53E CONGRÈS SFCCF 2021

5-6 NOVEMBRE 2021

WTC - GRENOBLE

CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CARCINOLOGIE CERVICO-FACIALE

SFCCF
Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale

Carcinomes à cellules acineuses des glandes salivaires : évolution clinique, facteurs pronostiques et traitements, une étude multicentrique sur la base du REFCOR

Florian CHATELET (1), Benjamin VERILLAUD (1) et les membres du REFCOR

REFCOR

Université de Paris

(1) Service d'ORL, Hôpital Lariboisière, AP-HP , Paris

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Hôpitaux Universitaires SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

CONFLITS D'INTERET

Aucun conflit d'intérêt à déclarer concernant cette présentation

INTRODUCTION

- Le carcinome à cellules acineuses est une tumeur maligne épithéliale des glandes salivaires dont certaines cellules présentent une différenciation acineuse de type séreuse, caractérisée par la présence dans le cytoplasme de granules sécrétoires zymogènes, et pouvant aussi comprendre des cellules canalaires salivaires tumorales
- Les carcinomes à cellules acineuses représentent la 4ème histologie salivaire la plus fréquente
  - 12 % des tumeurs malignes des glandes salivaires
  - 18 % des tumeurs malignes de la parotide
- Tumeurs diagnostiquées le plus souvent à un stade précoce
- Tumeur maligne salivaire présentant l'un des pronostic les plus favorable avec une évolution lente et prolongée, mais des récidives fréquentes et un contingent de haut grade au pronostic plus sombre

INTRODUCTION

- Traitement de référence : exérèse chirurgicale
- Intérêt du curage cervical prophylactique ?
  - Tumeur de haut grade
  - Stade T3 ou T4
  - Argument histologique préopératoire en faveur d'une histologie à risque de métastases occultes
- Intérêt de la radiothérapie postopératoire ?
  - Chirurgies de rattrapage
  - Stade T3 ou T4
  - Marges d'exérèse positive
  - Invasion périnerveuse
  - Tumeurs de haut grade
- Intérêt des traitements systémiques ?

OBJECTIFS

- Décrire le profil des patients et les principales caractéristiques tumorales
- Identifier les facteurs pronostiques associés à la survie globale et à la survie sans événement
- Évaluer les différentes stratégies thérapeutiques et plus particulièrement :
  - La place du curage cervical prophylactique chez les patients classés cN0
  - L'intérêt de la radiothérapie adjuvante post-opératoire chez les patients atteints d'un carcinome à cellule acineuses de bas grade ou de grade intermédiaire

MATÉRIEL ET MÉTHODES

- Étude observationnelle sur la base de données prospectives multicentrique du REFCOR
- Critères d'inclusion :
  - Patients inclus avec un diagnostic de « néoplasme à cellules acineuses » (CIM-0 M855) entre 2009 et 04/2020 dans la base de données du REFCOR
- Critères d'exclusion :
  - Absence de données de suivi pour les études de survie
- Critères de jugement :
  - Survie globale
  - Survie sans événement (décès, récidive ou métastase)
- Analyses de survie :
  - Survies calculées par méthode de Kaplan Meier
  - Comparaison de survie par modèles de Cox et test du log-rank
  - Analyse multivariée incluant les variables avec p<0,2 en analyse multivariée, et utilisant une méthode itérative pas à pas descendante

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Intérêt du curage cervical prophylactique ?

- Critères d'inclusion :
  - Patients diagnostiqués avec un carcinome à cellules acineuses inclus dans la base de données du REFCOR, opérés, classés cN0
- Critères d'exclusion : Tumeur des glandes salivaires accessoires
- Critère de jugement : survie sans événement, comparaisons de survie selon la méthode de Cox avec un test du log-rank
- Analyse par score de propension
  - Méthode d'appariement sur score de propension
  - Score estimé par régression logistique multivariée estimant la probabilité de recevoir le traitement en fonction des variables observées et connues
  - Variables utilisées : âge, sexe, stade T, grade histologique
  - Appariement sans replacement par méthode du plus proche voisin, dans un ordre aléatoire, avec un *caliper* fixé à 0,2 sd
  - Groupes considérés comme comparable en cas de différence de moyenne standardisée $\leq$ 0,1
  - Gestion des données manquantes par imputation multiple par équations chainées (*predictive mean matching*)
  - Comparaison de survie prenant en compte le caractère apparié par variance robuste

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Intérêt de la radiothérapie adjuvante dans les tumeurs de bas/moyen grade

- Critères d'inclusion :
  - Patients diagnostiqués avec un carcinome à cellules acineuses inclus dans la base de données du REFCOR
  - Opérés
  - Disposant d'un suivi ≥ 6 mois
- Critères de jugement : survie sans événement
- Survies calculées par méthode de Kaplan Meier
  - Comparaisons de survie selon la méthode de Cox et tests du log-rank
- Appariement sur score de propension
  - Score de propension basé sur l'âge le sexe, le stade TNM, le statut des marges chirurgicales, le grade histologique et la réalisation d'un curage cervical
  - Imputation multiple pour la gestion des données manquantes
- Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec R v4.0.1 et R Studio

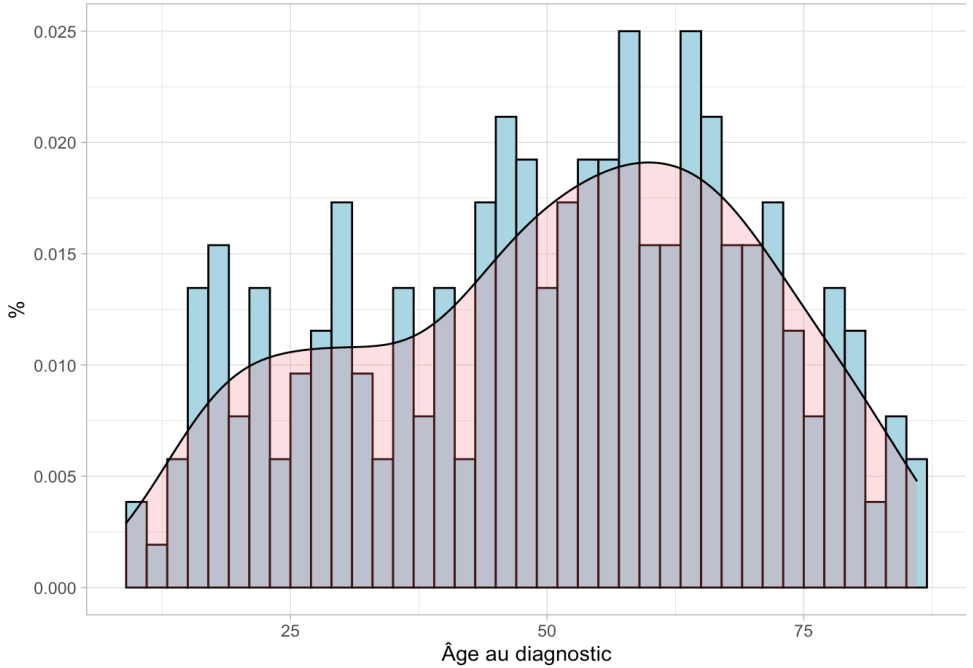
RÉSULTATS

- 286 patients avec un carcinome à cellules acineuses, provenant de 32 centres d'inclusion
- Données de suivi pour 62% des patients (176 patients)
- Suivi médian de 43,5 mois (1-491)
- Grade histologique connu chez 49% des patients, dont 113 patients avec données de survie (64%)

RÉSULTATS

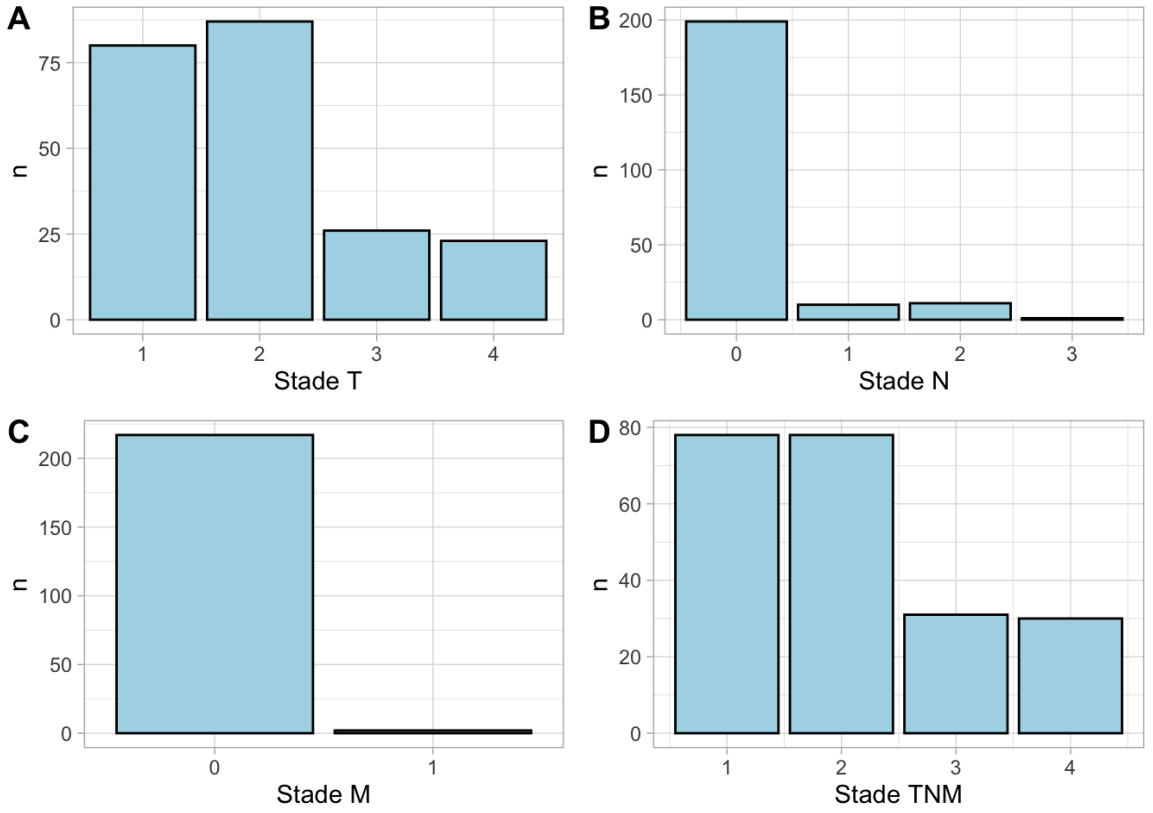
- Age médian au diagnostic de 53,5 ans [9-86]
- 65% de femmes (sex-ratio 1,8:1)
- 88% de localisation parotidienne, 2% de localisation submandibulaire, 7% de tumeurs des glandes salivaires accessoires
- IMC = 25,7 +/- 5,2 kg/m^2
- 23% fumeurs ou sevrés
- 12% de consommation

régulière d'alcool



RÉSULTATS

- 72% des patients diagnostiqués à un stade localisé (stade 1 ou 2)
- 78% de bas grade, 6% de grade intermédiaire, 16% de haut grade
- 93% des patients traités par chirurgie
- Curage cervical chez 40,5% des patients opérés
- 37,5% de patients traités par radiothérapie
- 4% de patients traités par chimiothérapie

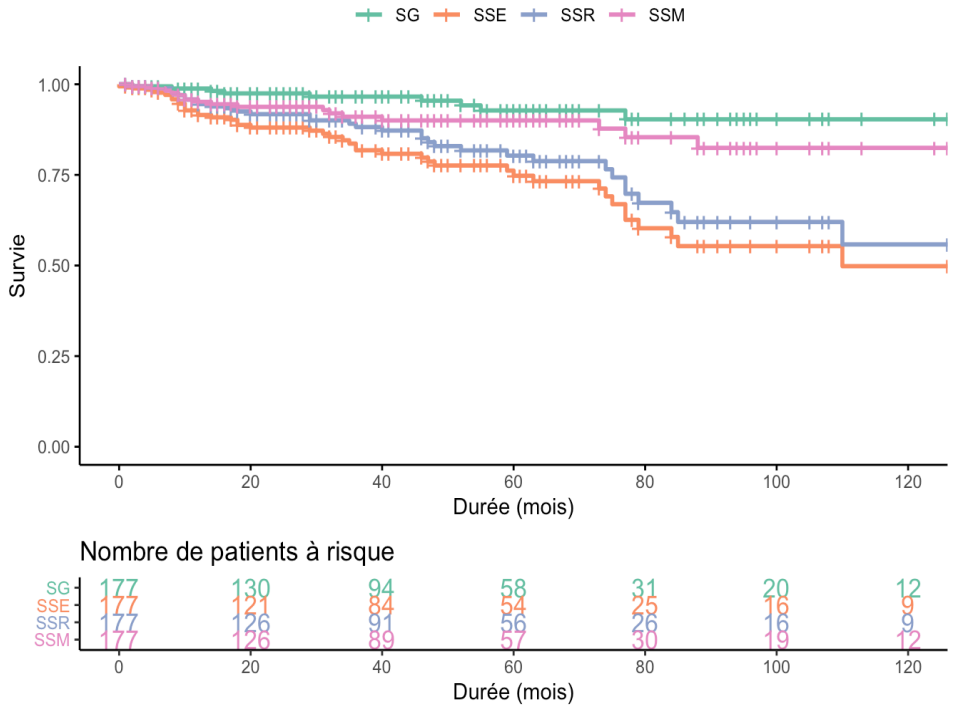


RÉSULTATS

- Les patients ayant eu un curage cervical étaient cN0 dans 86% des cas
- Facteurs associés à un envahissement ganglionnaire :
  - Stade T (T3-T4)
  - Grade histologique (haut grade ou grade intermédiaire)
- 17% des patients pN+ étaient classés cN0
- 5% des patients ayant eu un curage cervical prophylactique avaient des métastases occultes (3% des patients ayant eu un curage cervical)

RÉSULTATS

- Survie globale de 92,8% à 5 ans (IC95%=[88%-98%])
- Survie globale de 90,4 % à 10 ans (IC95%=[84%-97%])
- Survie sans événement de 75,7% à 5 ans (IC95%=[68%-84%])
- Survie sans événement de 51,6% à 10 ans (IC95%=[39%-69%])
  - 29 récidives locorégionales (16%) après une durée médiane de 46 mois
  - 14 métastases à distance (8%) après une durée médiane de 24,5 mois
  - 10 décès (6%) après une durée médiane de 37,5 mois



RÉSULTATS

Analyse univariée

- Facteurs associés à la survie sans événement :
  - Age
  - Sexe
  - IMC
  - Stade T
  - Stade N
  - Stade tumoral
  - Grade histologique
  - Marges d'exérèse chirurgicale
- Facteurs associés à la survie globale
  - Stade de Karnofsky
  - Stade T
  - Stade N
  - Grade histologique

RÉSULTATS

Analyse multivariée

- Facteurs associés à la survie sans événement :
  - **Age**
  - **Sexe**
  - IMC
  - **Stade T**
  - **Stade N**
  - Stade tumoral
  - **Grade histologique**
  - Marges d'exérèse chirurgicale
- Facteurs associés à la survie globale
  - Stade de Karnofsky
  - Stade T
  - **Stade N**
  - Grade histologique

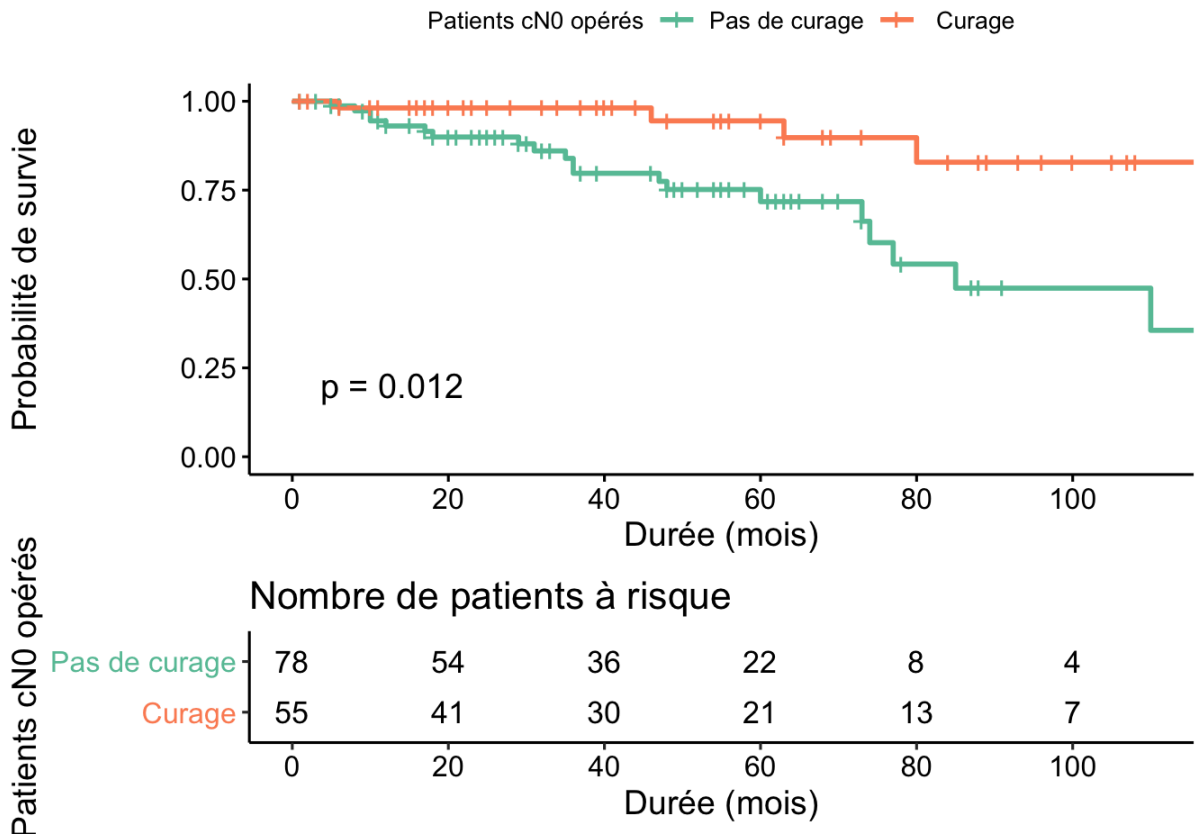
RÉSULTATS

Curage prophylactique

Survie brute

- 133 patients inclus, dont 55 avaient eu un curage cervical prophylactique
- Données brutes de survie en faveur du curage prophylactique :

  HR = 0,303, IC95%=[0,113-0,815], p=0,01

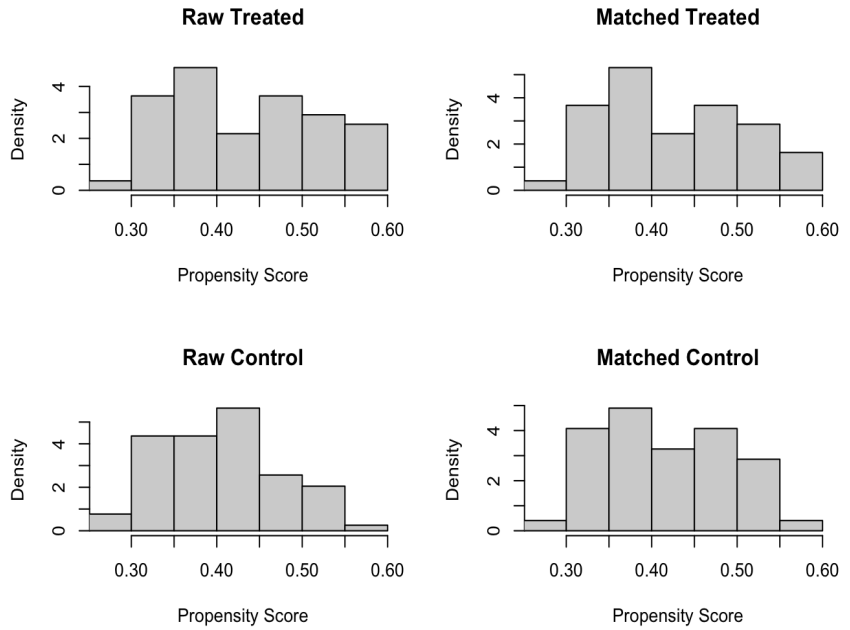


RÉSULTATS

Caractéristiques	Chirurgie	Chirurgie + curage	p-value
	n = 78	n = 55	
Âge (années) - No (%)			0,75
<40	23 (29,5%)	19 (34,5%)	
40-60	28 (35,9%)	20 (36,4%)	
≥60	27 (34,6%)	16 (29,1%)	
Sexe - No (%)			0,93
Femmes	50 (64,1%)	34 (61,8%)	
Hommes	28 (35,9%)	21 (38,2%)	
Site tumoral - No (%)			0,16
Parotide	74 (94,9%)	53 (96,4%)	
Glande sub-mandibulaire	1 (1,3%)	1 (1,8%)	
Glandes salivaires majeures non spécifiées	3 (3,9%)	1 (1,8%)	
Stade T - No (%)			0,97
T1	29 (37,2%)	19 (34,5%)	
T2	36 (46,2%)	25 (45,5%)	
T3	8 (10,3%)	7 (12,7%)	
T4	5 (6,4%)	4 (7,3%)	
Grade tumoral - No (%)			0,5
Bas grade	46 (59%)	27 (49,1%)	
Grade intermédiaire	2 (2,6%)	1 (1,8%)	
Haut grade	6 (7,7%)	3 (5,5%)	
Grade inconnu	24 (30,8%)	24 (43,6%)	

RÉSULTATS

Caractéristiques	Chirurgie N = 49	Chirurgie + curage n = 49	DMS
Age (années) - No (%)			0,089
<40	14 (28,6%)	16 (32,7%)	
40-60	19 (38,8%)	18 (36,7%)	
≥60	16 (32,7%)	15 (30,6%)	
Sexe - No (%)			0,084
Femmes	29 (59,2%)	31 (63,3%)	
Hommes	20 (40,8%)	18 (36,7%)	
Site tumoral - No (%)			0,207
Parotide	45 (91,8%)	47 (95,9%)	
Glande sub-mandibulaire	1 (2%)	1 (2%)	
Glande salivaire majeure non spécifiée	3 (6,1%)	1 (2%)	
Stade T - No (%)			0,069
T1	19 (38,8%)	18 (36,7%)	
T2	22 (44,9%)	22 (44,9%)	
T3	5 (10,2%)	6 (12,2%)	
T4	3 (6,1%)	3 (6,1%)	
Grade tumoral - No (%)			0,095
Bas grade	26 (53,1%)	27 (55,1%)	
Grade intermédiaire	1 (2%)	1 (2%)	
Haut grade	3 (6,1%)	2 (4,1%)	
Grade inconnu	19 (38,8%)	19 (38,8%)	



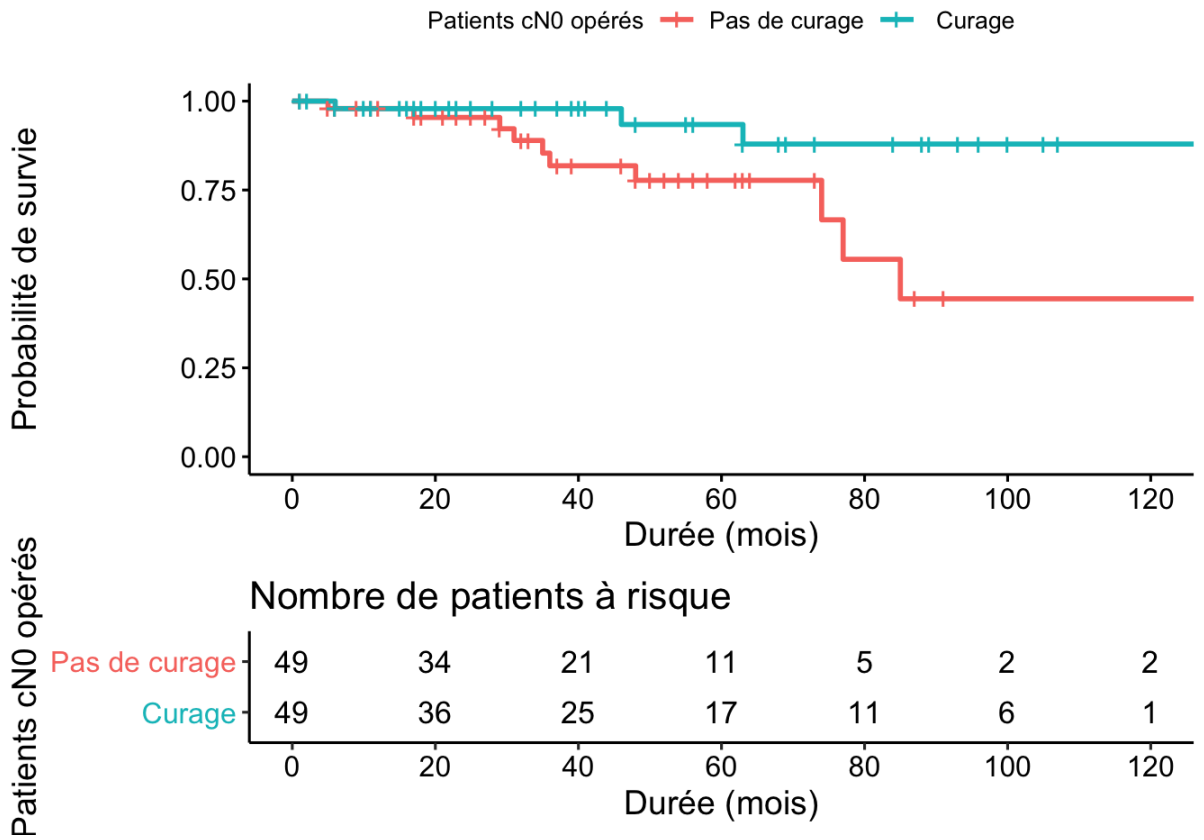
RÉSULTATS

Curage prophylactique

Survies appariées

- Survie sans événement avec HR = 0,34

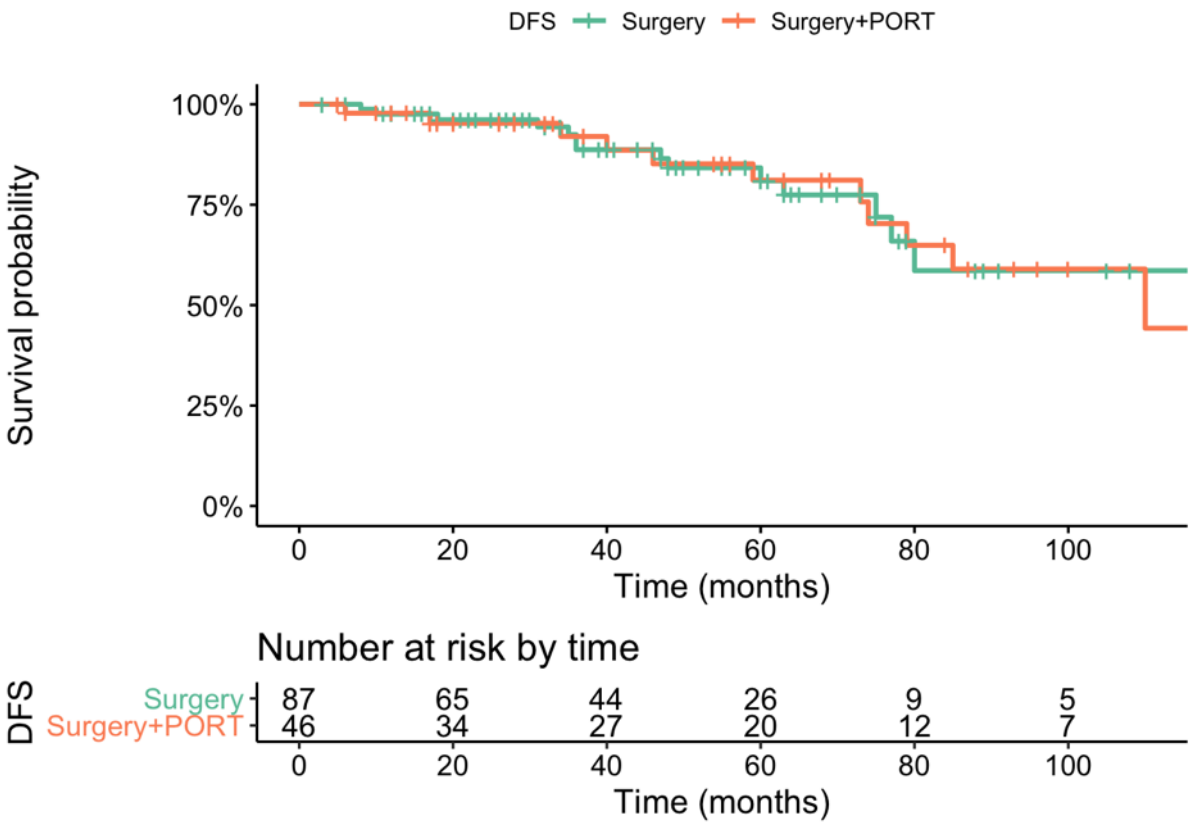
IC95%=[0,09-1,23], p=0,1



RÉSULTATS

Radiothérapie - Survie brute

- 133 patients inclus dans l'analyse, dont 46 avec radiothérapie adjuvante (35%)
- Données brutes de survie non en faveur de l'irradiation complémentaire : HR = 0,99 ; IC95% [0.46-2.17], p=1



RÉSULTATS

Radiothérapie – Caractéristiques initiales

Caractéristiques	Chirurgie	Chirurgie + Radiothérapie	p-value
	n = 87	n = 46	
Age (années) - No (%)			0,4
<60	57 (66%)	31 (68%)	
60-80	28 (32%)	12 (26%)	
≥80	2 (2%)	3 (7%)	
Sexe - No (%)			0,3
Femmes	59 (68%)	26 (56.5%)	
Hommes	28 (32%)	20 (43.5%)	
Site tumoral - No (%)			0,9
Parotide	79 (91%)	42 (91%)	
Autres glandes salivaires majeures	3 (3%)	1 (2%)	
Glandes salivaires accessoires	4 (6%)	3 (7%)	
Stade T - No (%)			<0,001*
T1-T2	80 (92%)	24 (52%)	
T3-T4	5 (6%)	19 (41%)	
Tx	2 (2%)	3 (7%)	
Stade N - No (%)			0,7
N0	83 (95%)	41 (89%)	
N1-N2	2 (2%)	2 (4%)	
Nx	2 (2%)	3 (7%)	

Caractéristiques	Chirurgie	Chirurgie + Radiothérapie	p-value
	n = 87	n = 46	
Grade tumoral - No (%)			0,001*
Bas grade	61 (70%)	18 (39%)	
Grade intermédiaire	2 (2%)	3 (7%)	
Grade inconnu	24 (28%)	25 (54%)	
Curage cervical - No (%)			0,001*
Non	61 (70%)	18 (39%)	
Oui	26 (30%)	28 (61%)	
Statut des marges chirurgicales - No (%)			0,14
Sain	69 (79%)	29 (63%)	
Douteux	8 (9%)	5 (11%)	
Tumoral	5 (6%)	5 (11%)	
Inconnu	5 (6%)	7 (15%)	

RÉSULTATS

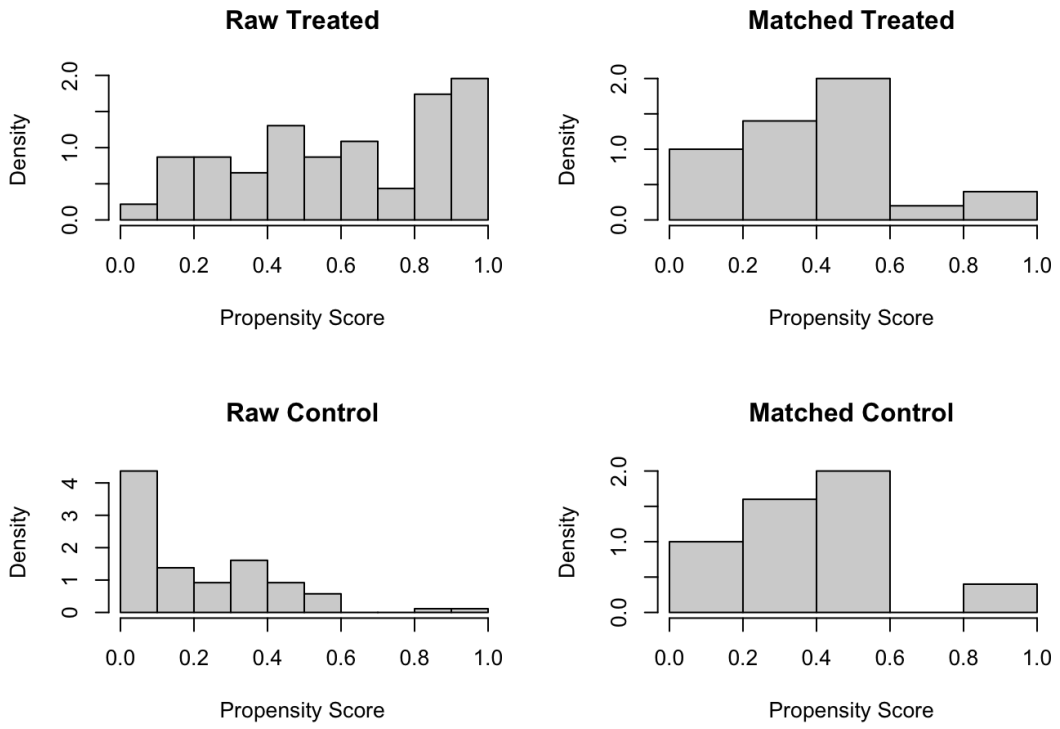
Radiothérapie – Caractéristiques initiales

Caractéristiques	Chirurgie	Chirurgie + Radiothérapie	p-value
	n = 87	n = 46	
Age (années) - No (%)			0,4
<60	57 (66%)	31 (68%)	
60-80	28 (32%)	12 (26%)	
≥80	2 (2%)	3 (7%)	
Sexe - No (%)			0,3
Femmes	59 (68%)	26 (56.5%)	
Hommes	28 (32%)	20 (43.5%)	
Site tumoral - No (%)			0,9
Parotide	79 (91%)	42 (91%)	
Autres glandes salivaires majeures	3 (3%)	1 (2%)	
Glandes salivaires accessoires	4 (6%)	3 (7%)	
Stade T - No (%)			<0,001*
T1-T2	80 (92%)	24 (52%)	
T3-T4	5 (6%)	19 (41%)	
Tx	2 (2%)	3 (7%)	
Stade N - No (%)			0,7
N0	83 (95%)	41 (89%)	
N1-N2	2 (2%)	2 (4%)	
Nx	2 (2%)	3 (7%)	

Caractéristiques	Chirurgie	Chirurgie + Radiothérapie	p-value
	n = 87	n = 46	
Grade tumoral - No (%)			0,001*
Bas grade	61 (70%)	18 (39%)	
Grade intermédiaire	2 (2%)	3 (7%)	
Grade inconnu	24 (28%)	25 (54%)	
Curage cervical - No (%)			0,001*
Non	61 (70%)	18 (39%)	
Oui	26 (30%)	28 (61%)	
Statut des marges chirurgicales - No (%)			0,14
Sain	69 (79%)	29 (63%)	
Douteux	8 (9%)	5 (11%)	
Tumoral	5 (6%)	5 (11%)	
Inconnu	5 (6%)	7 (15%)	

RÉSULTATS

Radiothérapie - Appariement



Caractéristiques	Chirurgie n = 25	Chirurgie + RT n = 25	DMS
Âge (années) - No (%)			0.091
<60	19 (76%)	18 (72%)	
60-80	6 (24%)	7 (28%)	
>80	0 (0%)	0 (0%)	
Sexe - No (%)			0
Femmes	18 (72%)	18 (72%)	
Hommes	7 (28%)	7 (28%)	
Stade T - No (%)			0
T1-T2	21 (84%)	21 (84%)	
T3-T4	4 (16%)	4 (16%)	
Stade N - No (%)			0
N0	25 (100%)	25 (100%)	
N1-N2	0 (0%)	0 (0%)	
Grade tumoral - No (%)			0.082
Bas grade	12 (48%)	13 (52%)	
Grade intermédiaire	1 (4%)	1 (4%)	
Grade inconnu	12 (48%)	11 (44%)	
Statut des marges - No (%)			0.097
Saines	19 (76%)	18 (72%)	
Douteuses	1 (4%)	1 (4%)	
Tumorales	5 (20%)	6 (24%)	
Curage cervical - No (%)			0.08
Non	12 (48%)	11 (44%)	
Oui	13 (52%)	14 (56%)	

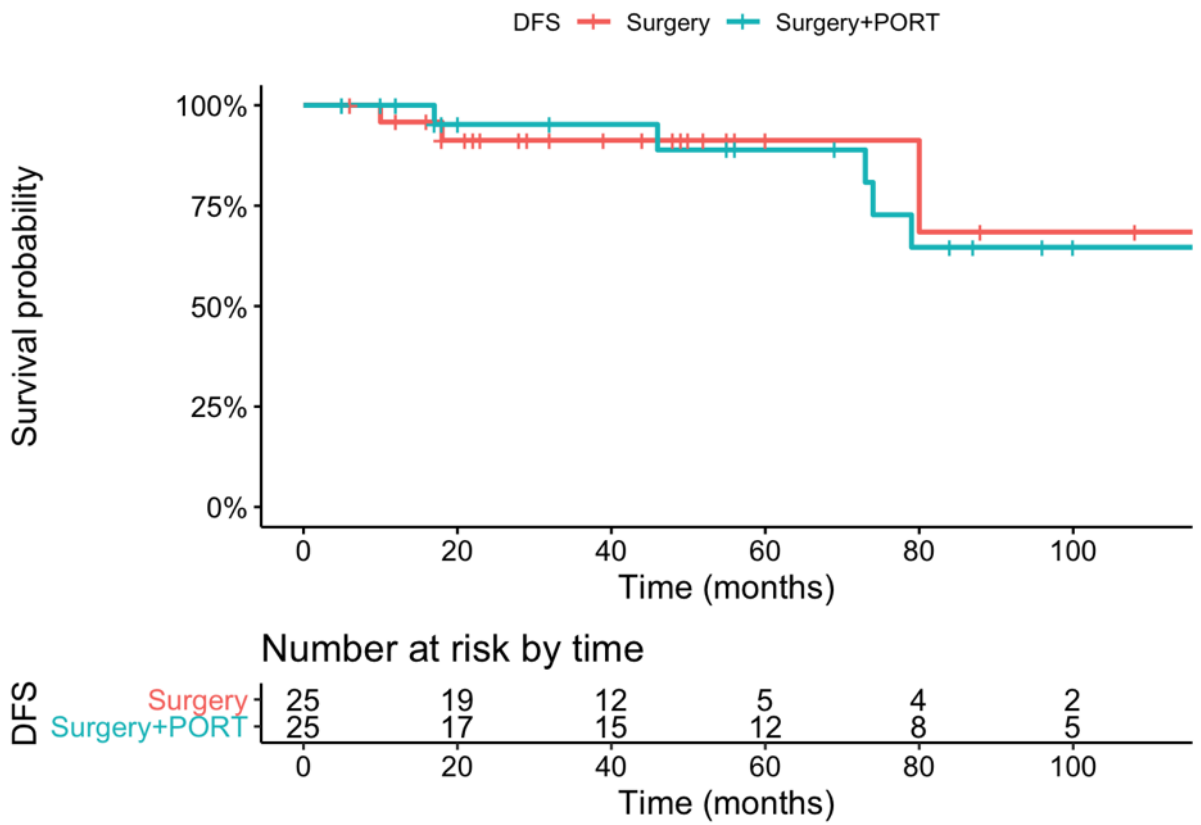
RÉSULTATS

Radiothérapie

Survies appariées

- Survie sans événement avec HR = 0,34

IC95%=[0.27-3.62], p=1



DISCUSSION

- Caractéristiques similaires à celles retrouvées dans la littérature :
  - Prédominance féminine
  - Âge moyen, pic entre 45 et 75 ans
- Survie globale bonne : 87-93% à 5 ans, 80-91% à 10 ans
- Survie sans événement qui décroit significativement après 5 ans : 76% à 5 ans, 52% à 10 ans dans notre étude
- Facteurs pronostiques associés à une diminution de la survie sans événement en analyse multivariée : sexe masculin, âge > 60 ans, stade T3–T4, stade N+, haut grade

DISCUSSION

Place du curage cervical prophylactique

- Envahissement ganglionnaire dans 6-12% des cas au diagnostic
- 15-29% des métastases sont occultes
- 3-5% de métastases occultes
- Etudes rétrospectives retrouvent le curage associé à une survie plus mauvaise ou identique
- Pas de différence significative de survie sans événement mais une tendance à l'amélioration
- Intérêt de sélectionner les patients bénéficiant d'un curage prophylactique ?
- Facteurs associés à l'envahissement ganglionnaire : stade T3–T4, tumeur de haut/intermédiaire grade

Scherl et al. 2018
Xiao et al. 2016

Grasl et al. 2019

DISCUSSION

Place de la radiothérapie adjuvante

- 40% des patients atteints d'un carcinome à cellules acineuses reçoivent une radiothérapie adjuvante
- Etudes rétrospectives retrouvent une aggravation ou absence d'effet sur la survie
- Pas d'amélioration de la survie sans événement chez les patients traités par radiothérapie adjuvante, dans une sous population de patients atteints de tumeur de bas ou moyen grade, sans envahissement ganglionnaire
- Impossibilité de conclure sur les patients les plus graves (tous traités par radiothérapie)

Ferrel et al. 2019
Andreoli et al. 2012

LIMITES

- Étude rétrospective
- Fiabilité des données ?
- Données manquantes
- Absence de relecture pathologique
- Limites de l'appariement par score de propension
- Nombre de patients trop faible pour des analyses en sous-groupe

CONCLUSION

- Avec un suivi médian de 43,5 mois, la SG était de 93% à 5 ans et 90% à 10 ans. La SSE était de 76% à 5 ans et 52% à 10 ans
- En analyse multivariée, les facteurs associés à la SSE étaient l'âge, le sexe, le stade T, le stade N, le grade histologique ; le seul facteur associé à la SG était le stade N
- Les facteurs associés à l'envahissement ganglionnaire étaient les stades T3-T4 et le grade intermédiaire ou haut
- Le curage cervical prophylactique était associé à une tendance à une meilleure SSE (HR 0,34, IC95%[0,09-1,23], p=0,1)
- La radiothérapie adjuvante n'apportait pas de bénéfice de SSE dans les tumeurs de bas grade ou de grade intermédiaire (SSE : HR=1, IC95% [0.27-3.62], p=1)

53E CONGRÈS SFCCF 2021

CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CARCINOLOGIE CERVICO-FACIALE

SFCCF
Société Française de
Carcinologie Cervico-Faciale

CONTACT :

chatelet.florian@gmail.com

06 33 26 13 02