurrences le plus important (Tableau 6). Une seule équipe ayant évalué le retentissement sur la survie de l'envahissement du canal naso-frontal et du sinus frontal a retrouvé ces

extensions tumorales comme facteur de mauvais pronostic [22,25]. Selon les études, les extensions tumorales à l'orbite et à la fosse infra-temporale interfèrent de manière statistique ou non avec la survie des patients.

Tableau 6 : Facteurs pronostiques selon l'extension

Auteurs	Sinus max	Sinus sphénoïde	C.N.F.	Sinus frontal	F.I.T.	orbite	méninges	cerveau	N+
Lund 1988								+	
Van Tuyl 1991							+		
Shah 1992							+	+	
Kraus 1992							+	+	
Brasnu 1996		+							
Roux 1997		+				-			
Bridger 2000					-	-			
Stoll 2001		+	+			-	+	+	
Claus 2002								+	
Liétin 2006		+				-			
Choussy 2008	-	+				+	+	+	+
de Gabory 2010	-	-		+	+	+	+	+	
Bhayani 2013		+					+	+	
Kiliç 2018	+	+		+					
Shay 2019									+
Totaux	?	+	+	+	?	?	+++	+++	+

La faible lymphophilie et la faible incidence des envahissements ganglionnaires de l'ADK n'a permis qu'à deux études, en raison du nombre important de patients, de retrouver cette extension comme facteur influençant la survie de manière défavorable [23,53].

L'appréciation variable de certains facteurs pronostiques peut s'expliquer par la taille des cohortes étudiées, la proportion de cas dont l'extension atteint les zones anatomiques concernées et probablement de l'expérience chirurgicale des équipes car ces cohortes sont étalées sur des dizaines d'années. Les résultats statistiques peuvent varier malgré l'utilisation d'une même méthodologie statistique avec l'allongement du suivi et l'augmentation de l'effectif étudié [22,25].

..6.4 Facteurs liés au traitement (résultats)

Sur T

Il n'y a pas été retrouvé dans la littérature d'étude comparative, randomisée ou non, permettant de comparer les différentes prises en charge thérapeutiques.

CHIMIOThERAPIE

Aucune étude n'est disponible concernant l'utilisation de la chimiothérapie seule dans le traitement de l'ADK. Elle a toujours été utilisée en association avec la chirurgie et/ou la radiothérapie :

-soit de manière néoadjuvante par voie intra-veineuse avant chirurgie puis radiothérapie (CDDP, 5FU, Epirubicine, Doxorubicine, Leucovorin) [19,34,59,61,62] (Tableau 7) (np 4),

-soit par voie intra-artérielle avec une radiothérapie concomitante néoadjuvante suivi d'une exérèse chirurgicale (CDDP) [63,64] (np 4),

-soit en application locale de 5FU après « *debulking* » [65]. Une seule équipe a l'expérience de ce protocole thérapeutique avec un recul comparable aux plus importantes séries historiques permettant d'obtenir 79 et 64 % de survie à 5 ans et 10 ans. Des données supplémentaires semblent nécessaires pour confirmer la reproductibilité de ce protocole avec un effectif supérieur à celui existant (np 4).

Tableau 7 : Réponses tumorales après chimiothérapie néoadjuvante

	LoRusso 1988	Brasnu 1996	Sy 2004	Liétin 2006	Totaux
Nombre de patients	5	76	33	22	136
Répondeurs totaux > 80 %	1 (20 %)	15 (19,7 %)	3 (10 %)	1 (4,5 %)	20 (14,7 %)
Répondeurs partiels > 50 %	3 (60 %)	14 (18,4 %)	12 (17,5 %)	5 (22,7 %)	34 (25 %)
Non Répondeurs < 50 %	1 (20 %)	47 (61,8 %)	18 (45 %)	16 (72,7 %)	82 (60,2 %)

L'histologie de la muqueuse même en cas de réponse complète restait positive chez 9 patients sur 15 pour Roux *et al*, et 6 patients sur 6 pour Licitra *et al* [19,61].

Le taux de récurrences locales était de 20 % chez les répondeurs complets. Pour LoRusso *et al*, ces récurrences surviennent dans tous les groupes de réponses dans un délai moyen de 27,8 mois [62].

Licitra *et al* obtiennent un taux de survie globale de 69 % et sans récurrence de 57 % [61]. Roux *et al* obtiennent 53 % de survie à 5 ans [19]. Marandas *et al* n'obtiennent pas de modification des taux de survie à 3 et 5 ans entre les patients ayant eu chirurgie + radiothérapie 71 / 42,8 % et ceux ayant eu chimio + chirurgie + radiothérapie 66 / 58,9 % [34] (np 4).

A partir d'une population de 156 cancers naso-sinusiens toutes histologies confondues (41,7 % T1-T3, 58,3% T4), Fernström *et al* isolent 79 patients ayant reçu une chimioradiothérapie néo-adjuvante : 3 cycles de Cisplatine + 5fluorouracil associés à une dose moyenne 45-50 Gy. Quatorze patients ont eu une application topique de 5FU en plus. Seuls 48% des patients ont eu une rémission complète histologique en fin de protocole après la chirurgie. Le taux de survie globale et spécifique sans récurrence à 5 ans pour les 21 ADK traités était respectivement de 58 et 45 % [66].

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont fréquents [61]. Deux études rapportent des décès après une ou plusieurs cures de chimiothérapie [34,61]. Fernström *et al* retrouvaient 20% de nutrition entérale ou parentérale, 19% de traitement antibiotique, 9% de neutropénie fébrile, 4% d'évènements thrombo-emboliques et de toxicité cardiaque du 5FU, 1 perforation digestive et 1 décès par insuffisance rénale [66].

Les résultats retrouvaient par Knecht *et al* concernant l'application topique de 5FU après *debulking* doivent être confirmés. Ce protocole permettrait d'obtenir 79 et 64 % de survie globale, 87 et 74 % de survie sans récurrence après 5 et 10 ans de suivi [65].

RADIOTHERAPIE

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature d'étude randomisée permettant de comparer l'efficacité de la radiothérapie seule, en association avec la chimiothérapie ou en post-opératoire pour l'ADK.

Radiothérapie seule

Waldron *et al.* ont utilisé la radiothérapie seule classique (60 Gy) à visée curative sur 9 ADK. Ils obtiennent 87,5 % de survie à 5 ans mais les lésions n'étaient que des T1 et des T2. Il y a eu 33,4 % de récurrences dans les deux ans. Par ailleurs, en rapport avec les doses et la technique d'irradiation utilisée, 12 patients ont perdu la vue d'un œil et 7 ont eu une acuité visuelle diminuée sur le total des 29 patients traités toutes histologies confondues [67]. Pour cette même équipe, la chirurgie de rattrapage pour une cohorte de 136 patients toutes histologies confondues de tumeurs naso-sinusiennes traitées initialement par radiothérapie seule à visée curative n'a été possible que chez 34 d'entre eux et permet d'obtenir un taux de survie actuarielle globale à 5 ans de 47 % et de survie sans récurrence 15 % [68].

Jansen *et al* obtiennent un contrôle local de 65 % (*debulking* + radiothérapie) *versus* 47 % avec de la radiothérapie seule, toutes histologies naso-sinusiennes malignes confondues, avec un résultat décevant sur les 14 ADK [69].

Dulguerov *et al* ont montré à partir de 216 patients atteints de tumeurs malignes naso-sinusiennes que le contrôle local et la survie actuarielle étaient meilleurs avec la chirurgie seule ou la chirurgie suivie de radiothérapie qu'avec la radiothérapie seule [70] (np 4).

Pour Kiliç *et al*, la radiothérapie seule était essentiellement proposée aux ADK de stade IV non opérables avec un taux de survie spécifique à 5 ans de 41,3 % et 36,7 % à 10 ans [41] [41] (np4).

CHIRURGIE

En analyse univariée, tous les patients porteurs d'un ADK issus de la base de données SEER (819 cas), ayant subi une chirurgie ont eu un meilleur taux de survie globale et spécifique que ceux n'en ayant pas eu [42] (np4).

Chirurgie seule

Peu d'équipes ont proposé d'utiliser la chirurgie seule pour le traitement des ADK. Cantu *et al* sur 50 ADK traités entre 1987 et 1994 obtiennent tous stades confondus un taux de survie globale à 5 ans de 47 % et un taux de survie sans récurrence de 24 % à 5 ans (np 4) [71].

De Gabory *et al*, sur 95 ADK, 26 d'entre eux (T1 – T2 et quelques T3) n'ont pas reçu de radiothérapie post-opératoire. Il n'a pas été retrouvé de différence significative de survie à condition que la chirurgie soit en marge saine [25] (np4).

Turri-Zanoni *et al* ont comparé deux groupes d'ADK T1 et T2, l'un traité par chirurgie seule (33 patients), l'autre traité par chirurgie + radiothérapie adjuvante (28 patients). Il n'y avait pas de différence statistique sur la survie globale et la survie spécifique sans récurrence à 5 ans entre les deux groupes [56] (np4).

Nicolai *et al* dans une étude sur 169 ADK n'ont pas réalisé de radiothérapie adjuvante chez 41 % des patients sans diminution de la survie à 5 ans. Il s'agissait très majoritairement de T1 et de T2 [3] (np4).

Une étude rétrospective issue de la base de données américaine SEER, à propos de 746 ADK, retrouvait un taux de survie spécifique meilleur pour les lésions de bas grade, de stade I et II, et celles ayant été traitées par chirurgie seule [41] (np4).

Association chirurgie + radiothérapie

Le tableau 8 regroupe les études de plus de 50 patients. Le protocole thérapeutique le plus rencontré avant 2000 est la chirurgie associée à la radiothérapie. Après 2000, certaines équipes proposent pour les tumeurs de bas grade et/ou de petite taille (T1 et T2 parfois T3) un protocole composé uniquement de chirurgie.

Tableau 8 : Comparaison des taux de survie spécifiques à 5 et 10 ans des séries de plus de 50 patients. Les séries sont classées par ordre croissant d'effectif.

AUTEURS	N	Protocoles thérapeutiques principaux	% T3+T4	Suivi moyen (mois)	à 5 ans	à 10 ans
Harbo 2002	57	R+C	n.s	n.s	65	52
Knegt 2001	62	C+Ch	79	98	79	64
Bhayani 2014	66	C - C+R	45,4	55	79	n.s
Sy 2004	76	C+R±Ch	n.s	n.s	41	n.s
Jegoux 2004	80	C+R	72,5	58	63	n.s
Roux 1997	85	Ch+C+R	89	n.s	53	n.s
de Gabory 2010	95	C+R	75,7	61	77	64
Vergez 2014	159	C- C+R	48,4	32,5	62	n.s
Nicolai 2016	169	C - C+R	50,6	42,8	71,7	n.s
Choussy 2008	416	MM	64,6	59	64	49
Kiliç 2018	746	C - C+R	50	n.s	63,8	57,6
Jain 2019	819	MM (43% C+R)	63,4	n.s	57	42

n.s : non spécifié ; MM= Multi-Modalités; C= Chirurgie; R= Radiothérapie; Ch= Chimiothérapie; E= chirurgie endoscopique

Pour l'adénocarcinome, des séries avec plus de 50 patients avec un long suivi montrent des résultats oncologiques au-moins équivalents à la voie externe transfaciale (Tableau 9) (np4). La chirurgie endoscopique endonasale semble avoir une équivalence thérapeutique par rapport à la voie externe (survie spécifique), tout en permettant une prise en charge avec une diminution significative de la morbi-mortalité et de la durée de l'hospitalisation. Cela permet aujourd'hui de proposer une exérèse avec craniectomie à des patients plus âgés que ce qu'on aurait pu faire par voies externes ORL et neurochirurgicale. C'est particulièrement vrai pour les complications de longue durée qui étaient associées aux voies sous-frontales et sous-fronto-orbitaires. On peut donc dire que la chirurgie endonasale a amélioré la morbidité de la séquence chirurgie suivie de radiothérapie post-opératoire.

Pour les protocoles associant chirurgie + radiothérapie la dose de radiothérapie adjuvante était :

- entre 50-60 Gy [de Gabory 2010, [25]]
- moyenne 60 Gy (50-70 Gy) [Choussy 2008, [23]]
- moyenne 58.4 ± 6.5 Gy [Vergez 2014, [4]]
- médiane 58,3 Gy (52-64 Gy) [Turri-Zanoni 2015, [56]]
- entre 50 et 66 Gy [Nicolai 2016, [3]]
- moyenne de 61,3 Gy (45-70 Gy) [Oker 2017, [72]]

601 ADK naso-sinusiens de bas grade issues de la base de données américaine sur le cancer ont reçu une radiothérapie adjuvante. Ce traitement adjuvant ne modifiait pas la survie globale. C'était l'inverse pour les 370 ADK naso-sinusiens de haut-grade [53]. Cette cohorte regroupait les ADK ITAC et non-ITAC. D'autres auteurs sur des effectifs plus modeste n'ont pas retrouvé de bénéfice de la radiothérapie sur T pour les petites lésions [2,23,25].

Tableau 9 : Taux de survie spécifique et sans récurrence des patients traités pour un ADK opérés par voie externe ou par voie endoscopique

Voie externe	Années recrutement	Nombre ADK	Classification	T1+T2 (%)	T3+T4 (%)	N+ (%)	RT adjuvante (%)	CT néoadj (%)	Marges positives (%)	Suivi moyen (mois)	Taux de récurrence locale (%)	Survie spécifique à 5 ans	Survie spécifique à 10 ans	Survie sans récurrence à 5 ans	Survie sans récurrence à 10 ans
Liétin 2006	1985-2004	60	UICC 2002	23,3	76,7	1,6	100%	36	N.S.	N.S.	32	46,3	N.S.	N.S.	N.S.
Knegt 2001	1977-1997	62	AJCC 1997	21	79	N.S.	50% néo adj	topique 5-FU	N.A.	98	22	N.S.	N.S.	87	74
Howard 2006	1978-2004	62	multihisto	N.A.	N.A.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	63	N.S.	58	40	N.S.	N.S.
Jegoux 2004	1988-2001	80	UICC 2002	28	72	0	100	2,5	N.S.	57	38,8	63,4	N.S.	56	N.S.
De Gabory 2010	1978-2006	95	Roux	24	76	3	78	0	N.S.	60	31	78	64	61	44
Ganly 2005	N.S.	107	multihisto	N.A.	N.A.	N.S.	N.S.	N.S.	30	19	N.S.	52	N.S.	46	N.S.
Cantu 2011	1987-2006	153	UICC 2002	23,5	76,5	N.S.	N.S.	N.S.	11,7	131	55	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Choussy 2008	1976-2001	418	AJCC 1997	35	65	1	78	N.S.	N.S.	N.S.	38	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Voie endoscopique															
Oker 2018	2002-2015	60	UICC 2002	28	72	0	85	N.S.	N.S.	34	22	75,6	N.A	94,6	N.A
Turri-Zanoni 2015	2000-2011	61	AJCC 2009	100	0	0	50	N.S.	N.S.	62	9,8	N.A	N.A	90	N.A
Russel 2018	2004-2014	67	UICC 2010	43	57	3	86,6	N.S.	N.S.	61	24	90	N.A	N.A	N.A
Camp 2016	1992-2010	123	UICC 2009	56	44	0	96	N.S.	N.S.	66	38	82	74	62	45
Vergez 2014	1998-2010	159	UICC 2002	51,6	48,4	3	81,8	7 néo adj	17,3	32,5	17,6	62	N.A	74	N.A
Nicolai 2016	1997-2013	169	AJCC 2009	48,5	51,5	2,4	58,6	N.S.	10,6	42,8	21,3	N.A	N.A	71,7	N.A

N.S. = non spécifié ; N.A. = non applicable

Sur N

La prise en charge thérapeutique des aires ganglionnaires au moment de la prise en charge initiale n'est pas toujours explicitement précisée dans la littérature [19,20,24,73].

La plupart des auteurs s'accordent pour ne pas intervenir de manière prophylactique sur N quel que soit le protocole thérapeutique sur T chez les patients N0 clinique [3,4,21,23,25,60,65,72,74,75].

Dans une étude multicentrique française regroupant 156 ITAC N0, 124 n'ont pas reçu de traitement prophylactique sur N (chirurgie ou radiothérapie) sans modifier la survie [4] (np4).

Sur les 1288 ADK naso-sinusiens issus de la base de données américaine sur le cancer, 80 % des patients N0 n'ont pas eu de traitement prophylactique sur les aires ganglionnaires.

Pour les rares patients ayant des ganglions au moment du diagnostic, un curage cervical fonctionnel ou fonctionnel modifié homolatéral suivi d'une radiothérapie cervicale est le plus souvent proposé [3,4,23,25,65] (np4). Seul Waldron et al proposent une radiothérapie exclusive en cas de patients N+ initial [67] (np4).

Sur M

Aucune étude n'est disponible dans la littérature concernant la prise en charge curative des métastases à distance de l'ADK. Les patients M+ sont pris en charge dans un objectif systématiquement palliatif.

Sur les récurrences

La prise en charge thérapeutique des récurrences locales est variable en fonction des équipes et des protocoles thérapeutiques à but curatif utilisés en première intention. Dans certaines études, cette prise en charge n'est pas toujours précisée [19,21,74]. Il apparaît surtout que la première récurrence locale n'est pas accessible à un nouveau traitement à visée curative dans 10 à 50 % des cas [23–25,67]. Il n'y a donc pas d'attitude consensuelle franche qui ressort de la littérature.

Cependant la chirurgie seule semble privilégiée par la plupart des auteurs [3,4,20,23–25,60,67,72]. Camp *et al* sur 123 ADK ont proposé la chirurgie dans 81% des cas des 47 récurrences [52]. Elle est parfois associée à de la chimiothérapie ou de la radiothérapie sans que

l'on ait de précision sur les molécules, les protocoles et les doses utilisées [23,59]. Seul Knecht *et al* associent à l'exérèse chirurgicale, une chimiothérapie locale et de la radiothérapie adjuvante [65]. La chimiothérapie et la radiothérapie sont parfois utilisées seules sans que leurs indications précises ne soient mentionnées [23,24].

Quels que soient les protocoles thérapeutiques de rattrapage, environ 40 à 50 % des patients présentent une seconde récurrence locale dans un délai de 1 à 2 ans : le contrôle local de la maladie était de 47,6-26,3 et 10,5 % à 1, 2 et 3 ans [20]. Il était de 54 % à 1,5 ans pour Jegoux *et al.* et de 64 % à 1, 8 ans pour de Gabory *et al* [24,25]. Pour Jegoux *et al.*, le taux de survie globale après récurrence était de 37,7 % à 3 ans [24].

Les récurrences ganglionnaires cervicales font appel pour la plupart des auteurs à une prise en charge chirurgicale associée à une radiothérapie complémentaire [23,25].

7 Stratégie thérapeutique

La chimiothérapie néoadjuvante n'apporte pas de gain en termes de survie globale spécifique et sans récurrence à 5 ans (np 4).

La radiothérapie seule ne constitue pas le traitement standard des ADK (np 3).

La chirurgie doit être privilégiée pour le traitement des ADK naso-sinusiens (np3). La chirurgie seule ou l'association chirurgie + radiothérapie adjuvante sont les protocoles thérapeutiques permettant d'obtenir les taux de survie globaux, spécifiques et sans récurrence les plus élevés à 5 et 10 ans pour les ADK naso-sinusiens.

Lorsque la chirurgie est possible, la voie endoscopique endonasale doit être privilégiée pour les raisons suivantes :

- même efficacité carcinologique que les voies externes (np3)
- absence de voie d'abord et de préjudice esthétique
- sa faible morbidité par rapport aux voies externes (np3)
- ses capacités supérieures de réparation basi-crânienne en cas de craniectomie

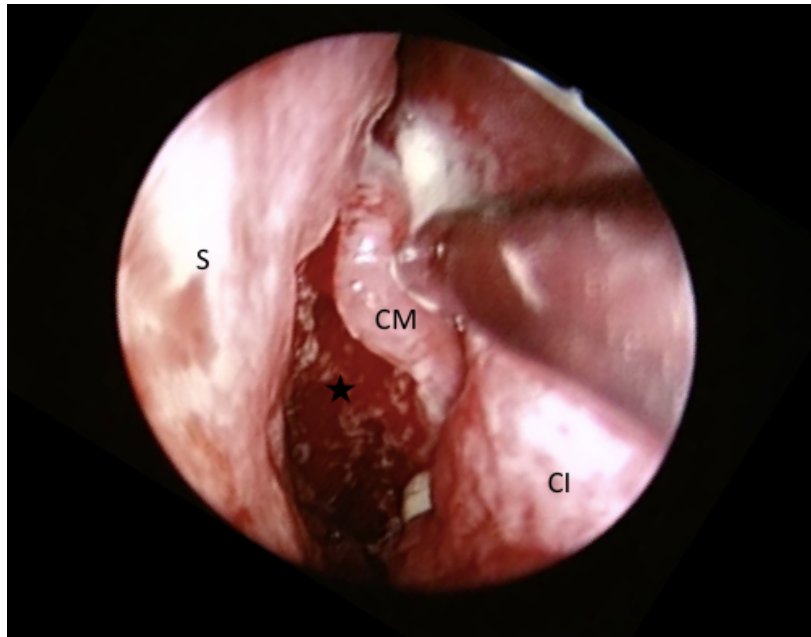


Photo : Professeur De Gabory, CHU Pellegrin

Figure 8 : Adénocarcinome type ITAC inséré dans la fente olfactive gauche, vue endoscopique à l'optique 30°. **Étoile** : processus tumoral, **S** : septum nasal, **CI** : cornet inférieur **CM** : cornet moyen.

La place de la radiothérapie post-opératoire doit être discutée au cas par cas en RCP :

- La radiothérapie adjuvante ne semble pas indispensable aux traitements des ADK de bas grade et T1 et T2 lorsque la chirurgie est réalisée en limites saines (np 4).
- La plupart des équipes sont d'accord pour dire qu'elle semble indispensable pour les tumeurs T4a et b après résection en limites saines quel que soit le grade histologique de l'ADK.
- Plusieurs équipes ont montré sur un nombre limité de patients mais avec un recul supérieur à 5 et 10 ans que certaines lésions T3 pouvaient être traitées par chirurgie seule à condition d'une résection en limites saines, larges, à distance des organes nobles de voisinage et sous réserve d'une compliance du patient à une surveillance post-thérapeutique rigoureuse. Ces indications doivent être discutées au cas par cas en RCP.
- L'association chirurgie + radiothérapie adjuvante est le protocole standard des ADK non-intestinaux (np3).

La radiothérapie post-opératoire doit être réalisée par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT = RCMi) permettant de réduire les effets secondaires de la radiothérapie chez les patients traités par une irradiation post-opératoire pour un ADK (np 2).

Pour les lésions T4b, notamment avec un large envahissement méningo-encéphalique, les faibles taux de survie pour les patients opérés suivi d'une irradiation à 2 et 3 ans [3,24,25,41], doit faire discuter en RCP l'opportunité d'une chimio-radiothérapie concomitante ou d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une radiothérapie (au cas par cas, tenant compte de la morbidité des différents traitements, de l'âge du patient, de son indice de Karnowsky et lorsque l'extension méningée et cérébrale n'autorise pas des marges d'exérèse chirurgicale permettant un contrôle carcinologique satisfaisant).

Il n'y a pas d'indication à réaliser un traitement prophylactique chirurgical ou de radiothérapie sur les aires ganglionnaires des patients N0 quel que soit le stade tumoral.

En cas de récurrence locale, le traitement chirurgical de la récurrence doit être privilégié.

En cas de récurrence ganglionnaire sans récurrence locale, un curage cervical fonctionnel ou fonctionnel modifié homolatéral suivi d'une radiothérapie cervicale pourra être proposé.

OBJECTIFS

L'objectif principal de notre étude était de comparer les résultats oncologiques (survie globale, survie spécifique, survie sans récurrence, survie sans récurrence locale) après traitement chirurgical par voie endoscopique *versus* par voie externe des adénocarcinomes nasosinusiens de type intestinal.

Les objectifs secondaires étaient :

- Comparer la survie des deux voies d'abord selon le stade T de l'adénocarcinome
- Comparer la morbidité (complications post opératoires, durée d'hospitalisation) après traitement par voie endoscopique *versus* par voie externe,
- Comparer les résultats oncologiques entre patients exposés aux poussières de bois *versus* non exposés,
- Décrire le profil clinique, thérapeutique et pronostique des ITAC avec cellules en bague à chaton. Comparer les survies et les facteurs pronostiques entre les adénocarcinomes avec et sans présence de cellules en bague à chaton.

MATERIEL ET METHODES

8 Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique rétrospective. Les centres de prise en charge inclus sont des centres de références pour les tumeurs rares des cavités naso-sinusiennes en France (Bordeaux, Marseille, Nantes, Nancy, Grenoble, Montpellier, Toulouse, Caen, Institut Gustave Roussy et Hôpital de Lariboisière à Paris). Le protocole de l'étude a été validé par le conseil scientifique du REFCOR en octobre 2019.

..8.1 La population :

Les critères d'inclusion étaient tous les patients issus de la base de données du REFCOR atteints d'un adénocarcinome naso-sinusien de type intestinal (ITAC) pour lequel un traitement chirurgical à visée curative avait été validé en Réunion de Concertation Multidisciplinaire (RCP).

Tous les patients inclus issus de cette base avaient un consentement éclairé signé.

Les critères de non-inclusion étaient les patients non opérés, l'absence de consentement et les tumeurs présentant des histologies mixtes.

La base de données du REFCOR est alimentée depuis sa création en 2009, période de transition des pratiques chirurgicales entre voie externe et voie endoscopique.

Deux groupes de patients ont ainsi été constitués en fonction de la technique chirurgicale utilisée :

- Les patients ayant subi un traitement par voie externe (groupe EXT)
- Les patients ayant subi un traitement par voie endoscopique (groupe ENDO)

Le déséquilibre attendu lié à la prépondérance de l'utilisation de la voie endoscopique par les centres de références dans la base de données nous a conduit à utiliser les données de patients issues d'anciennes publications tombées dans le domaine public (avant 2010) afin d'augmenter le nombre de patients opérés par voie externe. Seules les études ayant gardé les données précises d'extension histologique ont été utilisées [25,76]. Les patients inopérables issus de ces séries ont été exclus. Les patients qui n'auraient pas pu être opérés par voie

endoscopique ont aussi été exclus (extension orbitaire nécessitant une exentération, extension aux tissus sous-cutanés ou aux parois osseuses antérieure et latérale du sinus maxillaire ou à la fosse ptérygo-palatine ou à la fosse infra-temporale).

..8.2 La méthode de recueil

Les données épidémiologiques et l'histoire médicale de la population ont été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers des patients dans chaque centre participant incluant :

- l'âge au diagnostic,
- le sexe,
- l'exposition aux poussières de bois,
- l'extension initiale de la tumeur : tous les patients issus de la base de données ont eu un bilan TDM et IRM. Dans l'étude de Michel *et al*, tous les patients ont eu un TDM, 95% une IRM. Dans l'étude De Gabory *et al*, tous les patients ont eu un TDM, l'IRM était indiquée en cas de lyse de la lame criblée, d'envahissement du sinus frontal et sphénoïdal, de l'orbite, de la fosse infra temporale et intracranien.

- le traitement chirurgical et complications post-opératoires immédiates (cicatrisation, hémorragie, méningite, fuite de liquide céphalo-rachidien, complication orbitaire, reprise chirurgicale) et la durée de séjour à l'hôpital,

- la classification pTNM : tous les patients issus de la base de données ont été classés selon la 8^{ème} édition de la classification UICC 2017. De Gabory *et al* ont utilisé la classification de Roux. Michel *et al* ont utilisé la classification de l'American Joint Committee on Cancer 2009. Par souci d'homogénéisation, tous les stades pT ont été réactualisés pour s'adapter à la 8^{ème} édition de la classification UICC 2017 pour les carcinomes des fosses nasales et du sinus ethmoïdal.

- les traitements chimio – radiothérapeutiques néo-adjuvants et adjuvants et leurs caractéristiques,

- les données histologiques post-opératoires,
- les données de suivis.

..8.3 La prise en charge chirurgicale

La technique ouverte ou voie externe de choix était l'exérèse de la tumeur par rhinotomie latérale (paralateronasale) ou degloving selon les centres.

La voie endoscopique consistait à un debulking premier de la lésion permettant de libérer l'espace de travail et de mettre en évidence le pédicule d'insertion de la tumeur, puis d'une exérèse complète comprenant le pédicule d'implantation. Quelle que soit la voie d'abord, en cas d'envahissement de la dure-mère à l'IRM ou en peropératoire, la base du crâne était réséquée (d'un ou des deux côtés) nécessitant une reconstruction.

De même, des recoupes systématiques dans les territoires adjacents à l'implantation tumorale ont été réalisées. A partir de 2016, certains centres ont fait une exérèse systématisée et codifiée reportée sur le schéma des fosses nasales [77].

Les résultats histologiques définitifs permettaient de confirmer le sous-type intestinal (ITAC) et la présence ou non de cellules en bagues à chaton.

Tous les patients étaient classés en stade pTNM (Tumor-Node-Métastasis) selon la 8^{ème} édition de la classification de l'UICC [78].

L'exérèse était dite complète (R0) si toutes les marges étaient saines, R1 en cas de marges partiellement positives ou douteuses et R2 en cas d'envahissement tumoral complet.

Tous les patients des deux études (Michel *et al* et De Gabory *et al*) avaient des marges identifiables.

..8.4 Le traitement complémentaire

L'indication d'une radiothérapie adjuvante était discutée pour tous les patients en RCP en prenant notamment en compte le stade pTNM, la présence de marges de résection positives, les caractéristiques histologiques (index mitotique, présence de cellules en bague à chaton, degrés de différenciation) ou en encore les comorbidités du patient. Le type de radiothérapie, la durée et la dose totale en Gray étaient recueillis.

..8.5 Le suivi

Chaque patient bénéficiait d'un suivi régulier clinique avec examen nasofibroscopique et radiologique par IRM.

Pour chaque patient, le statut vivant ou décédé (de la maladie ou non) était recueilli à la date des dernières nouvelles.

La date de point était le 1^{er} septembre 2020. Les données ont été censurées à 100 mois.

9 L'analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et Epidémiologique du CHU de Bordeaux (Dr Antoine Bénard, interne Julien Coelho).

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R® (version n°3.4).

Le test du Chi² ou le test exact de Fisher étaient utilisés pour comparer les variables qualitatives, exprimées en fréquence, selon les conditions d'application. Les variables quantitatives étaient soumises au test de Student en cas de distribution normale des données ou au test non paramétrique de Wilcoxon.

Pour chaque groupe EXT et ENDO, les courbes de survie globale, spécifique et sans récurrence ont été établies grâce à l'estimateur de Kaplan-Meier et comparées en analyse univariée grâce au test du log-rank. Les analyses multivariées ont utilisé un modèle de Cox ajusté sur l'âge (par tranche de 10 ans), le stade T de la classification de pTNM, le recours à la radiothérapie. Ces analyses ont été répétées dans chacune des strates suivantes (T1, T2, T3, T4a, T4b).

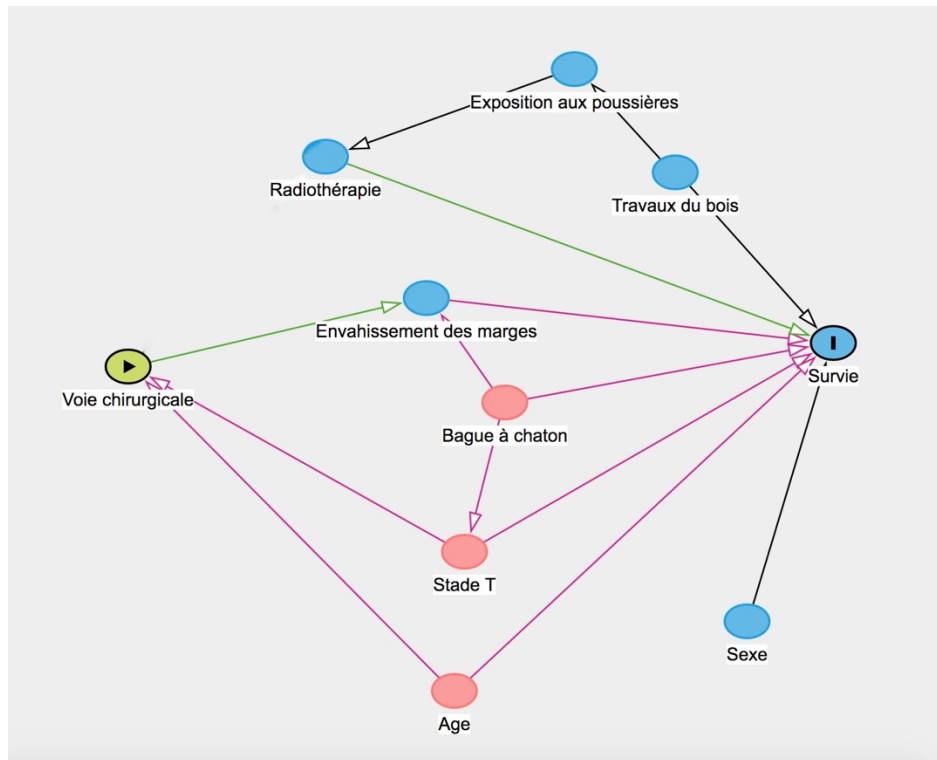
La comparaison des complications entre les deux voies d'abord a été réalisée en utilisant un test de Chi² pour les variables qualitatives lorsque les conditions d'application étaient remplies, ou un test de Fisher le cas échéant, et en utilisant un test de Student pour les variables quantitatives lorsque les conditions d'application étaient remplies, ou un test de Wilcoxon le cas échéant. Cette analyse a été complétée d'une analyse ajustée de type régression logistique binaire comprenant l'âge, le sexe, le stade T de la classification pTNM et le recours à la radiothérapie.

Pour tous les tests, un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif, une valeur de p entre 0,1 et 0,05 était considérée comme une tendance.

L'élaboration d'un diagramme de causalité (Figure 9) a permis avant analyse de mettre en évidence les facteurs potentiellement impliqués dans notre étude comparative. L'identification de la variable « marges d'exérèse » présente sur notre schéma nous a conduit

à réaliser en complément deux analyses de sensibilité : une analyse avec ajustement sur les marges et une analyse de survie par modèle de Cox en stratifiant les groupes de patients selon la qualité des marges (marges négatives/marges positives).

Figure 9 : Diagramme de causalité : relation voie chirurgicale et survie



RÉSULTATS

10 Population

Au total, 452 patients ont été inclus dans notre étude (416 hommes et 36 femmes). Une exposition aux poussières de bois était retrouvée chez 82% des patients. L'âge moyen au diagnostic était de 66,5 +/- 10,3 ans.

Onze patients ont été exclus car ils n'étaient pas opérables par voie endoscopique du fait de leur envahissement intra conique ou cutané. Deux patients présentant une histologie mixte adénocarcinome/neuroendocrine ont été également exclus.

11 Chirurgie

195 patients ont été opérés par voie externe (1995-2016) versus 257 patients opérés par voie endoscopique (2004-2018) (Tableau 10). 104 patients du groupe EXT étaient issus de séries déjà publiées : 30 patients de l'étude de Marseille (Michel *et al.*[76]) et 74 patients de l'étude de Bordeaux (De Gabory *et al.*[25]). Un curage ganglionnaire cervical a été réalisé chez 16 patients (12 patients dans le groupe ENDO contre 4 dans le groupe EXT).

La reconstruction de la base du crane a été nécessaire chez 134 patients du groupe ENDO (53,6%) et chez 47 patients du groupe EXT (70,1%).

12 Stade pTNM

Les deux groupes ENDO et EXT n'étaient pas comparables dans la distribution du stade T ($p=0,003$) (Tableau 10). On notait plus de petites tumeurs dans le groupe traité par voie endoscopique : 44% des patients du groupe ENDO étaient T1/T2 contre 26,4% dans le groupe EXT (Figure 10). La proportion de grosses tumeurs restait équivalente avec 31% de T4a/T4b dans le groupe ENDO et 38% dans le groupe EXT.

Huit patients (2 dans le groupe ENDO, 6 dans le groupe EXT) étaient N+ au diagnostic initial et ont bénéficié d'un curage ganglionnaire fonctionnel homolatéral. On retrouvait des ganglions envahis à l'analyse anatomopathologique pour ces huit patients avec une moyenne de 11 +/- 7,96 ganglions positifs. Par ailleurs, huit patients N0 au diagnostic ont également bénéficié d'un curage ganglionnaire ne retrouvant aucun ganglion envahi.

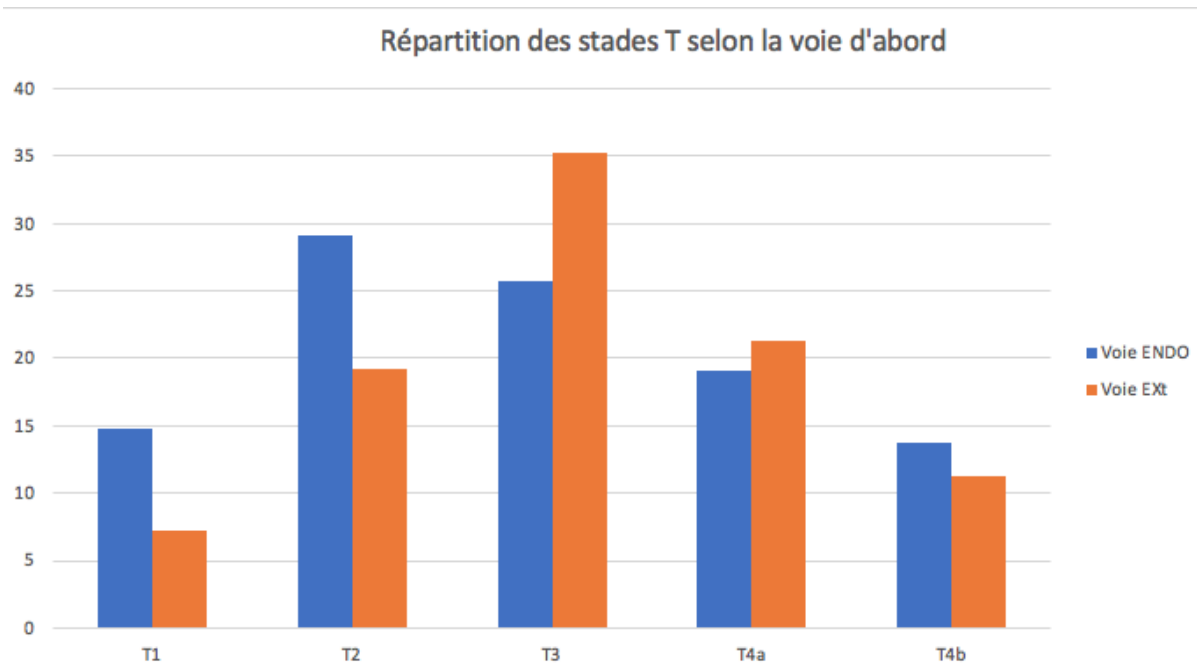
Aucun patient ne présentait de métastase à distance lors de leur prise en charge initiale.

Tableau 10 : Caractéristiques des deux groupes

	Voie endoscopique n=257		Voie externe n=195		p
	Nb		Nb		
Âge au diagnostic, moyenne ± DS	67,4 ± 10,2 ans		65,4 ± 10,4 ans		0,034
Exposition poussières de bois	204	83,9%	148	79,4%	0,2
Classification pTNM					
Stade pT					0,003
T1	38	14,8%	14	7,2%	
T2	75	29,2%	37	19,2%	
T3	66	25,7%	68	35,2%	
T4a	49	19,1%	41	21,2%	
T4b	29	11,3%	33	17,1%	
Stade cN					0,14
N0	255	99,2%	189	96,9%	
N+	2	0,8%	6	3,1%	
Stade M					
M0	257	100%	195	100%	1
M1	0	0%	0	0%	

DS = Déviation stantard

Figure 10 : Répartition (en %) des stades T selon la voie d'abord



13 Traitement associé

67,3% des patients du groupe ENDO ont eu une radiothérapie adjuvante sur le site tumoral *versus* 80% dans le groupe EXT ($p=0,03$). La dose moyenne délivrée était significativement supérieure dans le groupe ENDO ($64,2 \pm 18,3$ Gy) que dans le groupe EXT ($56,9 \pm 12,2$ Gy) ($p < 10^{-3}$) (Tableau 11). La durée moyenne était de 47,7 jours ($p=0,53$). L'IMRT était la technique la plus utilisée dans les deux groupes : 93 patients dans le groupe ENDO et 31 patients dans le groupe EXT. Les autres techniques retrouvées étaient la radiothérapie conventionnelle chez 36 patients (31 dans le groupe ENDO et 5 dans le groupe EXT). 6 patients du groupe ENDO avaient bénéficié de radiothérapie hyperfractionnée. 13 patients (10 dans le groupe ENDO et 3 dans le groupe EXT) avaient eu un traitement par tomothérapie.

Un traitement par chimiothérapie a été réalisé chez 26 patients (6%) au total ($p=0,99$) : 10 en préopératoires, 6 en post opératoire et 7 concomitante de la radiothérapie adjuvante. Le nombre de cures était de 2,2 en moyenne. Le type de chimiothérapie n'était pas précisé.

Tableau 11 : Traitement associé à la chirurgie d'exérèse

	Voie endoscopique n=257		Voie externe n=195		p
	Nb		Nb		
<u>RADIOTHERAPIE</u>	176	67,7%	152	80%	0,03
Dose moyenne en Gy	64.2 ± 18.3		56.9 ± 12.2		<10⁻⁴
Durée moyenne en jours	48 ± 15.5		46.7 ± 10.2		0.53
Type de radiothérapie					
Conventionnelle	31	22,14%	5	11,6%	0,1
IMRT	93	63,7%	31	72,1%	0,3
Hyperfractionnée	6	4,3%	59	0%	
Tomothérapie	10	7,1%	3	7,1%	
<u>CHIMIOOTHERAPIE</u>	15	5,8%	11	5,8%	0,99
Induction	6		4		
Concomitante	7		5		
Adjuvante	2		2		

14 Comparaison résultats oncologiques

La moyenne du suivi global était de $59,2 \pm 48,7$ mois (52 mois dans le groupe ENDO ; 68,7 mois dans le groupe EXT) (Tableau 12). Le taux de récurrence était de 28,7% (59 patients dans le groupe ENDO soit 24,6% ; 66 patients dans le groupe EXT soit 33,8%) ($p=0,034$). Le délai moyen de récurrence était de $36,8 \pm 32,4$ mois pour le groupe ENDO et de $44,2 \pm 40,5$ mois pour le groupe EXT ($p=0,26$).

Le traitement des récurrences locales était en première intention la chirurgie seule ou associée à de la radiothérapie (62% des patients dans le groupe ENDO ; 66% des patients dans le groupe EXT).

L'analyse anatomopathologie définitive retrouvait une différence statistiquement significative entre les deux groupes sur la positivité des marges : 18,9% des patients du groupe ENDO avaient des marges envahies R1 contre 30,6% des patients du groupe EXT (p=0,007).

Tableau 12 : Résultats oncologiques en analyse univariée

	Voie endoscopique n=257		Voie externe n=195		p
	Nb		Nb		
Suivi moyen	52 ± 33,2 mois		68,7 ± 61,7 mois		
Médiane du suivi	46 [26 - 72] mois		51 [23,5 - 95] mois		0,13
Récidive	59	24,6%	66	33,8%	0,03
Locale	29	12,8%	50	26,7%	1
Ganglionnaire	3	1,3%	1	0,5%	0,24
Métastase	17	7,5%	13	6,8%	0,07
Délai moyen récidive	36,8 ± 32,4 mois		44,2 ± 40,5 mois		0,26
Décès	53	20,7%	59	30,3%	0,02
Décès lié à la maladie	34	13,4%	34	17,9%	0,19
Marges positives	48	18,9%	48	30,6%	0,007

..14.1 Analyse comparative principale

La survie spécifique à 3 ans et à 5 ans était respectivement de 90% et 80% en voie endoscopique *versus* 88% et 77% en voie externe (p=0,53). La survie sans récidive était de 76% à 3 ans et 75% à 5 ans en voie endoscopique ; 75,5% à 3 ans et 70% à 5 ans en voie externe (p=0,12). L'analyse comparative des résultats oncologiques entre la voie endoscopique et la voie externe n'a pas mis en évidence de différence significative pour la survie globale (Figure 11), pour la survie spécifique (Figure 12) ou pour la survie sans récidive (Figure 13) en analyse univariée. Ceci était également retrouvé après ajustement sur l'âge, le stade T et la

radiothérapie avec pour la survie globale un Hazard Ratio (HR)=1,32 (0,86 – 2,03), pour la survie spécifique un HR=1,22 (0,7 – 2,14) et pour la survie sans récurrence un HR=1,4 (0,94 – 2,08) (Tableau 13).

Figure 11 : Comparaison voie endoscopique et voie externe : courbe de Kaplan-Meier sur la survie globale

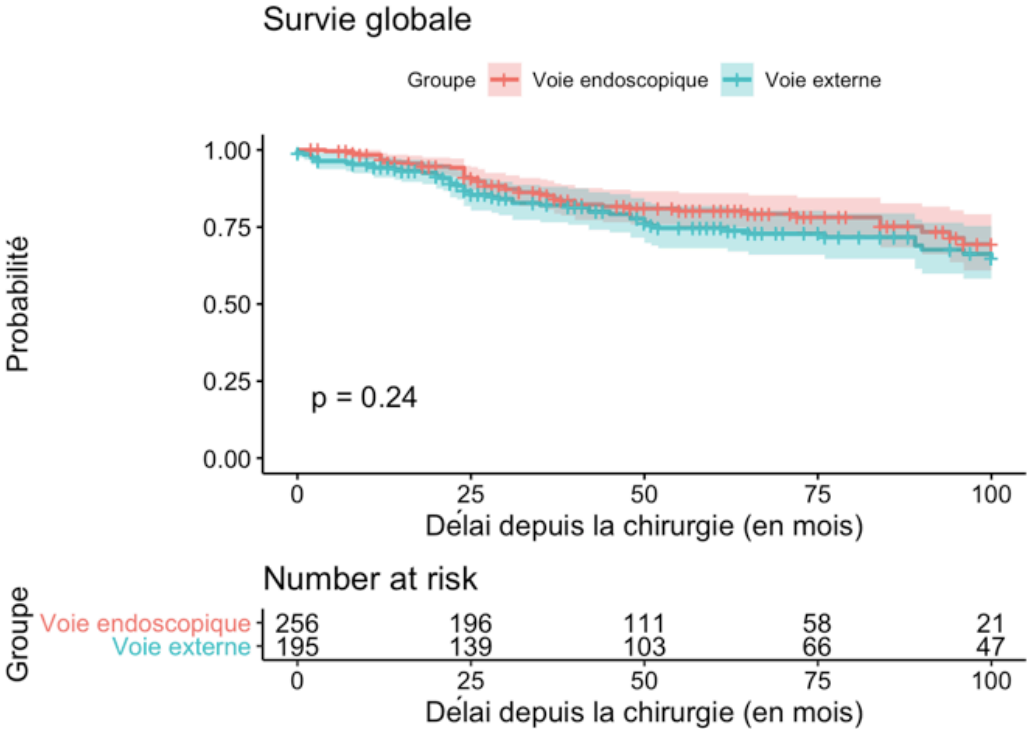


Figure 12 : Comparaison voie endoscopique et voie externe : courbe de Kaplan-Meier sur la survie spécifique

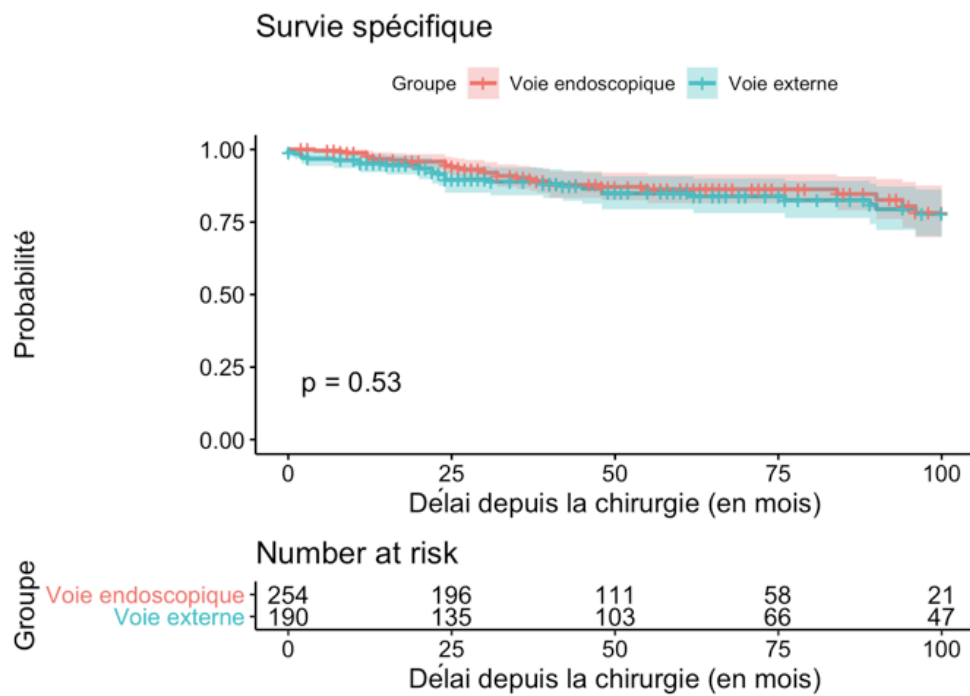
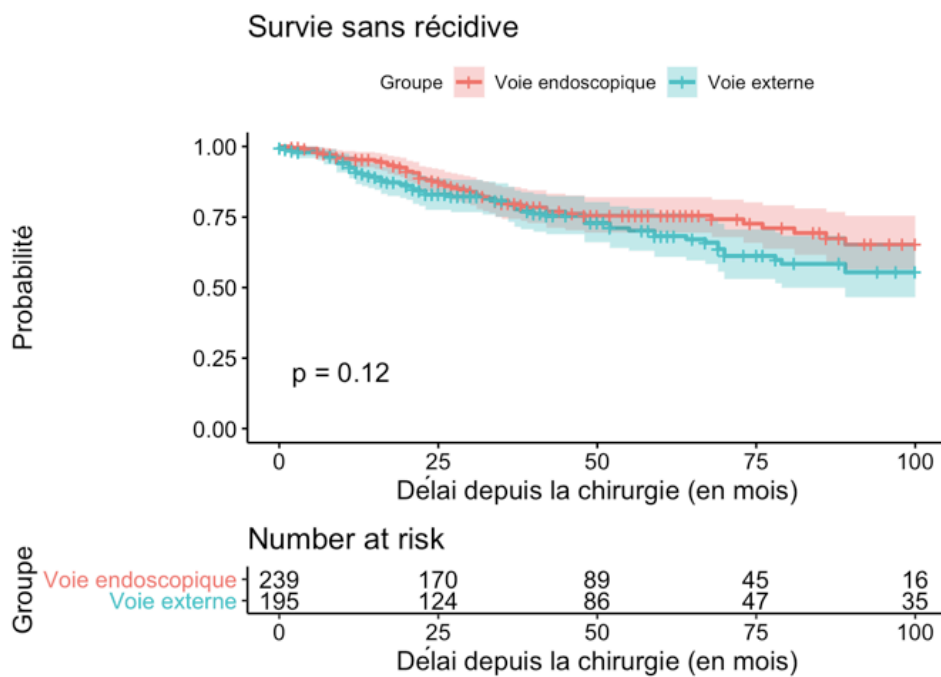
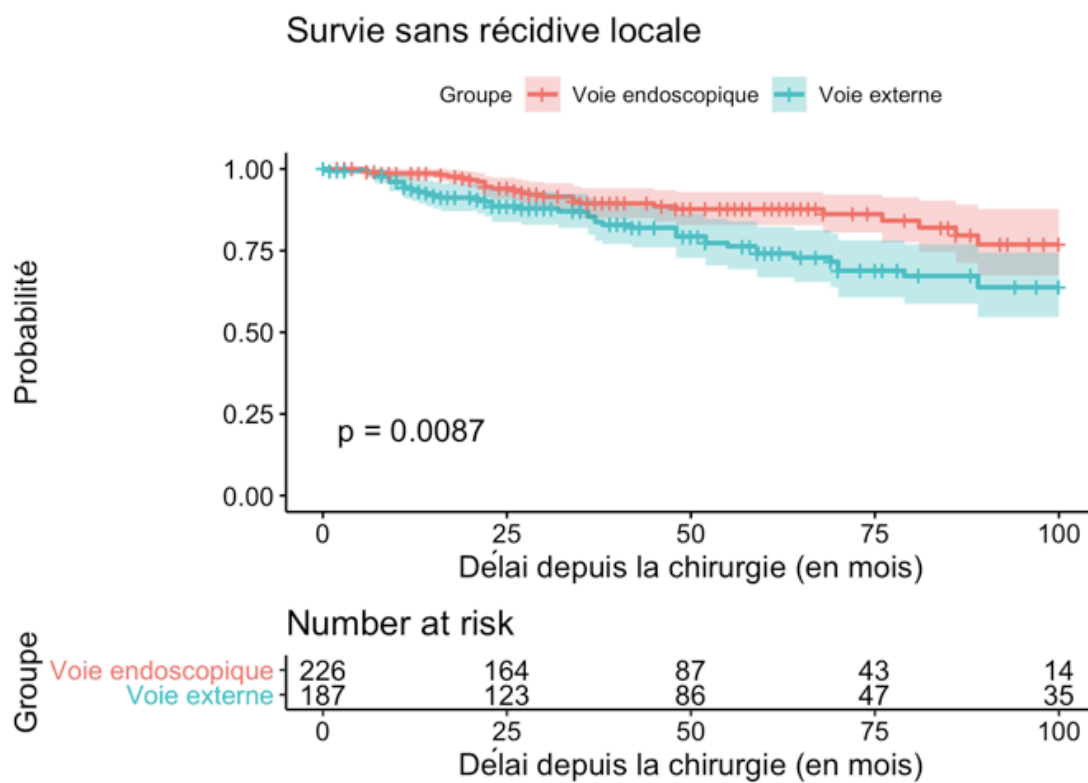


Figure 13 : Comparaison voie endoscopique et voie externe : courbe de Kaplan-Meier sur la survie sans récurrence



En revanche, on notait **un effet significatif de la voie d'abord en faveur de la voie endoscopique sur la survie sans récidive locale** en analyse univariée (Figure 14) et qui persistait après ajustement sur l'âge, le stade T, la radiothérapie avec $p=0,0087$ et un **HR=2,01 (1,2 – 3,36)**.

Figure 14 : Comparaison voie endoscopique et voie externe : courbe de Kaplan-Meier sur la survie sans récidive locale



Par ailleurs, on ne mettait pas en évidence d'effet de la radiothérapie sur la survie globale ($p=0,20$), spécifique ($p=0,13$), sans récidive ($p=0,87$) ou sans récidive locale ($p=0,32$) en analyse multivariée.

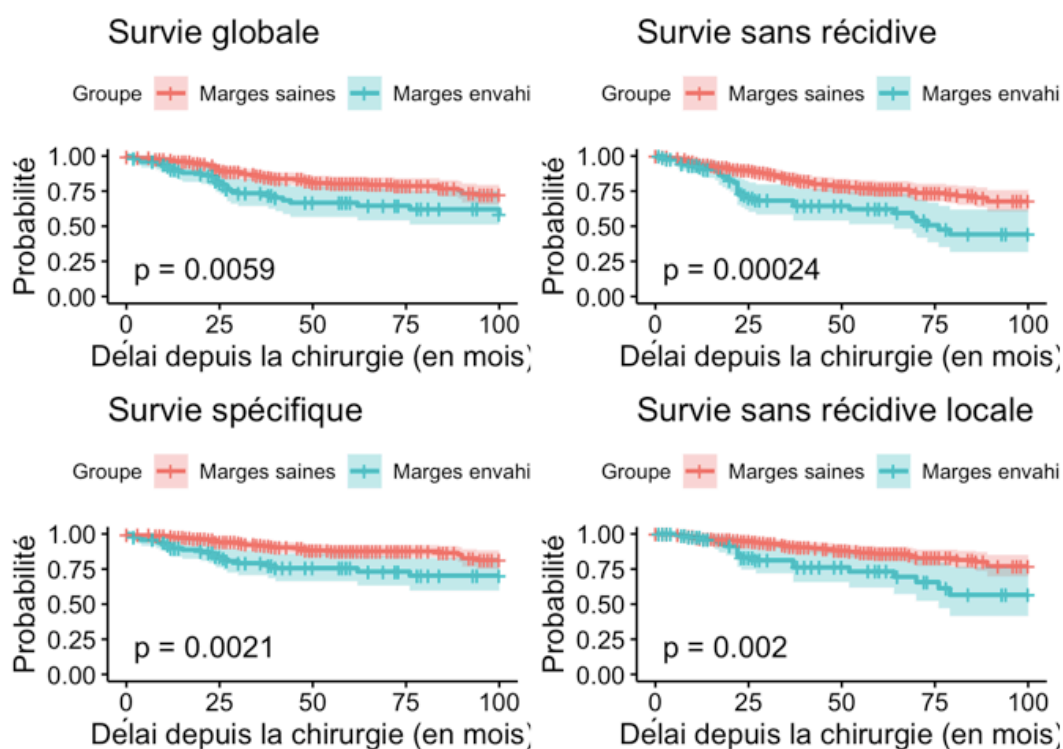
Tableau 13 : Comparaison des résultats oncologiques entre voie endoscopique et voie externe : analyse selon modèle de Cox pour chaque type de survie

	HR ajusté	IC95%	p
Survie Globale	1,32	(0.86, 2.03)	0.21
Survie Spécifique	1,22	(0.7, 2.14)	0.49
Survie sans Récidive	1,4	(0.94, 2.08)	0.10
Survie sans Récidive Locale	2,01	(1.2, 3.36)	0.007

..14.2 Implication des marges dans la survie

La survie globale, la survie spécifique, la survie sans récurrence et la survie sans récurrence locale étaient significativement meilleures chez les patients aux marges saines comparativement aux patients dont l'exérèse était incomplète avec respectivement $p=0,006$; $p=0,0021$; $p=0,00024$ et $p=0,002$ (Figure 15).

Figure 15 : Analyse de l'effet des marges sur la survie : courbes de Kaplan-Meier



Nous avons utilisé ces résultats pour notre analyse comparative entre les voies d'abord. Après stratification sur le caractère positif des marges d'exérèse, on notait la disparition de l'effet bénéfique de la voie endoscopique sur la survie sans récurrence locale avec un HR=1,09 (0,40 – 2,97). Ceci est également retrouvé après ajustement sur les marges : **l'effet entre la voie d'abord et la survie est expliqué par les meilleures marges obtenues en voie endoscopique** (Tableau 14 et 15).

Tableau 14 : Résultats oncologiques selon la voie d'abord avec ou sans ajustement sur les marges envahies

	HR avec margepos	p-valeur avec margepos	HR sans margepos	p-valeur sans margepos
Survie	1.27 (0.8,2.01)	0.319	1.32 (0.86,2.03)	0.208
Survie spécifique	1.24 (0.69,2.23)	0.481	1.22 (0.7,2.14)	0.488
Survie sans récurrence	1.2 (0.78,1.85)	0.403	1.4 (0.94,2.08)	0.102
Survie sans récurrence locale	1.59 (0.91,2.78)	0.102	2.01 (1.2,3.36)	0.007

HR avec margepos : calcul de l'HR entre voie ENDO et voie EXT en ajustant sur les marges envahies

HR sans margepos : calcul de l'HR entre voie ENDO et voie EXT sans ajustement sur les marges envahies

Tableau 15 : Résultats oncologiques stratifiés sur la positivité des marges d'exérèse

Type	Strate	Effectif	HR	IC2.5	IC97.5	p-valeur
Survie globale	MARGEPOSNon	n = 356	1.10	0.64	1.90	0.734
Survie spécifique			1.07	0.52	2.20	0.856
Survie sans récurrence			1.16	0.70	1.94	0.559
Survie sans récurrence locale			1.70	0.89	3.22	0.105
Survie globale	MARGEPOSoui	n = 137	1.26	0.59	2.68	0.552
Survie spécifique			1.13	0.45	2.80	0.799
Survie sans récurrence			1.12	0.54	2.31	0.763
Survie sans récurrence locale			1.09	0.40	2.97	0.866

..14.3 Analyse secondaire : stratification sur le stade T

La stratification selon le stade T retrouve un effet significatif sur la survie sans récurrence locale en faveur de la voie endoscopique par rapport à la voie externe pour les stades T1/T2 (Figure 16 et Tableau 16), stade T3 (Figure 17 et Tableau 17) et stade T4b (Figure 19 et Tableau 19) avec un Hazard Ratio croissant avec le stade : HR=2,30 (1,05 – 5,36) pour les stades T1 /T2 jusqu'à HR=10 (1,73 – 61,74) pour le stade T4b.

On ne retrouve cependant pas cet effet pour le stade T4a (Figure 18 et Tableau 18) avec un HR=0,65 (0,23 – 1,86).

Figure 16 : Comparaison voie endoscopique et voie externe : courbes de Kaplan-Meier stratifiées sur le Stade T1/T2

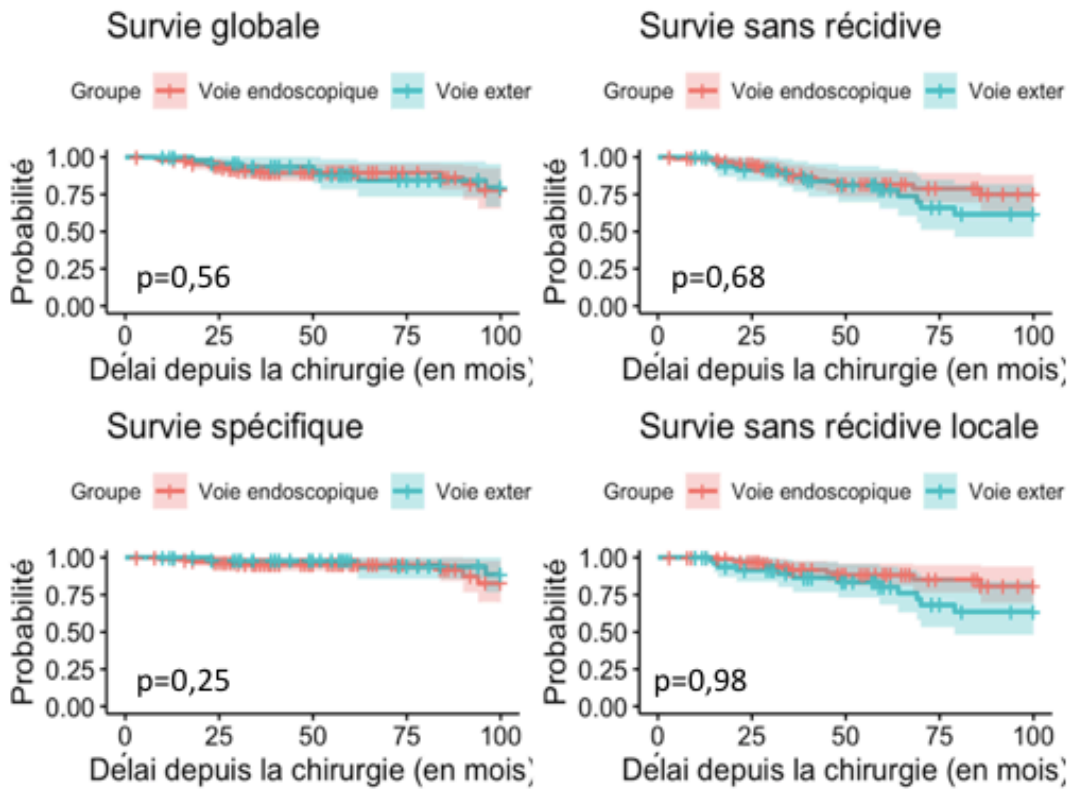


Tableau 16 : Analyse stratifiée sur Stade T1/T2 après ajustement sur l'âge et la radiothérapie

T1/T2 n=166	HR	IC 95%	p
Survie globale	1,12	(0,43 – 2,89)	0,81
Survie spécifique	0,71	(0,18 – 2,90)	0,64
Survie sans récurrence	1,87	(0,88 – 3,98)	0,10
Survie sans récurrence locale	2,30	(1,05 – 5,36)	0,04

Figure 17 : Comparaison voie endoscopique et voie externe : courbes de Kaplan-Meier stratifiées sur le Stade T3

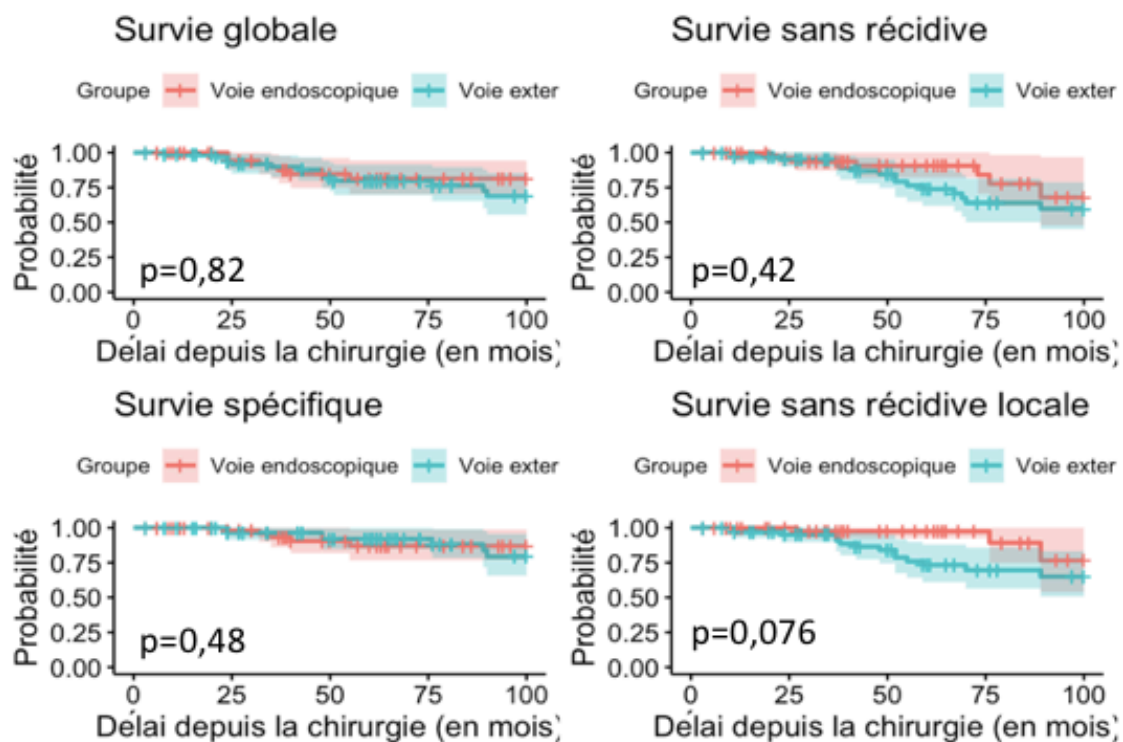


Tableau 17 : Analyse stratifiée sur Stade T3 après ajustement sur l'âge et la radiothérapie

T3 n=136	HR	IC 95%	p
<i>Survie globale</i>	1,40	(0,58 – 3,39)	0,46
<i>Survie spécifique</i>	1,02	(0,31 – 3,38)	0,97
<i>Survie sans récurrence</i>	2,02	(0,82 – 5,01)	0,13
<i>Survie sans récurrence locale</i>	3,70	(1,05 – 13,07)	0,04

Figure 18 : Comparaison voie endoscopique et voie externe : courbes de Kaplan-Meier stratifiées sur le Stade T4a

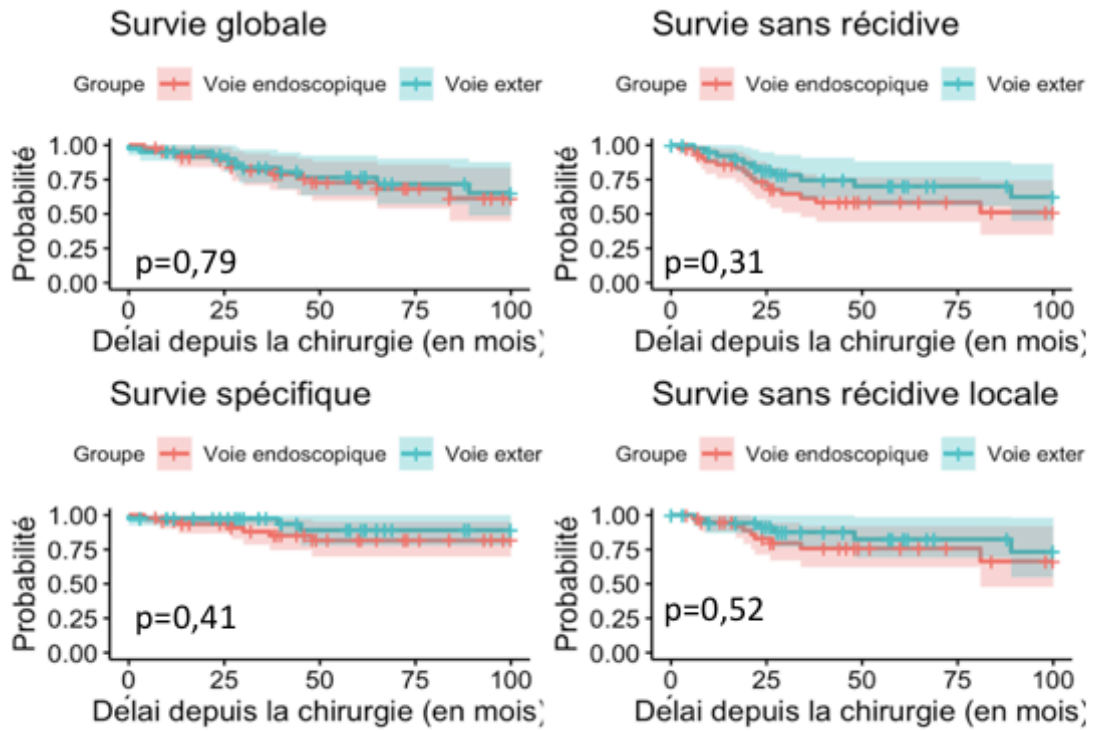


Tableau 18 : Analyse stratifiée sur Stade T4a après ajustement sur l'âge et la radiothérapie

T4a n=92	HR	IC 95%	p
<i>Survie globale</i>	1,14	(0,47 – 2,80)	0,77
<i>Survie spécifique</i>	0,56	(0,14 – 2,24)	0,41
<i>Survie sans récurrence</i>	0,77	(0,35 – 1,69)	0,51
<i>Survie sans récurrence locale</i>	0,65	(0,23 – 1,86)	0,42

Figure 19 : Comparaison voie endoscopique et voie externe : courbes de Kaplan-Meier stratifiées sur le Stade T4b

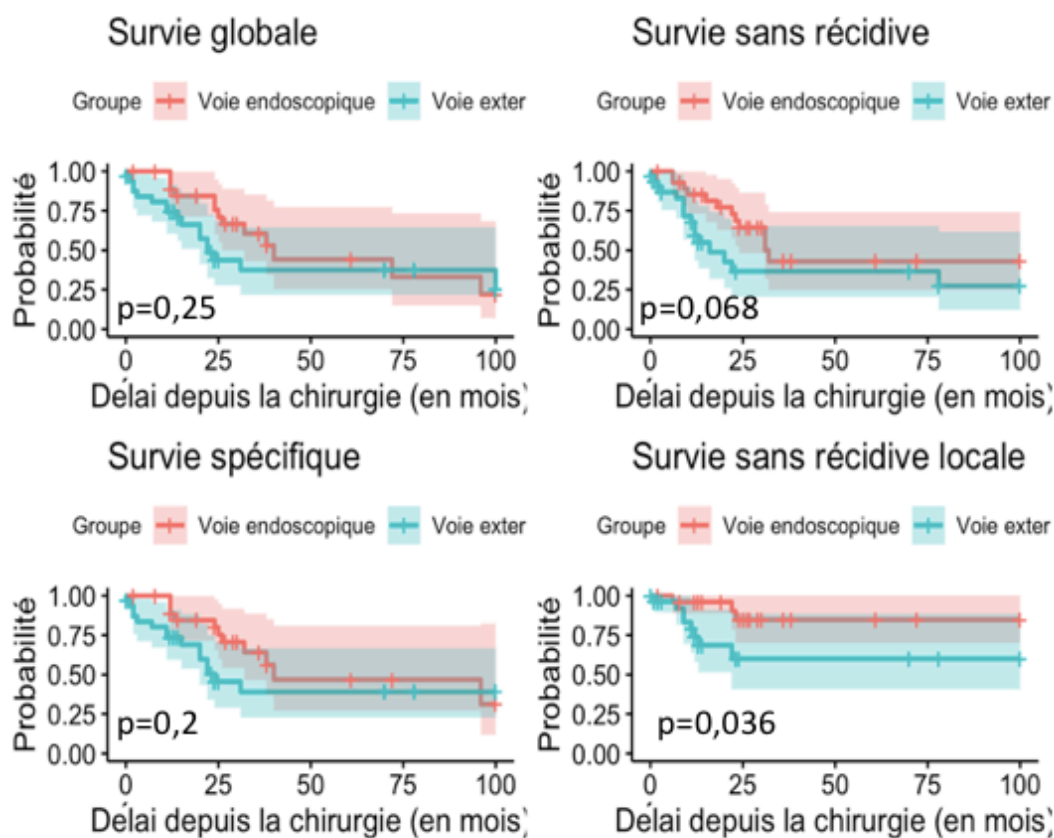


Tableau 19 : Analyse stratifiée sur Stade T4b après ajustement sur l'âge et la radiothérapie

T4b n=64	HR	IC 95%	p
<i>Survie globale</i>	2,17	(0,89 – 5,32)	0,09
<i>Survie spécifique</i>	2,46	(0,92 – 6,58))	0,07
<i>Survie sans récurrence</i>	2,25	(0,94 – 5,39)	0,07
<i>Survie sans récurrence locale</i>	10,34	(1,73 – 61,74)	0,01

15 Morbidités : durée d'hospitalisation et complications

La durée d'hospitalisation post opératoire était significativement plus longue pour les patients opérés par voie externe que pour ceux par voie endoscopique avec des médianes en jours respectivement à 8 [7 -11] et 5 [3 - 7] ($p < 10^{-5}$).

Le taux de complications post opératoires était de 8,4% dans le groupe ENDO *versus* 22,8% dans le groupe EXT ($p=1$). Après ajustement sur l'âge, le sexe, le stade T et la radiothérapie, le risque de complications post opératoires était statistiquement plus élevé chez les patients du groupe EXT avec un Odds Ratio (OR)=3,4 (1,79 ; 6,32) ($p < 0,001$). Les principales complications décrites étaient dans le post opératoire immédiat : méningites (4% des complications dans le groupe ENDO ; 3% dans le groupe EXT) ; complication hémorragique (1,5% des complications dans le groupe ENDO ; 2,8% dans le groupe EXT) ; fuite de liquide céphalorachidien (1,6% des complications du groupe ENDO ; 3% des complications du groupe EXT). Une reprise chirurgicale a été nécessaire chez 11,3% des patients du groupe EXT présentant une complication contre 2,8% dans le groupe ENDO. Des complications liées à la cicatrisation étaient présentes chez 2% des patients du groupe EXT.

16 Cellules en bague à chaton

Des cellules en bague à chaton étaient décrites chez 18 patients (5,6%), tous diagnostiqués après 2010 : 13 dans le groupe ENDO et 5 dans le groupe EXT.

Le Tableau 20 regroupe les caractéristiques de cette population en la comparant aux patients sans cellules en bague à chaton ($n=303$ car les patients avec des données manquantes sur la présence ou non de cellules en bague à chaton sont exclus de l'analyse).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur l'âge du diagnostic ($p=0,46$) ou le stade T, regroupé en T1/T2/T3 et T4a/T4b ($p=0,18$).

Les 18 patients étaient NOMx au diagnostic initial.

Une différence significative était mise en évidence sur le taux de récurrence ($p=0,02$) avec une tendance à récidiver à distance par des métastases (osseuses pour 2 patients, pulmonaire pour un patient, non spécifiées pour 2 patients).

L'analyse de survie présentée en Figure 20 mettait en évidence une différence statistiquement significative dans la survie sans récurrence avec $p=0,0028$. Cette tendance persistait après

ajustement sur l'âge, le stade T et la radiothérapie avec un HR=2,4 (1,11 – 5,2) (p=0,04) (Tableau 21). En revanche, on ne mettait pas en évidence de différence significative pour la survie globale (p=0,435), la survie spécifique (p=0,53) et la survie sans récurrence locale (p=0,67).

Tableau 20 : Comparaison patients avec et sans cellules en bague à chaton. Analyse univariée

	Avec cellules en bague à chaton n=18		Sans cellules en bague à chaton n=303		p
	Nb	%	Nb	%	
Age au diagnostic	68,8 ± 8,7 mois		67,2 ± 9,9 mois		0,13
Classification pTNM					
Stade T					0,18
T1/T2/T3	9	50	199	65,7	
T4a/T4b	9	50	104	34,3	
Marges positives	9	50	65	21,9	0,01
Radiothérapie adjuvante					0,49
Oui	14	77,8	213	70,3	
Non	4	22,2	90	29,7	
Récidive	9	52,9	71	24,6	0,02
Locale	2	12,5	39	14,4	0,85
Ganglionnaire	1	12,5	2	3,8	1
Métastase	5	62,5	16	30,19	1
Délai moyen de récurrence	39,9 ± 22,9 mois		44,1 ± 39,7 mois		0,66
Décès	5	29,4	65	21,4	0,64
Décès lié à la maladie	3	17,6	42	14,1	1

Figure 20 : Comparaison entre patients avec et sans cellules en bague à chaton : courbe de survie de Kaplan-Meier

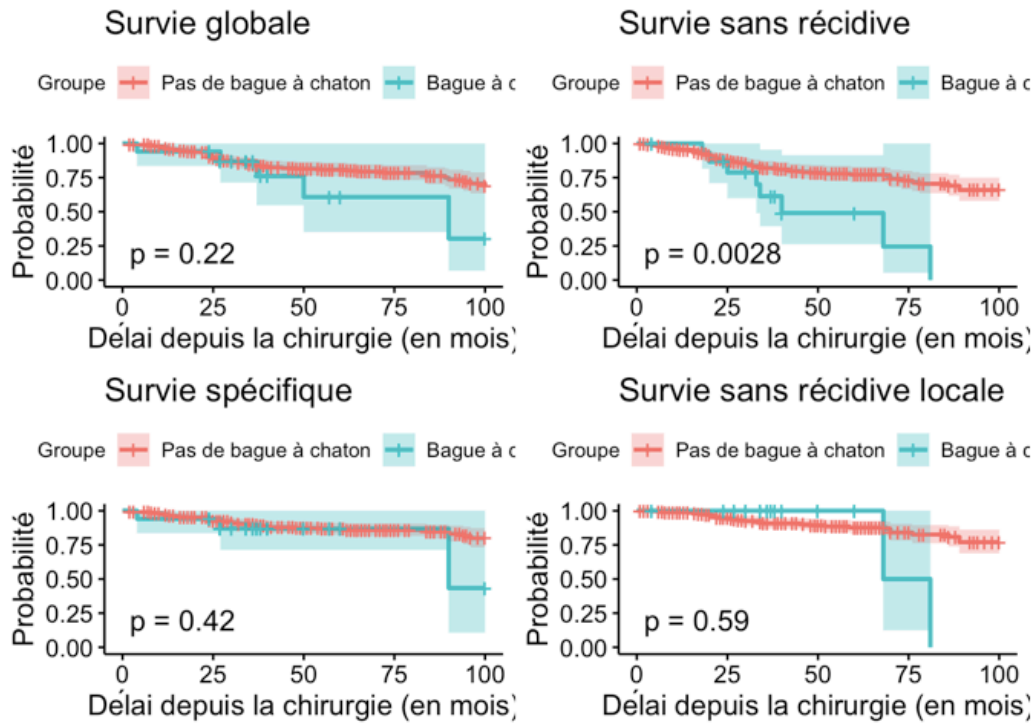


Tableau 21 : Comparaison des résultats oncologiques entre les patients sans et avec cellules en bague à chaton

Critère de jugement	Variable	Hazard Ratio non ajusté	Hazard Ratio ajusté	p-valeur
Survie	Chaton vs Ø	1.76 (0.7,4.4)	1.49 (0.57,3.9)	0.435
Survie spécifique	Chaton vs Ø	1.63 (0.5,5.29)	1.52 (0.44,5.22)	0.527
Survie sans récurrence	Chaton vs Ø	2.95 (1.4,6.21)	2.4 (1.11,5.2)	0.044
Survie sans récurrence locale	Chaton vs Ø	1.47 (0.35,6.24)	1.39 (0.32,6.09)	0.673

17 Exposition aux poussières de bois

La comparaison des caractéristiques des patients exposés ou non aux poussières de bois n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de taux de mortalité ($p=0,815$) ou de taux de récurrence ($p=0,629$).

DISCUSSION

Notre étude est à notre connaissance la plus large cohorte rétrospective de patients atteints d'adénocarcinome de type intestinal comparant la voie endoscopique et la voie externe (Tableau 22). Bien qu'aucun essai prospectif randomisé n'ait pu valider son efficacité, la chirurgie endoscopique s'est imposée depuis le début des années 2000 comme une alternative de choix dans la prise en charge chirurgicale de ces tumeurs en raison de sa faible morbidité. Ce travail avait pour but d'apporter des arguments scientifiques validant les qualités oncologiques de cette approche chirurgicale.

En accord avec Cantu et *al.* [2] et Gallet et *al.* [79], notre étude retrouve la corrélation entre l'exposition aux poussières de bois présente chez 82% de nos patients et le développement des ITAC. Le ratio hommes/femmes et l'âge moyen au diagnostic sont également semblables aux données retrouvées dans la littérature [4,23,52].

Peu d'études ont pour objectif principal de comparer les résultats oncologiques des deux voies d'abord : Grosjean et son équipe ont comparé 74 ADK de type intestinal, 31 opérés par voie externe et 43 par voie endoscopique [80]. Une autre étude rassemblait 43 ITAC traités par chirurgie puis radiothérapie [81]. Ce sont des études monocentriques permettant d'homogénéiser les groupes et les pratiques limitant l'hétérogénéité des centres mais avec de faibles effectifs. Notre choix d'augmenter les effectifs grâce à une étude multicentrique introduit parfois des biais liés à des différences locales de prise en charge. Cependant, tous les patients ont été pris en charge dans les centres hospitaliers de référence nationale appartenant au REFCOR en accord avec les recommandations. Ces centres organisent les RCP régionales et nationales de recours pour les cancers rares permettant un certain degré d'homogénéisation et d'éliminer les effets de taille.

Nous avons exclu de notre étude les patients issus des anciennes séries qui n'étaient pas opérables (traitement non curatif) ainsi que ceux non opérables par voie endoscopique sur la base des résultats histologiques lorsqu'ils montraient l'atteinte d'une région inaccessible. Nos deux groupes n'étaient pas comparables sur le stade T avec plus de petites tumeurs dans le groupe endoscopique. Cette différence de répartition entre les groupes peut

s'expliquer d'abord par les dates d'inclusions des patients entre 2000 et 2016 pour ceux opérés par voie externe et entre 2004 et 2018 pour ceux opérés par voie endoscopique, les centres n'ayant pas commencés la voie endoscopique aux mêmes dates, et par la courbe d'apprentissage de la chirurgie endoscopique à visée carcinologique. Plusieurs auteurs ont réservé la voie endoscopique aux tumeurs de petites tailles alors que la voie externe était utilisée pour les plus grosses lésions [5]. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence statistique des résultats oncologiques entre la voie endoscopique et la voie externe après ajustement sur l'âge, le stade T et la radiothérapie avec pour la survie globale un Hazard Ratio (HR)=1,32 (0,86 – 2,03), pour la survie spécifique un HR=1,22 (0,7 – 2,14) et pour la survie sans récurrence un HR=1,4 (0,94 – 2,08). Le stade T est reconnu dans la littérature comme un facteur pronostic important pour la survie des ADK où l'extension méningée et cérébrale est un facteur de récurrences très important [22,23,52,55]. Nicolai met en évidence un risque deux fois plus élevé ($p=0,027$) de présenter une récurrence pour un stade pT4b par rapport à pT1 et pT2 [5]. Dans notre étude, il y avait 11,3% de T4b dans le groupe ENDO *versus* 17% dans le groupe EXT.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en analyse multivariée entre les deux voies d'abord pour la survie globale, spécifique et sans récurrence. Mortuaire *et al* ne mettaient pas en évidence de différence sur la survie sans récurrence à 3 et 5 ans ($p=0,4$) [81]. Grosjean *et al* retrouvaient un contrôle local à 3 ans de 81,4% dans le groupe endoscopique *versus* 71% dans le groupe externe sans différence statistique [80]. Nos résultats sont en accord sur les taux de survie spécifique avec ou sans récurrence avec ceux de la littérature (Tableau 9 et 22).

Tableau 22 : Taux de survie spécifique et sans récurrence des patients traités pour un ADK opérés par voie externe ou par voie endoscopique avec les résultats de notre étude (en jaune)

Voie externe	Années recrutement	Nombre ADK	Classification	T1+T2 (%)	T3+T4 (%)	N+ (%)	RT adjuvante (%)	CT néoadj (%)	Marges positives (%)	Suivi moyen (mois)	Taux de récurrence locale (%)	Survie spécifique à 5 ans	Survie spécifique à 10 ans	Survie sans récurrence à 5 ans	Survie sans récurrence à 10 ans
Liétin 2006	1985-2004	60	UICC 2002	23,3	76,7	1,6	100%	36	N.S.	N.S.	32	46,3	N.S.	N.S.	N.S.
Knegt 2001	1977-1997	62	AJCC 1997	21	79	N.S.	50% néo adj	topique 5-FU	N.A.	98	22	N.S.	N.S.	87	74
Howard 2006	1978-2004	62	multihisto	N.A.	N.A.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	63	N.S.	58	40	N.S.	N.S.
Jegoux 2004	1988-2001	80	UICC 2002	28	72	0	100	2,5	N.S.	57	38,8	63,4	N.S.	56	N.S.
De Gabory 2010	1978-2006	95	Roux	24	76	3	78	0	N.S.	60	31	78	64	61	44
Ganly 2005	N.S.	107	multihisto	N.A.	N.A.	N.S.	N.S.	N.S.	30	19	N.S.	52	N.S.	46	N.S.
Cantu 2011	1987-2006	153	UICC 2002	23,5	76,5	N.S.	N.S.	N.S.	11,7	131	55	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Choussy 2008	1976-2001	418	AJCC 1997	35	65	1	78	N.S.	N.S.	N.S.	38	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
	2000-2020	195	UICC 2017	26,4	73,5	3,1	80	2	30,6	68,7	26,7	77	N.A	70	NA
Voie endoscopique															
Oker 2018	2002-2015	60	UICC 2002	28	72	0	85	N.S.	N.S.	34	22	75,6	N.A	94,6	N.A
Turri-Zanoni 2015	2000-2011	61	AJCC 2009	100	0	0	50	N.S.	N.S.	62	9,8	N.A	N.A	90	N.A
Russel 2018	2004-2014	67	UICC 2010	43	57	3	86,6	N.S.	N.S.	61	24	90	N.A	N.A	N.A
Camp 2016	1992-2010	123	UICC 2009	56	44	0	96	N.S.	N.S.	66	38	82	74	62	45
Vergez 2014	1998-2010	159	UICC 2002	51,6	48,4	3	81,8	7 néo adj	17,3	32,5	17,6	62	N.A	74	N.A
Nicolai 2016	1997-2013	169	AJCC 2009	48,5	51,5	2,4	58,6	N.S.	10,6	42,8	21,3	N.A	N.A	71,7	N.A
	2000-2020	257	UICC 2017	44	56	0,8	67,3	6 néo-adju	18,9	51,9	12,8	80	NA	75	NA

De nombreux auteurs s'accordent pour affirmer que le pronostic de ces tumeurs est avant tout lié aux récurrences locales et non aux métastases à distance. Dans notre étude, 33,8 % des patients dans le groupe EXT présentaient une récurrence dans un délai médian de 35 mois : 75 % étaient des récurrences locales. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans les séries de patients opérés par voie externe déjà publiées (Tableau 22). A partir de 418 patients atteints d'adénocarcinomes, Choussy *et al* retrouvaient un taux de récurrences de 51 % parmi lesquelles 79 % étaient des récurrences locales. Le délai médian était cependant un peu plus court à 28 mois [23]. De Gabory *et al*, à partir de 95 patients, retrouvaient également un taux de récurrences de 31 % après un délai médian de 36 mois comprenant 78 % de récurrences locales [25]. Dans le groupe ENDO, le taux de récurrences locales de notre étude était de 24,6 % avec 49 % de récurrences locales versus 5 % de récurrence ganglionnaire et 28 % de récurrence à distance : 18 % étaient des récurrences de localisations non précisées. Ces résultats étaient similaires pour Vergez *et al* avec 17,8 % de récurrence dont 50 % de récurrences locales, 3 % de récurrences ganglionnaires et 25 % de métastases à distance [4]. Nicolai *et al* ont décrit un taux de récurrence de 21 % dont 44 % de récurrences locales, 8 % ganglionnaires et 30 % à distance [3]. La résection chirurgicale complète de la tumeur est un facteur clé de la survie. Il existe dans notre étude une différence significative en faveur de la voie endoscopique ($p < 0.007$) avec un HR de 2.01 (1,2 – 3,36) ajusté sur l'âge (par tranche de 10 ans), le stade T, la radiothérapie et l'exposition aux poussières de bois. Cet effet disparaissait après ajustement sur les marges ce qui montre que l'effet entre la voie d'abord et la survie était expliqué par les meilleures marges obtenues en voie endoscopique. Cependant, c'est peut-être l'expérience progressive des équipes et les connaissances sur le pédicule d'insertion qui permettent aujourd'hui de mieux orienter et réaliser les marges.

Le facteur déterminant n'est plus comment tout retirer mais plutôt comment garantir des marges saines, facteur pronostic déterminant dans la survie mis en avant dans notre travail. Le caractère positif ou négatif des marges n'est pas toujours décrit et inclut dans les différentes analyses dans la littérature [20,41]. En accord avec les résultats de Nicolai (2016) et Cantu (2010), notre analyse sur l'effet des marges a montré une augmentation significative de la survie globale ($p = 0,0059$), spécifique ($p = 0,0021$), sans récurrence ($p = 0,002$) et sans récurrence locale ($p = 0,002$) lorsque l'exérèse est complète (R0) [2,3]. Les taux de marges positives étaient de 18,6 % dans le groupe ENDO versus 30,6 % dans le groupe EXT ($p = 0,007$) en analyse univariée. Nicolai *et al* retrouvaient 10,6 % de marges positives dans sa série endoscopique,

Cantu 26 % d'exérèse incomplète parmi les 366 chirurgies de tumeurs nasosinusiennes opérées par voie externe. En 2004, Ganly *et al* regroupaient 334 patients opérés par résection craniofaciale dont 107 avec un adénocarcinome. Ils retrouvaient une association significative entre résidu tumoral et récurrence locale ($p < 0,0001$) en analyse multivariée [82]. Le taux de marges positives (40 %) était plus élevé que dans notre étude. Cependant, 36 % des patients opérés avaient eu une chirurgie antérieure et 24 % une irradiation antérieure pouvant augmenter la difficulté d'exérèse chirurgicale. La problématique d'établir des marges de sécurité dans cette zone anatomique étroite proche d'organes nobles a déjà été soulevée par Jegoux *et al.* [83] : seuls 30 % des patients avaient pu bénéficier d'une IRM. Un bilan radiologique complet avec TDM et IRM est aujourd'hui essentiel pour appréhender une chirurgie d'exérèse. En comparant le stade clinique cTNM basé sur le bilan d'imagerie avec le stade histologique pTNM de 43 patients, Mortuaire *et al* ont montré une bonne corrélation radio-clinique pour les stades T2 et T3, mais aussi une tendance à surévaluer l'imagerie : 6 patients initialement classés cT4a étaient pT3, mais aussi parfois à sous évaluer : 1 patient classé cT3 était finalement pT4b [81].

Notre étude est à notre connaissance la première à montrer une différence significative sur la survie sans récurrence locale selon la voie d'abord en analyse univariée ($p = 0,0087$) et multivariée ($p = 0,007$). Cet effet disparaît après stratification sur les marges d'exérèse : la supériorité de la voie endoscopique sur la survie sans récurrence locale réside dans la capacité à réaliser de meilleures marges d'exérèse. Ces résultats sont cohérents avec notre expérience clinique. En effet, les progrès réalisés avec les techniques optiques endoscopiques et une nouvelle instrumentation, telle que la neuronavigation, a permis aux équipes chirurgicales d'étendre les limites de leurs capacités d'exérèse. L'optique permet une appréciation globale de la maladie dans ce volume tridimensionnel complexe que sont les cavités naso-sinusiennes. Par un meilleur éclairage, un grossissement suffisant, il permet une meilleure discrimination de la muqueuse saine de la muqueuse pathologique. En 2007, Jankowski et son équipe recentrent les objectifs de la chirurgie autour de la fente olfactive où s'implante le pédicule des ITACs [7]. Ces nouvelles connaissances de la physiopathologie associées à la mise en place d'outils comme le schéma de résection des tumeurs nasosinusiennes en 2016 [77] permettent une chirurgie plus ciblée et une cartographie précise des zones d'exérèse et des marges réalisées. Il est donc vraisemblable que la localisation

anatomique des marges positives joue un rôle dans la récurrence et dans la survie spécifique. En 2018, Schreiber *et al* comparaient la résection unilatérale *versus* bilatérale du complexe naso-ethmoidal par voie endoscopique [84]. Ils décrivent entre 3,7 et 7,4 % de marges positives, toutes localisées au niveau de la dure-mère. Les 17,8 % de marges envahies issues du travail de Vergez *et al* étaient localisées principalement au niveau de la fente olfactive (6/18), mais aussi de l'orbite (3/18), de la muqueuse sphénoïdale (3/18), du toit de l'ethmoïde (2/18), de la muqueuse septale inférieure (3/18), du cavum (2/18), du bulbe olfactif (1/18) [4]. La variabilité des zones envahies incite donc à une exérèse large, rigoureuse et à réaliser des recoupes dans tous les plans de l'espace.

L'adénocarcinome de la fente olfactive est peu lymphophile justifiant l'absence de traitement prophylactique ganglionnaire [85]. Huit patients soit 1,8 % étaient N+ au diagnostic initial. 0,8 % des patients de Camp *et al* étaient N+, 1,8 % pour Vergez *et al*, 0,9 % dans la série de Choussy [4,23,52]. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe ENDO et le groupe EXT (p=0,14). Ils ont bénéficié d'un curage ganglionnaire fonctionnel homolatéral. L'analyse histologique retrouvait des ganglions envahis à l'analyse anatomopathologique chez ces huit patients avec une moyenne de 11 +/- 7,96 ganglions positifs. Tous ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante cervicale. Par ailleurs, huit patients N0 au diagnostic avaient également bénéficié d'un curage ganglionnaire : deux sur doute radiologique, pas d'informations sur les six autres. Ils ne présentaient aucun ganglion envahi à l'analyse anatomopathologique. Ces résultats appuient les recommandations REFCOR de 2010 : pas d'indication d'un curage ganglionnaire chez les patients N0 (<http://refcor.org/1761-types-de-traitements-des-cancers-ori-rares>).

Malgré des effectifs importants dans les deux groupes, nous n'avons pas mis en évidence d'effet de la radiothérapie sur la survie. Le rôle de la radiothérapie est en effet difficilement interprétable dans notre étude. On note une différence significative entre les deux groupes avec 80 % de patients irradiés dans le groupe EXT contre 67,3 % dans le groupe ENDO (p=0,003). Cette différence peut s'expliquer par la disparité de distribution du stade T entre les deux groupes mais aussi par le nombre de marges positives plus important dans le groupe EXT. Enfin, cette absence d'effet de la radiothérapie peut également trouver son origine dans l'évolution des indications. Le protocole thérapeutique le plus rencontré avant

2000 est la chirurgie associée à la radiothérapie. Après 2000, certaines équipes proposent pour les tumeurs de bas grade et/ou de petite taille (T1 et T2 parfois T3) un protocole composé uniquement de chirurgie lorsque l'exérèse est R0. Les caractéristiques de notre groupe ENDO sont similaires à celles de grandes séries de la littérature. Seuls 58,6 % des patients de la série de Nicolai *et al* ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante après chirurgie endoscopique avec une répartition semblable des stades : 67 % T1/T2/T3 et 32 % T4a/T4b [3]. Il n'était pas mis en évidence d'effet significatif de la radiothérapie adjuvante sur la survie globale et sur la survie sans récurrence en analyse univariée. Au contraire, Grosjean *et al* mettaient en évidence un bénéfice significatif d'une radiothérapie adjuvante sur la survie globale, la survie spécifique et le contrôle local. Cependant, les effectifs étaient plus faibles et plus de 80% des patients opérés par voie endoscopique ont été irradiés [80]. Nous avons noté une différence significative sur les doses en Gy entre nos deux groupes : la dose moyenne du groupe ENDO était de 64,2 Gy et celle du groupe EXT de 56,9 Gy ($p < 10^{-4}$). 6 patients du groupe ENDO ont bénéficié de radiothérapie hyperfractionnée. Dans les schémas de radiothérapie hyperfractionnée, 2 ou 3 séances sont délivrées chaque jour à doses réduites. Cette réduction permet d'augmenter la dose totale délivrée au niveau de la tumeur tout en réduisant le risque de toxicité tardive au niveau des tissus sains.

Il semble que la radiothérapie ne soit pas une arme thérapeutique déterminante pour les stades T1 à T3 puisqu'elle ne modifie pas les survies cependant nous n'avons pas comparé ces taux dans chaque groupe entre les patients irradiés ou non. Pour les T4a et b la discussion reste sans conclusion sachant que le pronostic des lésions T4b reste sombre malgré le protocole complet chirurgie en marge saine + radiothérapie externe.

Dans notre étude, la morbidité selon la voie d'abord a été évaluée par deux critères : les complications post opératoires et la durée moyenne d'hospitalisation. Le taux de complications était de 23 % dans le groupe EXT, proche des 33 % recensés par Ganly *et al* à propos de 334 patients ayant subi une chirurgie par voie externe [82]. En analyse multivariée, nous avons pu montrer que le risque de complications post opératoires était 3,4 fois plus élevé ($p < 0,001$) dans le groupe par voie externe que dans le groupe endoscopique. Ce résultat est en accord avec celui de l'équipe de Grosjean qui trouvait un taux de complications de 38,4 % dans le groupe transfacial versus 11,5 % dans le groupe endoscopique ($p = 0,006$), avec une différence significative qui persistait en analyse multivariée ($p < 0,001$) [80]. Il confirme aussi

ceux de Vergez *et al* [4]. La voie endoscopique permet d'éviter les complications propres à l'abord transfacial : complications de cicatrice de la face, complications liées aux ostéotomies ou encore la nécrose du volet osseux décrit par De Gabory *et al.* en 2010 [25].

La durée moyenne d'hospitalisation était significativement inférieure après une chirurgie par voie endoscopique (5.8 ± 4.7 vs 11.2 ± 14.2 jours ; $p=0.003$) et similaire aux résultats des travaux de Vergez, Nicolai et Mortuaire [5,81,86].

La morbidité moindre de la voie endoscopique par rapport à la voie externe est un argument fort pour l'adhésion du patient à sa prise en charge. Dans son étude comparative en 2011, l'équipe de Vergez n'avait pas mis en évidence de différence significative de temps opératoire entre les deux voies d'abord [86]. Cependant, les effectifs étaient faibles et en pleine courbe d'apprentissage de la voie endoscopique pendant la période d'inclusion entre 1999 et 2009. En étant moins invasive et probablement moins longue, la voie endoscopique permet ainsi d'améliorer la période post opératoire notamment pour les personnes plus âgées et/ou avec des comorbidités.

La voie endoscopique permet un contrôle local par l'exérèse complète de la tumeur en R0 mais n'a aucun impact significatif sur l'apparition d'une récurrence ganglionnaire ou métastatique. Il n'y avait pas de différence significative en analyse univariée sur les récurrences ganglionnaires ($p=0,24$) et sur les récurrences à distance ($p=0,07$), avec des taux comparables : 1,3 % du groupe ENDO *versus* 0,5 % du groupe EXT de récurrences ganglionnaires ; 7,5 % *versus* 6,8 % pour les métastases à distance.

Dans notre étude, on perd la différence significative sur la survie sans récurrence locale pour le stade T4a. Les caractéristiques des T4a entre les deux voies d'abord ne semblent pas présenter de différence : l'âge moyen est de 65,7ans dans le groupe EXT *versus* 68 ans dans le groupe ENDO ; la durée moyenne du suivi est de 71mois dans le groupe EXT *versus* 50,2 mois dans le groupe ENDO ($p=0,07$). Lorsqu'on analyse les marges des stades T selon les groupes, 30 % des T4a de la voie endoscopique ont des marges positives contre 20 % des T4a de la voie externe. Cette différence n'est pas retrouvée dans les autres stades T. Quelle que soit la voie d'abord, ces T4a en R2 sont probablement des T4b sous-évalués en pré et peropératoire. Dans son étude sur la courbe d'apprentissage de la voie endoscopique, l'équipe parisienne d'Oker [72] met en évidence une diminution statistiquement significative des récurrences locales entre

les premiers patients opérés par endoscopie entre 2001 et 2011 et ceux opérés à partir de 2012 ($p=0,02$). Ceci est expliqué non seulement par l'expérience du chirurgien mais également une résection plus large après 2012 pour garantir des marges saines. Un biais de classement peut exister lié aux caractères confondants des différentes classifications. En effet, on observe un changement des classifications au cours du temps avec une place différente pour l'envahissement de la lame criblée entre la classification de Roux (T4a) [19] et celle de l'UICC 2017 (T3) [50]. De plus, la définition du stade T4a de la classification de l'UICC, « extension minimale de l'étage antérieur de la base du crâne », est peu précise et laisse flou d'interprétation entre l'envahissement de la lame criblée classé T3 et celle des méninges classé T4b. Le T4a est donc un stade intermédiaire dotée d'une part de subjectivité qui peut entraîner des disparités de classement selon les équipes. Par ailleurs, les stades T3/T4a correspondent à une lésion dont l'envahissement local est parfois difficilement évaluable malgré un bilan radiologique pré-opératoire complet. La différence majeure entre un stade T3 et T4a repose essentiellement sur l'atteinte ou non de la lame criblée et des méninges. Ce discernement d'extension est faisable en fonction de la qualité du bilan d'imagerie notamment l'IRM. Enfin la séquence utilisée pour qualifier le stade tumoral change la précision d'évaluation du stade avec une surévaluation de l'extension en T1 injecté en raison des phénomènes inflammatoires alors que le T2 est plus proche de la réalité endoscopique de l'extension. Enfin, l'analyse rétrospective des données, aussi précises soient elles, ne peut éliminer la présence d'erreurs de classement. Cependant, en considérant uniquement le stade histologique pT et en classant tous les patients selon la 8^{ème} édition de la classification UICC, nous avons limité ce type d'erreurs.

Mise en évidence par Kleinsasser en 1988, le sous-type histologique des cellules en bague à chaton est décrit comme agressif avec un taux de survie à 0% à 3 ans [47]. Cependant, aucune étude dans la littérature n'a pu mettre en évidence un impact significatif de ce sous-groupe sur la survie. Certaines études ont utilisé plutôt la classification de Barnes [30] regroupant les cellules en bague à chaton et les cellules alvéolaires dans le groupe des « mucineux » pour gagner en puissance. Ainsi, Franchi *et al* mettent en évidence une survie sans récurrence plus courte pour les adénocarcinomes de sous-type mucineux que pour les sous-types bien et moyennement différenciés ($p<0,001$) [87]. Cependant, ce sous-groupe mucineux

est composé d'une majorité de sous type alvéolaire et un seul patient avec cellules en bague à chaton. Une série publiée en 2007 par l'équipe de Castillo fait état de 5 cas d'adénocarcinomes avec cellules en bague à chaton [57] : 3 décès liés à la maladie, 1 cas présentant des métastases pulmonaires et 1 en rémission. En 2010, Nicolai *et al* décrivent une série de 67 patients atteints d'un adénocarcinome de l'ethmoïde dont 8 avec des cellules en bague à chaton [5]. Ce sont plutôt des grosses tumeurs avec la moitié classée T4b : 6 patients présentaient une récurrence (sans précision) et un était en poursuite évolutive.

Avec 18 cas, notre étude est à notre connaissance la plus grosse série d'adénocarcinomes de l'ethmoïde avec cellules en bagues à chaton de la littérature. Tous les cas sont des patients diagnostiqués après 2010. Beaucoup de données sur la présence ou non de ces cellules sont manquantes dans le groupe voie externe. Ceci met en évidence une des limites de notre étude : certains compte-rendus d'anatomopathologie, notamment avant 2006, ne sont pas assez précis et ne permettent pas de trancher entre « absence de bague à chaton » ou « données manquantes ».

Les caractéristiques de ces 18 patients ne présentent pas de différence significative avec le groupe de patients sans cellules en bague à chaton pour l'âge au diagnostic ou la technique chirurgicale utilisée. Comme dans l'étude de Nicolai, ce sont plutôt de grosses tumeurs avec la moitié de stade T4a/T4b, N0Mx au diagnostic. L'analyse univariée retrouve une différence significative dans la survie sans récurrence avec $p=0,0028$. Ce résultat persiste après ajustement sur le stade T, l'âge, et la radiothérapie avec $HR=2,4$ (1,11 – 5,2). En revanche, on ne retrouve pas de différence significative sur la survie sans récurrence locale. Ces résultats décrivent leur tendance à récidiver plutôt à distance. En effet, 2 patients étaient N+ pour Nicolai, 1/5 patient présentait une métastase pour Castillo. Dans notre étude, on note une récurrence chez 9 des 18 patients dont 6 à distance (1 récurrence ganglionnaire et 5 métastases). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans le délai de récurrence avec une médiane à 33,5 [23,7 - 47] mois pour les patients avec cellules en bague à chaton.

Il s'agit donc d'un profil clinique et pronostic à part. Les modalités pratiques pourraient être adaptées pour ces patients : faire un bilan d'extension systématique au diagnostic comprenant un scanner, une IRM cervico-facial et basi-cranien et un scanner thoraco-abdomino-pelvien, proposer un traitement chirurgical dans des délais courts (3 semaines), une irradiation systématique sur T+N. Les métastases décrites sont principalement osseuses et pulmonaires. Un TEP-TDM au diagnostic pourrait être proposé pour tous les patients

présentant le sous type en bague à chaton après vérification du caractère fixant de ce type histologique. Enfin, le caractère présent ou absent de ces cellules devrait être également systématiquement précisé sur les comptes-rendus d'anatomopathologie en cas d'adénocarcinome nasosinusien de type intestinal.

CONCLUSION

Notre étude multicentrique a permis de montrer l'équivalence thérapeutique oncologique de la voie endoscopique par rapport à la voie externe. Il semble que la voie endoscopique permette un meilleur contrôle carcinologique en raison du plus faible taux de marges positives retrouvé mais aussi une plus faible morbidité. Elle devrait être aujourd'hui la voie d'exérèse chirurgicale de référence réalisée dans les centres spécialisés rompus à la chirurgie endoscopique et rhinoneurochirurgicale.

L'agressivité des tumeurs avec cellules en bague à chaton tend à adapter pour ce type histologique une attitude plus prudente tant d'un point de vue thérapeutique, anatomopathologique que pendant le suivi en raison de ses caractéristiques propres.

ANNEXE 1 : Tableau 47 maladies professionnelles du régime général disponible sur le site de l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité).



Tableau n°47 du régime général

Régime général tableau 47

Affections professionnelles provoquées par les poussières de bois

Tableaux équivalents : RA 36

Date de création : Décret du 14/02/1967 | Dernière mise à jour : Décret du 25/02/2004

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE LIMITATIVE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
-A-	-A-	-A-
Lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané.	15 jours	Manipulation, traitement et usinage des bois et tous travaux exposant aux poussières de bois
Conjonctivite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.	7 jours	
Rhinite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.	7 jours	
Asthme objectivé par explorations fonctionnelles respiratoires récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test.	7 jours	
Syndrome respiratoire avec dyspnée, toux, expectoration, récidivant après nouvelle exposition au risque, dont l'étiologie professionnelle est confirmée par la présence dans le sérum d'anticorps précipitants permettant d'identifier l'agent pathogène correspondant au produit responsable.	30 jours	
Fibrose pulmonaire avec signes radiologiques et troubles respiratoires confirmés par l'exploration fonctionnelle lorsqu'il y a des signes immunologiques significatifs.	1 an	
-B-	-B-	-B-
Cancer primitif : carcinome des fosses nasales, de l'ethmoïde et des autres sinus de la face.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans).	Travaux exposant à l'inhalation des poussières de bois, notamment : - Travaux d'usinage des bois tels que sciage, fraisage, rabotage, perçage et ponçage ; - Travaux effectués dans les locaux où sont usinés les bois.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Acheson ED, Cowdell RH, Hadfield E, Macbeth RG. Nasal cancer in woodworkers in the furniture industry. *Br Med J* 1968;2:587–96. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5605.587>.
- [2] Cantu G, Solero CL, Mariani L, Lo Vullo S, Riccio S, Colombo S, et al. Intestinal type adenocarcinoma of the ethmoid sinus in wood and leather workers: a retrospective study of 153 cases. *Head Neck* 2011;33:535–42. <https://doi.org/10.1002/hed.21485>.
- [3] Nicolai P, Schreiber A, Bolzoni Villaret A, Lombardi D, Morassi L, Raffetti E, et al. Intestinal type adenocarcinoma of the ethmoid: Outcomes of a treatment regimen based on endoscopic surgery with or without radiotherapy. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1:E996–1003. <https://doi.org/10.1002/hed.24144>.
- [4] Vergez S, du Mayne MD, Coste A, Gallet P, Jankowski R, Dufour X, et al. Multicenter study to assess endoscopic resection of 159 sinonasal adenocarcinomas. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1384–90. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3385-8>.
- [5] Nicolai P, Villaret AB, Bottazzoli M, Rossi E, Valsecchi MG. Ethmoid adenocarcinoma--from craniofacial to endoscopic resections: a single-institution experience over 25 years. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:330–7. <https://doi.org/10.1177/0194599811403873>.
- [6] A R, Dt N, C V, P G, Jm V, C R, et al. Compartmentalized Endoscopic Resection of the Olfactory Cleft for Nasal Intestinal Adenocarcinomas. *Head & Neck* 2018;40. <https://doi.org/10.1002/hed.25349>.
- [7] Jankowski R, Georgel T, Vignaud JM, Hemmaoui B, Toussaint B, Graff P, et al. Endoscopic surgery reveals that woodworkers' adenocarcinomas originate in the olfactory cleft. *Rhinology* 2007;45:308–14.
- [8] Macbeth R. MALIGNANT DISEASE OF THE PARANASAL SINUSES. *J Laryngol Otol* 1965;79:592–612. <https://doi.org/10.1017/s0022215100064112>.
- [9] Schwaab G, Julieron M, Janot F. [Epidemiology of cancers of the nasal cavities and paranasal sinuses]. *Neurochirurgie* 1997;43:61–3.
- [10] Roux FX, Behm E, Page P, Laccourreye O, Pages JC, Brasnu D. [Adenocarcinomas of the ethmoid sinuses. Epidemiological data]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2002;119:271–80.
- [11] RODRIGUEZ J. Stratégie de dépistage des cancers ORL dus aux poussières de bois. IVème journée de recherche en médecine du travail. *Arch Mal Prof* 1998:176–80.
- [12] IMBERNON E. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. Département Santé Travail-Institut de Veille Sanitaire 2003:28.
- [13] Binazzi A, Corfiati M, Di Marzio D, Cacciatore AM, Zajacovà J, Mensi C, et al. Sinonasal cancer in the Italian national surveillance system: Epidemiology, occupation, and public health implications. *Am J Ind Med* 2018;61:239–50. <https://doi.org/10.1002/ajim.22789>.
- [14] Kuijpers JHLP, Louwman MWJ, Takes R, Slootweg PJ, Burdorf A, van Dijk BAC. Sinonasal cancer in The Netherlands: Follow-up of a population-based study 1989-2014 and incidence of occupation-related adenocarcinoma. *Head Neck* 2018;40:2462–8. <https://doi.org/10.1002/hed.25374>.
- [15] de Gabory L, Reville N, Baux Y, Boisson N, Bordenave L. Numerical simulation of two consecutive nasal respiratory cycles: toward a better understanding of nasal physiology. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:676–85. <https://doi.org/10.1002/alr.22086>.
- [16] Tian ZF, Inthavong K, Tu JY. Deposition of inhaled wood dust in the nasal cavity. *Inhal Toxicol* 2007;19:1155–65. <https://doi.org/10.1080/08958370701665525>.

- [17] De Gabory L, Conso F, Barry B, Stoll D. [Carcinogenesis of the ethmoidal adenocarcinoma due to wood dust]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2009;130:93–104.
- [18] Georgel T, Jankowski R, Henrot P, Baumann C, Kacha S, Grignon B, et al. CT assessment of woodworkers' nasal adenocarcinomas confirms the origin in the olfactory cleft. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1440–4. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1648>.
- [19] Roux FX, Pages JC, Nataf F, Devaux B, Laccourreye O, Menard M, et al. [Malignant ethmoid-sphenoidal tumors. 130 cases. Retrospective study]. *Neurochirurgie* 1997;43:100–10.
- [20] Liétin B, Mom T, Avan P, Llompарт X, Kemeny J-L, Chazal J, et al. Adénocarcinomes de l'ethmoïde : analyse rétrospective des facteurs pronostics. *Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale* 2006;123:211–20. [https://doi.org/10.1016/S0003-438X\(06\)76670-1](https://doi.org/10.1016/S0003-438X(06)76670-1).
- [21] Moreau JJ, Bessede JP, Heurtebise F, Moufid A, Veysset P, Sauvage JP, et al. [Adenocarcinoma of the ethmoid sinus in woodworkers. Retrospective study of 25 cases]. *Neurochirurgie* 1997;43:111–7.
- [22] Stoll D, Bébéar JP, Truilhé Y, Darrouzet V, David N. [Ethmoid adenocarcinomas: retrospective study of 76 patients]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2001;122:21–9.
- [23] Choussy O, Ferron C, Védrine P-O, Toussaint B, Liétin B, Marandas P, et al. Adenocarcinoma of Ethmoid: a GETTEC retrospective multicenter study of 418 cases. *Laryngoscope* 2008;118:437–43. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31815b48e3>.
- [24] Jegoux Fr, Ferron Ch, Malard O, Cariou G, Faure A, Beauvillain de Montreuil C. Adénocarcinomes de l'ethmoïde : expérience nantaise (80 cas). *Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale* 2004;121:213–21. [https://doi.org/10.1016/S0003-438X\(04\)95511-9](https://doi.org/10.1016/S0003-438X(04)95511-9).
- [25] de Gabory L, Maunoury A, Maurice-Tison S, Merza Abdulkhaleq H, Darrouzet V, Bébéar JP, et al. Long-Term Single-Center Results of Management of Ethmoid Adenocarcinoma: 95 Patients over 28 Years. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1127–34. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0933-3>.
- [26] Urso C, Ninu MB, Franchi A, Paglierani M, Bondi R. Intestinal-type adenocarcinoma of the sinonasal tract: a clinicopathologic study of 18 cases. *Tumori* 1993;79:205–10.
- [27] Elliot A, Jangard M, Marklund L, Håkansson N, Dickman P, Hammarstedt-Nordenvall L, et al. Sinonasal malignancies in Sweden 1960-2010; a nationwide study of the Swedish population. *Rhinology* 2015;53:75–80. <https://doi.org/10.4193/Rhin14.070>.
- [28] Demers PA, Kogevinas M, Boffetta P, Leclerc A, Luce D, Gérin M, et al. Wood dust and sino-nasal cancer: pooled reanalysis of twelve case-control studies. *Am J Ind Med* 1995;28:151–66. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700280202>.
- [29] Carton M, Goldberg M, Luce D. [Occupational exposure to wood dust. Health effects and exposure limit values]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002;50:159–78.
- [30] Barnes L. Intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg Pathol* 1986;10:192–202. <https://doi.org/10.1097/00000478-198603000-00006>.
- [31] Brinton LA, Blot WJ, Becker JA, Winn DM, Browder JP, Farmer JC, et al. A case-control study of cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Epidemiol* 1984;119:896–906. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113812>.
- [32] Leclerc A, Martinez Cortes M, Gérin M, Luce D, Brugère J. Sinonasal cancer and wood dust exposure: results from a case-control study. *Am J Epidemiol* 1994;140:340–9. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117256>.
- [33] Kauppinen T, Vincent R, Liukkonen T, Grzebyk M, Kauppinen A, Welling I, et al. Occupational exposure to inhalable wood dust in the member states of the European Union. *Ann Occup Hyg* 2006;50:549–61. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mel013>.
- [34] Sy A, Marandas P, Hartl F. Les adénocarcinomes de l'ethmoïde, à propos d'une série de 76 patients traités à l'institut gustave Roussy de 1983 à 1999. XXXVIème Rapport de La

- Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale : Les Tumeurs Malignes Du Massif Facial et Des Cavités Naso-Sinusiennes Fontanel JP, Klossek JM EDK, Paris 2004:31–40.
- [35] Nylander L, DERNENT J. Carcinogenic effects of wood dust : review and discussion. *AM J IND MED* 1993;6:17–9.
- [36] Porez F, de Pommerol MJ, Krief P, Conso F, Stoll D, de Gabory L. Assessment of nasal fibroscopy to explore olfactory cleft. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:677–82. <https://doi.org/10.1177/0194599811410273>.
- [37] Martin J, Vayr F, Paris C, Vergez S, Krief P, Luc A, et al. Nasal fibroscopy as a routine screening procedure of sinonasal adenocarcinoma of woodworkers: French longitudinal case study. *Head Neck* 2018;40:2193–8. <https://doi.org/10.1002/hed.25315>.
- [38] Marcuccilli A, PERDRIX A, METRAS E, COSTA SALUTE C, GARY Y, SAENZ F, et al. Evaluation des symptômes et de la fonction respiratoire en relation avec les expositions aux poussières de bois dans les ateliers de menuiseries industrielle. *ARCH MAL PROF* 1998;1250–3274.
- [39] De Gabory L, Stoll D, Darrouzet V, Bébéar JP. Les adénocarcinomes de l'ethmoïde, étude rétrospective de 76 patients. 2004:41-50. XXXVIème Rapport de La Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale : Les Tumeurs Malignes Du Massif Facial et Des Cavités Naso-Sinusiennes Fontanel JP, Klossek JM EDK, Paris 2004:41–50.
- [40] Svane-Knudsen V, Jørgensen KE, Hansen O, Lindgren A, Marker P. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses: a series of 115 patients. *Rhinology* 1998;36:12–4.
- [41] Kılıç S, Samarraï R, Kılıç SS, Mikhael M, Baredes S, Eloy JA. Incidence and survival of sinonasal adenocarcinoma by site and histologic subtype. *Acta Oto-Laryngologica* 2018;138:415–21. <https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1401229>.
- [42] Jain S, Li Y, Kuan EC, Tajudeen BA, Batra PS. Prognostic Factors in Paranasal Sinus Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma: A SEER Database Analysis. *J Neurol Surg B Skull Base* 2019;80:258–63. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1669420>.
- [43] Batsakis JG, Holtz F, Sueper RH. Adenocarcinoma of nasal and paranasal cavities. *Arch Otolaryngol* 1963;77:625–33. <https://doi.org/10.1001/archotol.1963.00750010643012>.
- [44] Gamez-Araujo JJ, Ayala AG, Guillamondegui O. Mucinous adenocarcinomas of nose and paranasal sinuses. *Cancer* 1975;36:1100–5. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197509\)36:3<1100::aid-cnrcr2820360339>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197509)36:3<1100::aid-cnrcr2820360339>3.0.co;2-r).
- [45] Gorguet B, Duga I, Lamant L. [Polymorphic sweat gland adenocarcinoma of low grade of malignancy]. *Ann Pathol* 1996;16:442–4.
- [46] Heffner DK, Hyams VJ, Hauck KW, Lingeman C. Low-grade adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 1982;50:312–22. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19820715\)50:2<312::aid-cnrcr2820500225>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19820715)50:2<312::aid-cnrcr2820500225>3.0.co;2-z).
- [47] Kleinsasser O, Schroeder H-G. Adenocarcinomas of the inner nose after exposure to wood dust: Morphological findings and relationships between histopathology and clinical behavior in 79 cases. *Arch Otorhinolaryngol* 1988;245:1–15. <https://doi.org/10.1007/BF00463541>.
- [48] Leivo I. Sinonasal Adenocarcinoma: Update on Classification, Immunophenotype and Molecular Features. *Head Neck Pathol* 2016;10:68–74. <https://doi.org/10.1007/s12105-016-0694-9>.
- [49] Edge SB, American Joint Committee on Cancer, editors. *AJCC cancer staging manual*. 7. ed. New York: Springer; 2010.
- [50] Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumours*. Eighth edition. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
- [51] Bridger GP, Kwok B, Baldwin M, Williams JR, Smee RI. Craniofacial resection for paranasal sinus cancers. *Head Neck* 2000;22:772–80. <https://doi.org/10.1002/1097->

0347(200012)22:8<772::aid-hed5>3.0.co;2-c.

- [52] Camp S, Van Gerven L, Poorten VV, Nuyts S, Hermans R, Hauben E, et al. Long-term follow-up of 123 patients with adenocarcinoma of the sinonasal tract treated with endoscopic resection and postoperative radiation therapy. *Head Neck* 2016;38:294–300. <https://doi.org/10.1002/hed.23900>.
- [53] Shay A, Ganti A, Raman A, Kuhar HN, Auger SR, Eggerstedt M, et al. Survival in low-grade and high-grade sinonasal adenocarcinoma: A national cancer database analysis. *The Laryngoscope* 2020;130:E1–10. <https://doi.org/10.1002/lary.28052>.
- [54] Russel A, Nguyen DT, Vigouroux C, Gallet P, Vignaud J-M, Rumeau C, et al. Compartmentalized endoscopic resection of the olfactory cleft for nasal intestinal adenocarcinomas. *Head Neck* 2018;40:2389–98. <https://doi.org/10.1002/hed.25349>.
- [55] Bhayani MK, Yilmaz T, Sweeney A, Calzada G, Roberts DB, Levine NB, et al. Sinonasal adenocarcinoma: A 16-year experience at a single institution. *Head & Neck* 2014;36:1490–6. <https://doi.org/10.1002/hed.23485>.
- [56] Turri-Zanoni M, Battaglia P, Lambertoni A, Giovannardi M, Schreiber A, Volpi L, et al. Treatment strategies for primary early-stage sinonasal adenocarcinoma: A retrospective bi-institutional case-control study: How to Manage Sinonasal Adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2015;112:561–7. <https://doi.org/10.1002/jso.24038>.
- [57] Castillo C, Buob D, Mortuaire G, Chevalier D, Aubert S, Copin M-C, et al. Signet-ring cell adenocarcinoma of sinonasal tract: an immunohistochemical study of the mucins profile. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:961–4. [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2007\)131\[961:SCAOST\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2007)131[961:SCAOST]2.0.CO;2).
- [58] Brasnu D, Laccourreye O, Bassot V, Laccourreye L, Naudo P, Roux FX. Cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy and combined resection for ethmoid sinus adenocarcinoma reaching and/or invading the skull base. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:765–8. <https://doi.org/10.1001/archotol.1996.01890190061014>.
- [59] Liétin B, Mom T, Avan P, Llompарт X, Kemeny J-L, Chazal J, et al. [Adenocarcinomas of the ethmoid sinus: retrospective analysis of prognostic factors]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2006;123:211–20. [https://doi.org/10.1016/s0003-438x\(06\)76670-1](https://doi.org/10.1016/s0003-438x(06)76670-1).
- [60] Bogaerts S, Poorten VV, Nuyts S, Bogaert WV den, Jorissen M. Results of endoscopic resection followed by radiotherapy for primarily diagnosed adenocarcinomas of the paranasal sinuses. *Head & Neck* 2008;30:728–36. <https://doi.org/10.1002/hed.20771>.
- [61] Licitra L, Suardi S, Bossi P, Locati LD, Mariani L, Quattrone P, et al. Prediction of TP53 status for primary cisplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy in ethmoid sinus intestinal-type adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:4901–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.071>.
- [62] LoRusso P, Tapazoglou E, Kish JA, Ensley JF, Cummings G, Kelly J, et al. Chemotherapy for paranasal sinus carcinoma. A 10-year experience at Wayne State University. *Cancer* 1988;62:1–5. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19880701\)62:1<1::aid-cnrcr2820620102>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880701)62:1<1::aid-cnrcr2820620102>3.0.co;2-f).
- [63] Samant S, Robbins KT, Vang M, Wan J, Robertson J. Intra-arterial cisplatin and concomitant radiation therapy followed by surgery for advanced paranasal sinus cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:948–55. <https://doi.org/10.1001/archotol.130.8.948>.
- [64] Madison Michael L, Sorenson JM, Samant S, Robertson JH. The treatment of advanced sinonasal malignancies with pre-operative intra-arterial cisplatin and concurrent radiation. *J Neurooncol* 2005;72:67–75. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-2712-0>.
- [65] Knecht PP, Ah-See KW, vd Velden L-A, Kerrebijn J. Adenocarcinoma of the Ethmoidal Sinus Complex: Surgical Debulking and Topical Fluorouracil May Be the Optimal Treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:141.

<https://doi.org/10.1001/archotol.127.2.141>.

[66] Fernström E, Nyman J, Hammerlid E, Holmberg E, Haugen-Cange H, Petruson K, et al. Results of preoperative chemoradiotherapy for patients with advanced cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol* 2017;137:1292–300.

<https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1357081>.

[67] Waldron JN, O’Sullivan B, Warde P, Gullane P, Lui FF, Payne D, et al. Ethmoid sinus cancer: twenty-nine cases managed with primary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:361–9. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(98\)00018-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00018-2).

[68] Curran AJ, Gullane PJ, Waldron J, Irish J, Brown D, O’Sullivan B, et al. Surgical salvage after failed radiation for paranasal sinus malignancy. *Laryngoscope* 1998;108:1618–22. <https://doi.org/10.1097/00005537-199811000-00006>.

[69] Jansen EP, Keus RB, Hilgers FJ, Haas RL, Tan IB, Bartelink H. Does the combination of radiotherapy and debulking surgery favor survival in paranasal sinus carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:27–35. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)00594-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00594-0).

[70] Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer* 2001;92:3012–29. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011215\)92:12<3012::aid-cnrcr10131>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011215)92:12<3012::aid-cnrcr10131>3.0.co;2-e).

[71] Cantù G, Pizzi N, Mattavelli F, Salvatori P, Licitra L, Solero CL. [Classification of ethmoid malignancies]. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1998;18:135–42.

[72] Oker N, Verillaud B, Wassef M, Froelich S, Bresson D, Kania R, et al. Ethmoidal adenocarcinoma treated by exclusive endoscopic approach: Focus on learning curve and modification of management. *Head Neck* 2018;40:126–36. <https://doi.org/10.1002/hed.24990>.

[73] Nicolai P, Battaglia P, Bignami M, Bolzoni Villaret A, Delù G, Khrais T, et al. Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base: a 10-year experience. *Am J Rhinol* 2008;22:308–16. <https://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3170>.

[74] Claus F, Boterberg T, Ost P, Huys J, Vermeersch H, Braems S, et al. Postoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the ethmoid sinuses: treatment results for 47 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1089–94. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)02985-1](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)02985-1).

[75] Dirix P, Vanstraelen B, Jorissen M, Vander Poorten V, Nuyts S. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal cancer: improved outcome compared to conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:998–1004. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.067>.

[76] Michel J, Radulesco T, Penicaud M, Mancini J, Dessi P. Sinonasal adenocarcinoma: clinical outcomes and predictive factors. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;46:422–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.11.018>.

[77] Bastier PL, de Gabory L. Design and assessment of an anatomical diagram for sinonasal malignant tumour resection. *Rhinology* 2016;54:361–7. <https://doi.org/10.4193/Rhin15.355>.

[78] TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition | Wiley. WileyCom n.d. <https://www.wiley.com/en-gb/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579> (accessed October 15, 2020).

[79] Gallet P, Nguyen DT, Russel A, Jankowski R, Vigouroux C, Rumeau C. Intestinal and non-intestinal nasal cavity adenocarcinoma: Impact of wood dust exposure. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2018;135:383–7. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2018.08.012>.

[80] Grosjean R, Gallet P, Baumann C, Jankowski R. Transfacial versus endoscopic approach in the treatment of woodworker’s nasal adenocarcinomas. *Head Neck* 2015;37:347–56. <https://doi.org/10.1002/hed.23601>.

[81] Mortuaire G, Leroy X, Vandenhende-Szymanski C, Chevalier D, Thisse A-S.

Comparison of endoscopic and external resections for sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:4343–50.

<https://doi.org/10.1007/s00405-016-4181-4>.

[82] Ganly I, Patel SG, Singh B, Kraus DH, Bridger PG, Cantu G, et al. Complications of craniofacial resection for malignant tumors of the skull base: report of an International Collaborative Study. *Head Neck* 2005;27:445–51. <https://doi.org/10.1002/hed.20166>.

[83] Jegoux F, Ferron C, Malard O, Cariou G, Faure A, Beauvillain De Montreuil C. [Ethmoid adenocarcinoma: trans-facial approach for anterior skull base resection. a series of 80 cases]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2004;121:213–21. [https://doi.org/10.1016/s0003-438x\(04\)95511-9](https://doi.org/10.1016/s0003-438x(04)95511-9).

[84] Schreiber A, Ferrari M, Mattavelli D, Rampinelli V, Taboni S, Vural A, et al. Unilateral endoscopic resection with transnasal craniectomy for sinonasal intestinal-type adenocarcinoma: A bi-institutional case-control study on 54 patients. *Oral Oncol* 2018;87:89–96. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.10.027>.

[85] Cantù G, Bimbi G, Miceli R, Mariani L, Colombo S, Riccio S, et al. Lymph node metastases in malignant tumors of the paranasal sinuses: prognostic value and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:170–7. <https://doi.org/10.1001/archoto.2007.30>.

[86] Vergez S, Martin-Dupont N, Lepage B, De Bonnecaze G, Decotte A, Serrano E. Endoscopic vs transfacial resection of sinonasal adenocarcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146:848–53. <https://doi.org/10.1177/0194599811434903>.

[87] Franchi A, Miligi L, Palomba A, Giovannetti L, Santucci M. Sinonasal carcinomas: recent advances in molecular and phenotypic characterization and their clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;79:265–77. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.08.002>.

SERMENT D'HIPPOCRATE

“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission.

Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j’y manque.”

Objectif : Le traitement de référence de l'adénocarcinome de type intestinal (ITAC) est le traitement chirurgical avec ou sans radiothérapie adjuvante. Le but de cette étude est de comparer les résultats oncologiques en termes de survies entre la voie externe et la voie endoscopique.

Matériel et méthodes : Les patients présentant un ITAC traités par chirurgie ont été recrutés de manière rétrospective parmi 10 centres de référence appartenant au REFCOR. La survie globale, la survie spécifique, la survie sans récurrence et la survie sans récurrence locale étaient établies par des courbes de Kaplan-Meier et comparées en analyse univariée grâce au test de log-rank puis selon une méthode multivariée de Cox avec application d'un modèle de stratification pour l'analyse des marges chirurgicales de résection. Un focus a été fait sur les tumeurs avec cellules en bague à chaton.

Résultats : Au total, 452 patients ont été inclus dans notre étude : 195 patients ont été opérés par voie externe (1995-2016) versus 257 patients opérés par voie endoscopique (2004-2018). La moyenne du suivi global était de $59,2 \pm 48,7$ mois (52 mois dans le groupe ENDO ; 68,7 mois dans le groupe EXT). Il existait une différence significative entre les voies d'abord en faveur de la voie endoscopique sur la survie sans récurrence locale liée à la capacité à réaliser de meilleures marges d'exérèse en analyse univariée et multivariée (après ajustement sur l'âge, le stade T, la radiothérapie (HR=2,01 (1,2 – 3,36) - p=0,0087). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour la survie globale (p=0,24) et spécifique (p=0,53). Le taux de complications (OR=3,4 (1,79 - 6,32) p<0,001) et la durée d'hospitalisation (p<10⁻⁵) étaient significativement inférieurs dans la voie endoscopique.

Conclusion : Nos résultats ont retrouvé une équivalence thérapeutique oncologique entre les deux voies d'abord pour l'exérèse chirurgicale des ITAC avec un plus faible taux de marges positives et une plus faible morbidité en faveur de la voie endoscopique.

Discipline : Oto-Rhino-Laryngologie

Mots clefs : adénocarcinome, ITAC, endoscopie nasale, paralatéronasale, degloving, sinus, fosse nasale, poussières de bois