

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1598

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Gabrielle GABARROU

le 30 Septembre 2020

IMPACT PRONOSTIQUE DU REARRANGEMENT DU GENE MAML2
DANS LES CARCINOMES MUCO-EPIDERMOIDES DE GRADE
INTERMEDIAIRE DE LA TETE ET DU COU (FISH) ET EVALUATION
DES METHODES DE GRADING HISTOLOGIQUE

Directrice de thèse : Madame le Professeur Emmanuelle URO-COSTE

JURY

Monsieur le Professeur Pierre BROUSSET	Président
Madame le Professeur Emmanuelle URO-COSTE	Assesseur
Madame le Professeur Monique COURTADE SAIDI	Assesseur
Monsieur le Professeur Sébastien VERGEZ	Assesseur
Madame le Docteur Anouchka MODESTO	Suppléant
Monsieur le Professeur Pascal ROGER	Membre invité



FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. JZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVALD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Falemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PÂYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEONON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies Infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRACON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAVALD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique et des brûlés
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignació	Chirurgie Plastique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme DÜLY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie		
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire		
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique		
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	P.U. Médecine générale	
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prév.	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique		
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. BOYER Pierre	
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. STILLMUNKES André	
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. OTAL Philippe	Radiologie		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme ÜRO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDQUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospil
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOUCAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr BOUSSIER Nathalie

REMERCIEMENTS

Au Président du jury,

Monsieur le Professeur Pierre BROUSSET

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Anatomie et cytologie pathologique

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie pour la formation dont j'ai bénéficié dans votre service tout au long de mon internat. Je tiens à vous remercier pour votre enseignement et votre bienveillance ainsi que pour la confiance que vous m'avez accordée. Veuillez trouver en ce travail l'expression de ma profonde gratitude.

A ma directrice de thèse,

Madame le Professeur Emmanuelle URO-COSTE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Anatomie et cytologie pathologique

Vous m'avez fait l'honneur de me proposer ce travail de thèse et de m'encadrer. Je vous remercie pour votre confiance et espère avoir été à la hauteur. Je vous remercie pour votre pédagogie, votre accessibilité et votre gentillesse. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous tout au long de mon internat. Soyez assurée de mon profond respect.

A Madame le Professeur Monique COURTADE SAIDI

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Histologie-Cytologie-Embryologie

Vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury et d'y apporter votre expertise cytologique et histologique dans le domaine des glandes salivaires, je vous en remercie. Je vous remercie également pour l'enseignement dont j'ai bénéficié en cytopathologie tout au long de mon internat. Soyez assurée de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Sébastien VERGEZ

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chirurgie ORL

Vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury et d'y apporter votre expertise clinique et chirurgicale, je vous en remercie. Soyez assuré de mon profond respect.

A Madame le Docteur Anouchka MODESTO

Praticien Spécialiste des Centre de Lutte Contre le Cancer

Onco-radiothérapeute

Vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury et d'y apporter votre expertise clinique. Je tiens à vous remercier pour l'aide que vous m'avez apporté dans la réalisation de cette thèse. Veuillez recevoir mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Pascal ROGER

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Anatomie et cytologie pathologique

Je suis heureuse et honorée que vous ayez accepté de siéger à ce jury. Je tiens à vous remercier pour votre accueil et votre enseignement pendant mon stage en inter-CHU à Nîmes. C'est un réel honneur et plaisir de pouvoir travailler à vos côtés et dans votre service. Soyez assuré de mon profond respect.

Pour leur contribution et leur aide précieuse dans la réalisation de ce travail, je remercie :

Evelyne, Gabrielle et Stéphanie : un grand merci pour la réalisation de toutes les manip d'analyse FISH de cette étude, merci pour votre gentillesse, votre accessibilité et votre réactivité, ce fut un plaisir de travailler avec vous. Francois Xavier Frenois, merci pour l'accès au scanner de lames (analyses FISH et lames histologiques) et au logiciel Case Viewer.

Thomas Filleron, Bastien Cabarrou, et Yasmine Debbagh Boutarbouch : un grand merci pour avoir accepté de réaliser les analyses statistiques de cette étude. Merci Bastien pour ta disponibilité, ta gentillesse et tes conseils.

A mes proches,

A ma grand-mère Huguette.

A mes chers parents, Claude et Christian, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. C'est grâce à vous si j'ai pu réussir, m'épanouir et être heureuse. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis.

A mon frère et mes sœurs : Franck, Claire, Marion, Agathe et Amandine ainsi qu'à toutes mes nièces chéries : Clémence, Julie, Alice, Amélie, Loise, Océane, Capucine et Pauline. Un grand merci pour le bonheur, la joie de vivre et le soutien inconditionnel que vous m'apportez.

À Iskander, pour le bonheur de partager ta vie. Tu m'apportes tellement d'amour et de soutien. Ton humour et tes imitations me surprendront toujours. Merci pour ta douceur et ta gentillesse. Il me tarde de commencer notre nouvelle vie. Un grand grand merci pour ton aide plus que précieuse lors de la réalisation de cette thèse.

A mes tantes et oncles et à mes cousins.

A mes beaux-frères : Renaud, Jonathan, Mathieu et Clément.

A Catherine, Ali, Sarah et Loup, merci de m'avoir accueilli chez vous comme l'un des vôtres.

A mes amis d'enfance et de toujours : A Mathilde, quelle chance d'avoir croisé ta route si jeune et d'avoir grandi à tes côtés. C'est toujours avec la même joie et la même complicité que l'on se retrouve. Un grand merci pour tout ça. A Léa, mon amie de toujours, merci pour tout ce qu'on a vécu ensemble, pour ta joie de vivre et ton soutien inconditionnel. A Claire, ma chère amie depuis la spé math, tu as toujours été là. J'ai toujours été impressionnée par ta capacité de travail. Spéciale dédicace pour ta précieuse aide pendant mes années d'externat (merci pour tes cours qui m'ont bien aidée dans les moments difficiles que sont les révisions +++). A Mélanie, Margaux et Diane qui me manquent.

Je remercie mes collègues et amis du service d'Anapath de l'IUC :

A mes anciens co-internes devenus chefs : Laure, Anne-Charlotte, Aurore, Sarah, Claire I, Camille F, Julie, Gwendoline, Charlotte S, Claire R, Alix, Cécile, Sébastien et Quentin, un grand merci pour ces années passées à vos côtés, pour votre bonne humeur, votre soutien sans faille et vos précieux conseils. J'ai passé un super internat grâce à vous. Vous allez me manquer !!

Spéciale dédicace à Charlotte, Claire R, Alix, Sébastien, Aurore et Claire I pour leur soutien lors de la réalisation de cette thèse.

Une pensée pour Romain, Maxime et Thibault.

A mes co-internes :

Spéciale dédicace à mes co-internes de promo, Lisa (la douceur) et Justine (la joie de vivre), parce que nous nous sommes toujours soutenues et avons évolué ensemble tout au long de cet internat.

A Margot (la fonceuse, j'ai toujours été impressionnée par ton dynamisme), Anna (notre super organisatrice et référente, on a toujours pu compter sur toi), Guillaume (la spontanéité, et puis surtout : Perpignan en force !, tu as toujours des anecdotes à nous raconter, avec toi on ne s'ennuie pas !), Pauline (la sérénité), Anne-Cécile (notre deuxième super organisatrice et mon ancienne externe des urgences de Ranguel, merci pour ta compréhension et ton soutien durant ces années d'internat), Vincent et Marine (le calme et la gentillesse), Jessie et Pierre (les nouveaux, je vous souhaite un bon internat!) et à Charlotte C (notre super co-interne venue du Nord-Est

pour faire partie de la team pendant ces 6 derniers mois d'internat). Merci pour ces belles années à vos côtés, vous allez tous me manquer !!

A l'ensemble des médecins, un grand merci pour la qualité de votre enseignement au cours de mon internat : Anne, Eliane, Janick, Dominique, Béatrice, Céline, Véronique, Emilie, Laurence, Nada, Solène, Jacqueline, Philippe, Sophie, Audrey, Magali, Raphaëlle, Camille L, Marie, Charlotte D. Ce fut un plaisir de travailler avec vous. Une pensée pour Florence B.

A toute l'équipe d'anatomie et cytologie pathologie de l'IUCT :

Merci aux techniciens, aux ingénieurs, aux ARC, aux cadres et aux secrétaires, la liste est trop longue pour tous vous citer, merci pour votre gentillesse et votre disponibilité. Spéciale dédicace à l'ensemble des techniciens et en particulier à ceux avec qui j'ai passé beaucoup de temps notamment en macro (Virginie, les 2 Chantal :), Anais, Sophie, Jessica, Marjorie, Marie, les 2 Thomas ;), Andrea, Manon, Maria, Marion, Corentin, Pierre-Jean, Novela ; Sylvie, Séverine, Brigitte, Anne, Mireille, Charley, Julian, Julien, Erik, Emmanuelle, Nathalie, Mickael...) merci pour votre agréable compagnie et votre aide précieuse, vous allez me manquer !!

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	3
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	4
INTRODUCTION.....	7
OBJECTIF DE L'ETUDE.....	15
MATERIELS ET METHODES.....	16
1. Type d'étude.....	16
2. Population d'étude	16
3. Généralités sur le réseau REFCOR.....	16
4. Recueil des données clinico-histopathologiques	17
4.1. Base de données REFCOR.....	17
5. Détermination du statut du gène MAML2.....	18
5.1. Hybridation In situ en Fluorescence (FISH).....	18
5.1.1. Généralités.....	18
5.1.2. Mode opératoire.....	18
5.1.3. Sondes et Kit utilisés.....	19
5.2. Détection du réarrangement du gène MAML2.....	20
6. Détermination du grade histologique.....	22
7. Statistiques.....	26
RESULTATS.....	27
1. STATUT MAML2.....	27
1.1 Analyse descriptive.....	27
1.1.1. Flow chart de l'étude.....	27
1.1.2. Données cliniques et thérapeutiques.....	28
1.1.3. Données anatomopathologiques.....	30
1.1.4. Résultats de l'analyse FISH.....	32
1.1.5. Données de suivi.....	32
1.2. Analyse comparative.....	33
1.2.1. Données cliniques et thérapeutiques initiales.....	33
1.2.2. Données anatomopathologiques.....	35
1.3. Analyse de survie.....	37
1.3.1. Survie sans événement.....	37
1.3.2. Survie globale.....	40

2. GRADE HISTOLOGIQUE.....	41
2.1. Analyse descriptive.....	41
2.2. Analyse de survie.....	43
2.3. Analyse du sous-groupe « sans les glandes sub-mandibulaires » (N = 35)	46
DISCUSSION.....	51
1. Statut MAML2.....	51
2. Grade histologique.....	53
3. Facteurs de risques corrélés à la survie sans événement.....	55
4. Limites.....	56
5. Conclusion.....	56
BIBLIOGRAPHIE.....	58
ANNEXES :.....	63
Annexe 1 : Quelques rappels anatomiques et histologiques.....	63
Annexe 2 : Indice de Karnofsky (47).....	65
Annexe 3 : Classifications TNM et Stade.....	65
Annexe 4 : Tableaux récapitulatifs de l'ensemble des données pour chaque cas de l'étude.....	68
Annexe 5 : Exemples de 2 cas dont le grade diffère selon les scores utilisés (figures 24 et 25).....	71

ABREVIATIONS

ADN : Acide DesoxyriboNucléique

AFIP : Armed Forces Institut of Pathology

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique

ARN : Acide RiboNucléique

CDKN2A : Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A

CGH : Comparative Genomic Hybridization

CREB : C-AMP Response Element Binding Protein

CRTC1/3 : CREB Regulated Transcriptional Coactivator 1/3

DAPI : 4',6-DiAmidino-2-PhénylIndole

FISH : Fluorescent In situ Hybridization

FITC : Fluorescein IsoThioCyanate

GS : Glandes Salivaires

HPF : High-Power Field

IMRT : Intensity-Modulated RadioTherapy

INCa : Institut National du Cancer

MAML2 : Materalind-like 2

MECT1: MucoEpidermoid Carcinoma Translocated 1

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

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

TNM : Tumor, Nodes, Metastasis

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Index des tableaux

Tableau 1: 20 sous types histologiques des tumeurs épithéliales malignes des glandes salivaires (2).....	7
Tableau 2: Systèmes de score de l'AFIP et de Brandwein (14,15).....	11
Tableau 3: Score de l'OMS 2017.....	22
Tableau 4: Caractéristiques cliniques et thérapeutiques initiales de la cohorte (1/2).	29
Tableau 5: Caractéristiques cliniques et thérapeutiques initiales de la cohorte (2/2).	30
Tableau 6: Caractéristiques histologiques tumorales après analyse des morphologique des échantillons tumoraux.....	31
Tableau 7: Résultats du grading histologique des tumeurs selon les 3 méthodes : AFIP, Brandwein et OMS 2017.....	31
Tableau 8: Analyse comparative des données cliniques et thérapeutiques en fonction du statut MAML2 (1/2).....	33
Tableau 9: Analyse comparative des données cliniques et thérapeutiques en fonction du statut MAML2 (2/2).....	34
Tableau 10: Analyse comparative des données histopathologiques des tumeurs selon le statut MAML2.....	35
Tableau 11: Analyse comparative des scores de l'AFIP, de Brandwein et de l'OMS 2017 selon le statut MAML2.....	36
Tableau 12: Survie sans événement : analyse univariable.....	38
Tableau 13: Caractéristiques des patients ayant présenté un événement (1/2).....	39
Tableau 14: Caractéristiques des patients ayant présenté un événement (2/2).....	39
Tableau 15: Événement versus grade.....	42
Tableau 16: Survie sans événement selon le grade : analyse univariable.....	43
Tableau 17: Événement versus grade (sous-groupe "sans les glandes sub-mandibulaires" (N = 35)).....	48
Tableau 18: Indice de Karnofsky.....	65
Tableau 19: Classification T des tumeurs des glandes salivaires principales selon l'AJCC 2017 (48).....	65

Tableau 20: Classification T des tumeurs de la cavité buccale selon l'AJCC 2017 (48,49).....	65
Tableau 21: Classification T des tumeurs de l'oropharynx p16 négatives selon l'AJCC 2017 (48).....	66
Tableau 22: Classification T des tumeurs des fosses nasales/sinus ethmoïde selon l'AJCC 2017 (48).....	66
Tableau 23: Classification T des tumeurs du sinus maxillaire selon l'AJCC 2017 (48).	67
Tableau 24: Classifications N des ganglions cervicaux des tumeurs de la tête et du cou selon l'AJCC 2017 (48,49).....	67
Tableau 25: Classification par stade de la maladie commune pour les tumeurs des glandes salivaires principales et de la cavité buccale, de l'oropharynx p16 négatives et des fosses nasales et sinus (48).....	67
Tableau 26: Récapitulatif de l'ensemble des données par cas (1/2).....	68
Tableau 27: Récapitulatif de l'ensemble des données par cas (2/2).....	69
Tableau 28: Détails des résultats du grading histologique pour chaque cas.....	70

Index des figures

Figure 1: Carcinome muco-épidermoïde : 2 exemples montrant des proportions variables des 3 types cellulaires (grossissement x20).....	8
Figure 2: Carcinome muco-épidermoïde kystique (grossissement x0,4).....	9
Figure 3: Aspects architecturaux du carcinome muco-épidermoïde (grossissement x1,2).....	9
Figure 4: Sonde de fusion CRTC1-MAML2.....	21
Figure 5: Sonde de séparation/"break-apart" MAML2.....	21
Figure 6: Exemples d'architecture (grossissement x5).....	23
Figure 7: Front d'invasion (grossissement x5).....	23
Figure 8: Richesse en cellules muco-sécrétantes (grossissement x10).....	24
Figure 9: Anaplasie (grossissement x40).....	24
Figure 10: Mitoses (grossissement x40).....	24
Figure 11: Illustration du caractère nécrotique et principale difficulté d'interprétation (grossissement x20).....	25

Figure 12: Invasion péri-nerveuse au grossissement x10 (A) et invasion osseuse au grossissement x5 (B).....	25
Figure 13: Flow chart de l'étude.....	27
Figure 14: Courbes de survie sans événement en fonction du statut MAML2.....	37
Figure 15: Répartition des grades 1, 2 et 3 selon les trois scores : AFIP, OMS 2017 et Brandwein.....	41
Figure 16: Courbes de survie sans événement selon le grade de Brandwein.....	44
Figure 17: Courbes de survie sans événement selon le grade de l'AFIP.....	44
Figure 18: Courbes de survie sans événement selon le grade de l'OMS 2017.....	45
Figure 19: Répartition des grades selon les scores de l'AFIP, de l'OMS et de Brandwein (sous-groupe "sans les glandes sub-mandibulaires").....	46
Figure 20: Courbes de survie sans événement selon le grade de Brandwein (sous-groupe "sans les glandes sub-mandibulaires").....	49
Figure 21: Courbes de survie sans événement selon le grade de l'AFIP (sous-groupe "sans les glandes sub-mandibulaires").....	49
Figure 22: Courbes de survie sans événement selon le grade de l'OMS 2017 (sous-groupe "sans les glandes sub-mandibulaires").....	50
Figure 23: Structure histologique des différents types d'acini et canaux glandulaires. (46).....	63
Figure 24: Exemple de discordance de grade : AFIP 1, Brandwein 3 et OMS 3.....	71
Figure 25: Exemple de discordance de grade : AFIP 2, Brandwein 3 et OMS 3.....	72

INTRODUCTION

Les tumeurs malignes des glandes salivaires sont rares. Elles représentent environ 6% des cancers de la tête et du cou, 0,3% de l'ensemble des cancers, avec une incidence de 0,4 à 2,6 cas pour 100 000 personnes. L'âge moyen au diagnostic est de 47 ans (1). Les tumeurs malignes épithéliales des glandes salivaires sont très variées, la dernière classification OMS 2017 (Organisation Mondiale de la Santé) reconnaît 20 sous types histologiques (**tableau 1**) (2).

Tableau 1: 20 sous types histologiques des tumeurs épithéliales malignes des glandes salivaires (2).

TYPES HISTOLOGIQUES DES TUMEURS ÉPITHÉLIALES MALIGNES DES GLANDES SALIVAIRES	
Carcinome mucoépidermoïde	Carcinome épithélial-myoépithélial
Carcinome adénoïde kystique	Carcinome ex adénome pléomorphe
Carcinome à cellules acineuses	Carcinome sécrétoire
Adénocarcinome polymorphe	Adénocarcinome sébacé
Carcinome à cellules claires	Carcinosarcome
Adénocarcinome à cellules basales	Carcinome peu différencié*
Carcinome intra-ductal	Carcinome lymphoépithélial
Adénocarcinome, sans autre spécificité	Carcinome épidermoïde
Carcinome canalaire salivaire	Carcinome oncocytaire
Carcinome myoépithélial	Sialoblastome

* Le carcinome peu différencié regroupe le carcinome dédifférencié, le carcinome à petites cellules et le carcinome à grandes cellules.

Le carcinome muco-épidermoïde est l'un des sous-types histologiques les plus fréquents (1–3). Il touche une large distribution d'âge. L'âge médian est de 50 ans (2,4–6). Il peut se développer au niveau des glandes salivaires dites principales (parotides, glandes sub-mandibulaires, glandes sublinguales) et accessoires disséminées dans la muqueuse des voies aérodigestives supérieures et de l'arbre trachéobronchique. La parotide est la localisation la plus fréquente, suivie du palais, de la glande sub-mandibulaire et d'autres sites intra-oraux des glandes salivaires accessoires (2). Les carcinomes muco-épidermoïdes primitifs intra-osseux (aussi appelé carcinome muco-épidermoïde central) sont rares (7,8). De nombreuses autres localisations ont été rapportées dans la littérature : la peau, la conjonctive de l'oeil, la glande lacrymale, le poumon, la plèvre, le thymus, le foie, la vésicule biliaire, le pancréas, le sein, le col utérin et la glande thyroïde.

Macroscopiquement ces tumeurs se présentent typiquement comme une masse circonscrite ou mal limitée, molle ou ferme, souvent avec une composante kystique de taille variable, à contenu visqueux, mucoïde ou sanglant. Microscopiquement, le carcinome muco-épidermoïde est caractérisé par un mélange de 3 types cellulaires en proportion variable : les cellules intermédiaires, les cellules muco-sécrétantes et les cellules épidermoïdes (**figure 1**) (2). Les cellules intermédiaires sont souvent les plus nombreuses, elles sont basophiles, avec un aspect intermédiaire entre la cellule basale de petite taille et la cellule de plus grande taille polygonale épidermoïde. Les cellules muco-sécrétantes sont cuboïdes ou cylindriques avec de la mucine intracellulaire. Leur cytoplasme apparaît bleu avec la coloration au Bleu Alcian. Les cellules épidermoïdes sont de grandes cellules polygonales au cytoplasme abondant. Des cellules claires, cylindriques ou oncocytaires sont parfois observées. La kératinisation est rare. Il existe des variantes oncocytaires, scléreuses et à cellules claires (2). L'architecture peut-être kystique et/ou solide (**figures 2 et 3**).

Les principaux diagnostics différentiels sont l'adénome pléomorphe avec métaplasie épidermoïde, la tumeur de Warthin, l'adénose sclérosante polykystique, la sialadénite sclérosante.

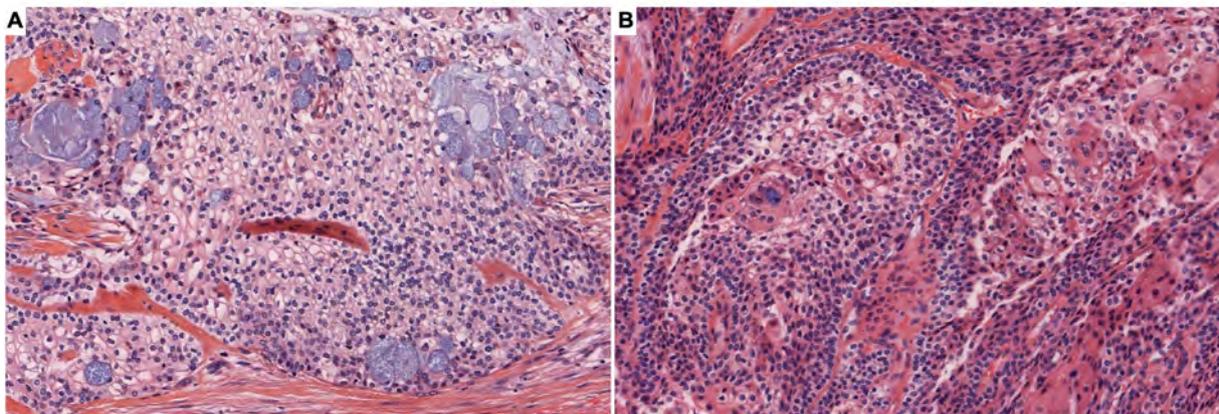


Figure 1: Carcinome muco-épidermoïde : 2 exemples montrant des proportions variables des 3 types cellulaires (grossissement x20). A. Zone tumorale avec de nombreuses cellules muco-sécrétantes et épidermoïdes, la proportion de cellules intermédiaires est plus faible. **B.** Zone tumorale avec prédominance des cellules épidermoïdes et intermédiaires, les cellules muco-sécrétantes étant rares.

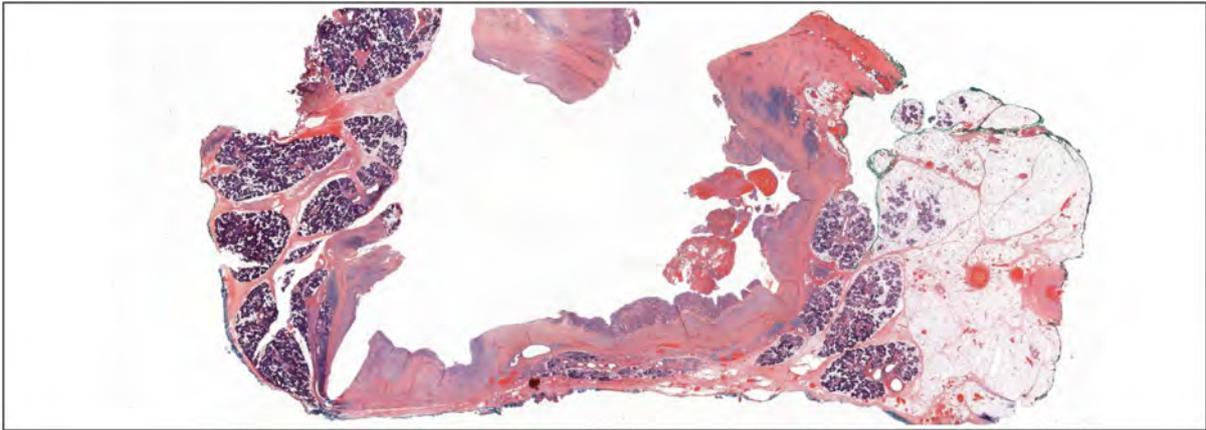


Figure 2: Carcinome muco-épidermoïde kystique (grossissement x0,4).

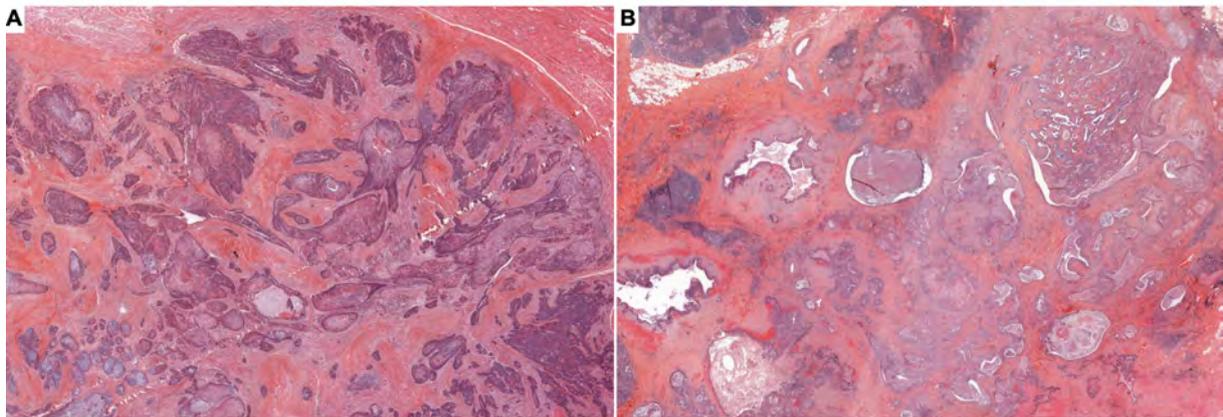


Figure 3: Aspects architecturaux du carcinome muco-épidermoïde (grossissement x1,2). A. Architecture majoritairement solide. B. Architecture solide et kystique.

La présentation clinique des carcinomes muco-épidermoïdes est variable, elle dépend de la localisation, de la taille et du grade. Les carcinomes muco-épidermoïdes kystiques intra-oraux peuvent mimer une mucocèle. Les carcinomes muco-épidermoïdes mucineux peuvent varier en taille en raison de la rupture d'un kyste et peuvent se présenter comme une fistule cutanée drainant la mucine (2).

Les taux de survie globale à 10 ans pour les carcinomes muco-épidermoïdes de la tête et du cou, de bas grade, de grade intermédiaire et de haut grade sont évalués à de 90%, 70%, 25% respectivement (2). L'évolution de ces tumeurs est favorable lorsqu'elles sont de bas grade, ont un statut T faible, n'ont pas de métastase

ganglionnaire. Inversement, les tumeurs de haut grade avec un stade clinique avancé ont un plus mauvais pronostic (9).

Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale complète de la lésion. Les tumeurs de bas grade sont généralement traitées par une chirurgie complète de la tumeur et les tumeurs de haut grade nécessitent généralement un curage ganglionnaire et des traitements adjuvants, tels qu'une radiothérapie voire une radiochimiothérapie post-opératoire (10). La conduite à tenir pour les carcinomes muco-épidermoïdes de grade intermédiaire n'est pas établie car leur évolution est difficilement prévisible. Leur diagnostic conduit à des discussions en réunion de concertation pluridisciplinaire et les décisions thérapeutiques sont prises au cas par cas en fonction des arguments cliniques, chirurgicaux et anatomopathologiques (taille de la tumeur, localisation, stade TNM, qualité d'exérèse, âge et antécédents).

Le grade histologique est un facteur pronostique important du carcinome muco-épidermoïde et joue un rôle important dans leur prise en charge thérapeutique du carcinome muco-épidermoïde. Cependant il n'existe pas de consensus sur le système de score à utiliser. Le premier rapport sur les «tumeurs» muco-épidermoïdes a été publié en 1945 et suggérait de les diviser en tumeur bénigne et tumeur maligne (11). 8 ans plus tard, il fut nécessaire de modifier ce schéma car des tumeurs classées bénignes avaient métastasé (12). Depuis, toutes les « tumeurs muco-épidermoïdes » sont classées en tumeurs malignes (d'où le terme de carcinome muco-épidermoïde).

De multiples systèmes de grading ont été créés dans le but de stratifier ces patients pour le pronostic et la prise en charge thérapeutique. Les plus utilisés sont ceux de l'AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) et de Brandwein, stratifiant les carcinomes muco-épidermoïdes en trois grades. Le système de score de l'AFIP est le plus largement utilisé en pratique et dans la littérature et avait été recommandé dans l'OMS 2005 (1). Il a été créé en 1992 par Goode et Auclair pour les carcinomes muco-épidermoïdes survenant dans les glandes salivaires accessoires intra-orales (13). En 1998, les auteurs ont validé l'utilisation de ce système dans les glandes salivaires principales, excepté pour la glande sub-mandibulaire. L'évolution des tumeurs des glandes sub-mandibulaires était plus péjorative que celle des parotides

ou des glandes sublinguales dans cette étude, suggérant que les tumeurs des glandes sub-mandibulaires nécessitaient des thérapies plus agressives (14). Ce système attribue des points à chacun des critères suivants : composante kystique < 20%, invasion nerveuse, nécrose, nombre de mitoses supérieur ou égal à 4 pour 10 champs au fort grossissement (HPF (x400)), anaplasie. En additionnant les points de chacun des critères observés, nous obtenons trois classes : bas grade (score 0-4), grade intermédiaire (score 5-6), et haut grade (score ≥ 7). Dans les deux séries publiées par Auclair et Goode, des tumeurs classées de bas grade avaient présenté des métastases. L'équipe de Brandwein a donc suspecté que le grade de l'AFIP avait tendance à sous grader les carcinomes muco-épidermoïdes et a publié en 2001 un nouveau score à partir des critères du score de l'AFIP. 3 critères sont alors ajoutés : le front d'invasion constitué de petits îlots cellulaires, la présence d'embolie lymphatique ou vasculaire, et l'infiltration osseuse (**tableau 2**). Ils constatèrent que leur score avait tendance à surgrader les tumeurs par rapport au score de l'AFIP. Les auteurs n'avaient pas mis en évidence de pronostic plus péjoratif pour les glandes sub-mandibulaires dans leur étude (15).

Au final, ces données suggèrent qu'une même tumeur n'avait pas le même grade histologique en fonction du système de grading utilisé.

Tableau 2: Systèmes de score de l'AFIP et de Brandwein (14,15).

AFIP	Points	Brandwein	Points
Composant kystique < 20%	2	Composant kystique < 25%	2
Invasion nerveuse	2	Invasion péri-nerveuse	3
Nécrose	3	Nécrose	3
Mitoses ≥ 4 /10 champs x40	3	Mitoses ≥ 4 /10 champs x40	3
Anaplasie	4	Anaplasie	2
		Emboles lymphatiques ou vasculaires	3
		Front d'invasion par petits îlots cellulaires	2
		Infiltration osseuse	3

Grade AFIP	Score	Grade Brandwein	Score
Bas	0-4	Bas	0
Intermédiaire	5-6	Intermédiaire	2-3
Haut	≥ 7	Haut	≥ 4

La dernière édition OMS en 2017 ne mentionne plus le score de l'AFIP dans l'évaluation du grade. Il propose à la place une description des caractéristiques histologiques retrouvées classiquement dans chaque grade : « les carcinomes muco-épidermoïdes de bas grade sont bien circonscrits, ils sont kystiques et riches en cellules muco-sécrétantes, les grades intermédiaires sont plus solides, moins bien limités, et d'aspect variable ; les hauts grades présentent une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : anaplasie nucléaire, nécrose, augmentation de l'activité mitotique, infiltration périneurale, lympho-vasculaire ou osseuse ».

Plus récemment, la translocation CRTC1/3-MAML2 a été rapportée par plusieurs études comme étant associée à des tumeurs de faible grade et à une meilleure survie (16–22). Cependant ces résultats ne sont pas uniformément reproductibles. D'autres auteurs n'ont pas mis en évidence de corrélation entre la survie et la translocation CRTC1/3-MAML2 (23–26). De plus une seule étude a regardé l'effet de la translocation sur la survie dans les grades intermédiaires (25 cas) et ne trouvait pas de corrélation (25).

La cancérogénèse est un processus « multi-étape » reflétant la grande multiplicité des événements génétiques pouvant conduire à la maladie. Le cancer est caractérisé par l'acquisition au cours de son développement de capacités biologiques telles que le maintien de la signalisation proliférative, l'évitement des suppresseurs de croissance, la résistance à la mort cellulaire, l'activation de l'immortalité répllicative, l'induction de l'angiogenèse et l'activation de l'invasion et des métastases. Deux caractéristiques émergentes peuvent être ajoutées à cette liste : la reprogrammation du métabolisme énergétique et l'évitement de la destruction immunitaire (27).

Les translocations chromosomiques sont des réarrangements de gènes entre deux chromosomes ou dans un même chromosome, à l'origine d'un transcrite de fusion traduit en protéine de fusion. Lorsqu'elles sont récurrentes dans un type de cancer et que c'est la seule anomalie cytogénétique retrouvée, elles sont considérées comme des « drivers » c'est-à-dire comme l'élément déclencheur de la tumorigénèse. C'est le cas de la translocation t(11;19)(q21;p13) avec le gène de fusion CRTC1-MAML2, dans les carcinomes muco-épidermoïdes. Sa prévalence est

variable selon les séries allant de 30 à 80% environ (16–26). Un petit sous-ensemble de carcinomes muco-épidermoïdes est caractérisé par la translocation t(11;15)(q21;q26) avec le gène de fusion CRTC3-MAML2 (2,16). La translocation CRTC1-MAML2 est aussi retrouvée dans les hidradénomes à cellules claires cutanés (28). Sa présence dans une tumeur de Warthin est polémique car il existe des carcinomes muco-épidermoïdes Warthin-like (29).

La translocation t(11;19)(q21;p13) a été rapportée pour la première fois dans un cas de carcinome muco-épidermoïde en 1995 par Nordvist et al. puis caractérisée par Tonon et al. en 2003 (30,31). Cette translocation implique les gènes CRTC1 et MAML2. Ces deux gènes participent à la régulation du cycle cellulaire. CRTC1 (CREB regulated transcriptional coactivator 1) (aussi connu sous le nom de MECT1, WAMTP1 et TORC1) est une protéine agissant comme coactivateur transcriptionnel spécifique du facteur de transcription CREB (cAMP response element-binding protein). CREB est un facteur de transcription liant l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) impliqué dans la régulation de l'expression des gènes. MAML2 (mastermind-like 2) est une protéine impliquée dans les voies de signalisation Notch en tant que coactivateur de Notch.

La protéine de fusion CRTC1-MAML2 intéresse la partie N-terminale de CRTC1 (19p13) qui comprend le domaine de liaison à la protéine CREB (exon 1) et la partie C-terminale de MAML2 (11q21) comportant le domaine d'activation de la transcription (exon 2-5) (32). Il a été montré que la protéine de fusion CRTC1-MAML2 pouvait activer à la fois les cibles transcriptionnelles de CREB/AMPC et les cibles de la voie de signalisation Notch, suggérant qu'elle pouvait être impliquée dans la tumorigénèse (31–35). De plus, il a été mis en évidence par immunohistochimie que la protéine de fusion CRCT1-MAML2 était présente dans tous les types cellulaires de la tumeur (cellules épidermoïdes, intermédiaires et muco-sécrétantes) (17). La revue de Bhaijee et al. explique que le rôle étiologique de CRTC1-MAML2 dans les carcinomes muco-épidermoïdes est basé sur les données suivantes : CRTC1-MAML2 transforme des cellules de rat *in vitro* et *in vivo* ; le transcrit de fusion a été identifié dans des tumeurs de type carcinome muco-épidermoïde des glandes salivaires, de l'arbre bronchopulmonaire, de la thyroïde, du sein, de la peau et du col de l'utérus ; et l'inactivation du transcrit de fusion dans les

cellules tumorales positives pour t(11;19) avec un ARN synthétique d'interférence a entraîné une suppression de la croissance tumorale (32).

En 2008, Fehr et al. ont rapporté un nouveau partenaire de fusion du gène MAML2, cette nouvelle translocation t(11;15)(q21;q26) intéresse le gène CRT3 sur le chromosome 15, et le gène MAML2, le transcrit de fusion comportant l'exon 1 de CRT3 et les exons 2-5 du MAML2 (36).

Au final, le grading des carcinomes muco-épidermoïdes n'est pas consensuel et la prise en charge thérapeutique des grades intermédiaires n'est pas établie. Afin de ne pas sur-traiter ou sous-traiter les carcinomes muco-épidermoïdes de grade intermédiaire il serait utile de pouvoir les stratifier en 2 classes pronostiques, une évoluant comme des tumeurs de bas grade et l'autre comme des tumeurs de haut grade. La présence de la translocation CRT3-MAML2 pourrait aider à stratifier cette classe de carcinomes muco-épidermoïdes de grade intermédiaire. C'est pourquoi le réseau REFCOR (Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares) a demandé une étude dans ce sens.

OBJECTIF DE L'ETUDE

Objectif principal : Evaluation de l'impact pronostique du réarrangement du gène MAML2 (translocation CRTC1/3-MAML2) dans les carcinomes muco-épidermoïdes de grade intermédiaire en terme de survie sans évènement et de survie globale,

Objectif secondaire : Réévaluation du grade histologique selon 3 scores (AFIP, Brandwein, et OMS 2017) et évaluation de la corrélation de ces scores à la survie sans évènement et à la survie globale.

MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique française.

2. Population d'étude

La cohorte de patients atteints d'un carcinome muco-épidermoïde de grade intermédiaire, a été extraite de la banque de données du réseau REFCOR. A partir de ces données nous avons pu contacter les médecins et ARC référents de chaque centre d'intérêt puis les pathologistes en charge des prélèvements histologiques. Nous avons demandé le compte-rendu anatomopathologique et un bloc de tissu fixé au formol et inclus en paraffine ou des lames blanches, représentatifs de la tumeur afin de pouvoir réaliser l'analyse FISH.

Etaient inclus les carcinomes muco-épidermoïdes de grade intermédiaire enregistrés comme tels dans la base de données REFCOR. Les critères d'exclusion étaient : un diagnostic de carcinome muco-épidermoïde pour lequel le pathologiste initial concluait à un haut grade ou un bas grade, une indisponibilité du matériel histologique et un échec technique de la FISH.

3. Généralités sur le réseau REFCOR

Le REFCOR est un réseau d'expertise français financé par l'Institut National du Cancer (INCa), ayant pour mission d'améliorer la prise en charge des patients et de développer la recherche dans le domaine des cancers rares de la tête et du cou (cancers rhinosinusiens, cancers des glandes salivaires, cancers rares des voies aérodigestives supérieures, cancers de l'oreille et de l'os rocher). Ce réseau regroupe 27 centres référents experts régionaux. Chacun regroupe plusieurs sites soit un total de 43 centres actifs. Chaque centre est coordonné par un médecin aidé par un attaché de recherche clinique.

Le REFCOR a pour missions de rédiger des recommandations basées sur l'analyse de la littérature scientifique, de proposer un avis de recours via les médecins référents, qu'il soit médical, chirurgical, ou anatomopathologique. Le réseau a pour

but également d'améliorer les connaissances épidémiologiques concernant ces tumeurs (base de données nationale anonymisée), de favoriser la recherche fondamentale en particulier la génomique et la protéomique de ces tumeurs et de découvrir de nouveaux traitements (en particulier chimiothérapie et thérapies ciblées pour ces tumeurs jusqu'ici peu sensibles aux traitements médicamenteux) (37).

4. Recueil des données clinico-histopathologiques

4.1. Base de données REFCOR

Les données disponibles dans la banque de données REFCOR étaient les suivantes :

- données cliniques : âge au diagnostic, date de diagnostic, sexe, poids, taille, consommation tabac/alcool, immunodépression, syndrome génétique, indice de Karnofsky (**annexe 2**).
- Données sur la tumeur : localisation, classification TNM, stade,
- Données thérapeutiques de la prise en charge initiale : chirurgie (sur T, sur N, sur M, durée de séjour, reconstruction), radiothérapie (durée, technique utilisée), chimiothérapie (durée, type de chimiothérapie),
- Données anatomopathologiques : limites d'exérèse, statut ganglionnaire (ganglion(s) positif(s), leur nombre et s'il y avait une rupture capsulaire),
- Données de survie : statut global et suivi survie globale, statut sans évènement et suivi survie sans évènement, statut sans récurrence ou progression loco-régionale, et suivi survie sans récurrence ou progression loco-régionale, statut sans métastase et suivi survie sans métastase.

La classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) a été évaluée au moment du diagnostic à partir des données cliniques et radiologiques en accord avec la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) pour les glandes salivaires principales, la cavité orale, l'oropharynx, les fosses nasales/sinus ethmoïde et le sinus maxillaire (**annexe 3**).

La mise-à-jour des données de survie en 2020, a été réalisée en collaboration avec les médecins et les attachés de recherche clinique référents de chaque centre.

5. Détermination du statut du gène MAML2

5.1. Hybridation In situ en Fluorescence (FISH)

5.1.1. Généralités

L'hybridation in situ en fluorescence est une technique de biologie moléculaire basée sur l'hybridation in situ de sondes nucléotidiques fluorescentes spécifiques d'une séquence d'ADN. Ces sondes sont marquées par des fluorochromes. L'analyse est réalisée à l'aide d'un microscope à fluorescence de haute résolution ou d'un scanner de lames dédié. Cette technique est particulièrement compatible avec la routine des examens anatomopathologiques car elle est réalisable sur des coupes de tissu congelé ou de tissus inclus en paraffine et fixé au formol, ou sur des lames de cytologie (lames blanches ou colorées), avec un délai de réponse rapide.

5.1.2. Mode opératoire

La recherche de la translocation CRTC1/CRTC3-MAML2 a été réalisée par analyse FISH. Pour cela au moins deux coupes histologiques de 3 microns, à partir de tissu fixé au formol et inclus en paraffine, ont été réalisées et étalées sur des lames pour chaque cas. L'une était colorée à l'hématoxyline et à l'éosine (HE) pour le contrôle morphologique et le cerclage de la tumeur, l'autre lame a été utilisée pour l'analyse FISH.

La technique de FISH pour les sondes oligonucléotiques Sure FISH s'effectue en plusieurs étapes : préparation du tissu, déparaffinage et réhydratation, prétraitement, digestion enzymatique, déshydratation, hybridation, post-hybridation/lavages stringents, déshydratation et montage.

La zone d'intérêt cerclée sur la lame HE était reportée sur la lame FISH par gravage (pointe de diamant) au dos de la lame. Les lames destinées à l'analyse FISH étaient déparaffinées et réhydratées par 2 bains de Xylène puis par des bains d'alcool de concentration décroissante (100% à 70%) puis rincées dans un tampon. Elles étaient ensuite incubées dans un tampon de prétraitement pendant 10 min à 97°C puis rincées. Quelques gouttes de pepsine étaient appliquées sur les lames pour recouvrir l'échantillon à traiter puis les lames étaient incubées pendant plusieurs minutes à 37°C (temps d'incubation donné par le fournisseur de la sonde) dans l'hybridizer sans humidification. Les lames étaient rincées à l'issue de l'incubation,

puis déshydratées par des bains d'alcool de concentration croissante (de 70 à 100%) et séchées à l'air libre. Les sondes oligonucléotidiques étaient déposées sur la zone d'intérêt et les lamelles étaient apposées. Les lames étaient placées dans l'hybridizer après configuration des étapes de dénaturation/hybridation. Après l'hybridation des sondes, les lamelles ont été décollées par trempage dans une cuve de tampon de stringence, puis rincées. Les lames étaient ensuite déshydratées par des bains d'alcool de concentration croissante (de 70 à 100%) puis séchage à l'air libre. Étaient ajoutées quelques gouttes de milieu de montage anti-fading contenant du DAPI. Les lames étaient ensuite stockées à 4°C et à l'obscurité au minimum 30 minutes jusqu'à numérisation de la lame. Pour chaque lame, la zone cible préalablement repérée était numérisée via le scanner Panoramic 250 (3DHISTECH).

5.1.3. Sondes et Kit utilisés

Les sondes FISH utilisées étaient des sondes oligonucléotidiques (Sure FISH) designées antérieurement dans le laboratoire. Nous utilisons d'abord la sonde de fusion CRT1-MAML2 pour les premiers cas, si elle était négative, la sonde de séparation (break-apart) MAML2 était utilisée. Les cas suivants étaient directement testés avec la sonde « break-apart » MAML2.

La sonde CRT1-MAML2 est une sonde de fusion composée de deux sondes une rouge-orange et une verte, la première ciblant le gène CRT1 et la deuxième ciblant le gène MAML2 respectivement.

- Référence de la sonde CRT1-MAML2 : sonde Agilent Technologies, SureFISH 19p13.11 MAML2-CRT1_2 (CRT1) (ID : 3011471) 5' DF 697,705 kb, orange-red, Human Chr19:18495479-19193183 (Hg19) ; Sure FISH 11q21 MAML2-CRT1_1 (ID : 3011461) 3' DF 877,605 kb, green, Human Chr11:95409757-9637644 (Hg19).

La sonde MAML2 est une sonde de séparation ou break-apart composée de deux sondes une rouge et une verte, ciblant des séquences situées de part et d'autre du point de cassure du gène MAML2. La sonde rouge-orange étant située en 3' du point de cassure (partie du gène conservée lors de la fusion) et la sonde verte sur l'autre partie, en 5' du point de cassure.

- Référence de la sonde MAML2 : sonde Agilent Technologies, SureFISH 11q21 MAML2-design2_2 (ID : 3120771) 5' BA 264,370 kb, orange-red, Human

Chr11:96022904-96287273 (Hg19) ; Sure FISH 11q21 MAML2-design2_ 1 (ID : 3120761) 3' BA 399,220 kb, green, Human Chr11:95426979-958260050 (Hg19).

Les fluorochromes utilisés étaient le FITC (Fluorescein isothiocyanate) pour la couleur verte, le Cy3 (Cyanine 3) pour la couleur rouge-orangée, et le DAPI (4',6-diamidino-2-phénylindole) pour la couleur bleu.

Le kit utilisé était le kit Dako Histology FISH Accessory Kit#REF - K5799

5.2. Détection du réarrangement du gène MAML2

Une fois numérisées, les lames étaient analysées à partir d'un ordinateur sur le logiciel CaseViewer. Au moins 100 noyaux tumoraux pour chaque cas étaient analysés. L'analyse FISH était considérée comme positive lorsqu'au moins 10% des cellules présentaient un réarrangement du gène. En l'absence de réarrangement, avec une sonde de fusion, on observait 4 points séparés au sein du noyau (la distance de séparation devait être supérieure à la taille d'un point fluorescent), 2 rouges et 2 verts. A l'inverse avec une sonde « break-apart », on observait des points fusionnés deux à deux (la distance de séparation devait être inférieure à la taille d'un point fluorescent). En présence du réarrangement, avec une sonde de fusion, on observait un point rouge et un point vert fusionnés (gène réarrangé) et 2 points séparés (un vert et un rouge)(gène non réarrangé). A l'inverse avec une sonde « break-apart », on observait 2 points séparés (un rouge et un vert)(gène réarrangé) et deux points fusionnés (un rouge avec un vert)(gène non réarrangé) (**figures 4 et 5**).

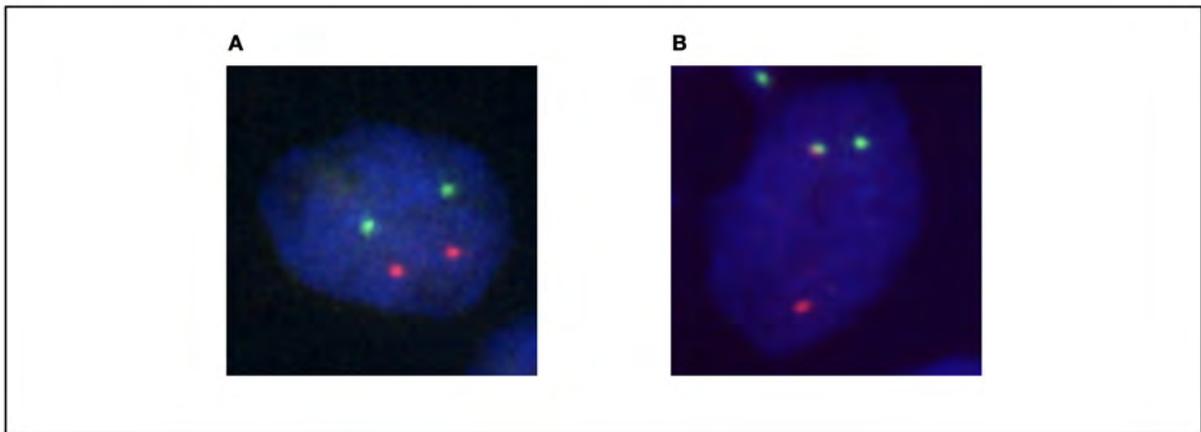


Figure 4: Sonde de fusion CRTC1-MAML2. A. Noyau tumoral négatif (absence de la translocation CRTC1-MAML2). **B.** Noyau tumoral positif (présence de la translocation CRTC1-MAML2).

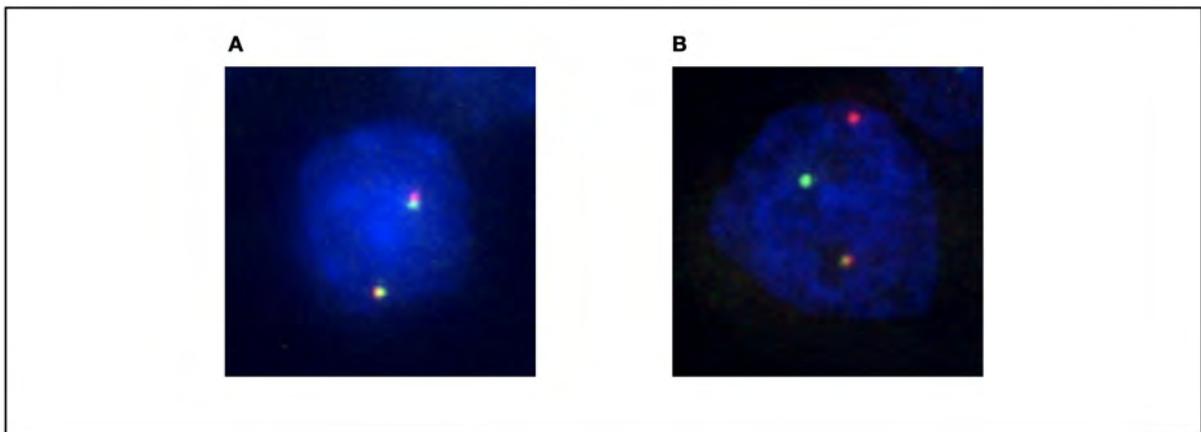


Figure 5: Sonde de séparation/"break-apart" MAML2. A. Noyau tumoral négatif (absence de réarrangement du gène MAML2). **B.** Noyau tumoral positif (présence de réarrangement du gène MAML2).

6. Détermination du grade histologique

Nous avons créé un score à partir de la description anatomopathologique des différents grades selon les recommandations OMS 2017 (détaillé dans le **tableau 3**).

Tableau 3: Score de l'OMS 2017.

Grade	Critères histologiques
Haut grade	<u>Au moins un des critères suivants :</u> - Anaplasie - Nécrose tumorale - Compte mitotique ≥ 4 pour 10 champs HPF - Invasion péri-nerveuse - Invasion lymphatique et/ou vasculaire - Invasion osseuse
Grade intermédiaire	<u>Au moins un des critères suivants, et aucun critère de haut grade :</u> - Architecture massive prédominante - Mauvaise limitation
Bas grade	Aucun des critères cités ci-dessus

A partir des lames HE réalisées pour le contrôle morphologique avant analyse FISH, les tumeurs de la cohorte étaient gradées selon les trois scores suivants : AFIP, Brandwein et OMS 2017. Les critères histologiques recherchés étaient la taille tumorale, l'architecture, les contours de la tumeur, la richesse en cellules muco-sécrétantes, les atypies cytonucléaires, le compte mitotique, la nécrose, l'invasion péri-nerveuse, l'invasion lymphatique et/ou vasculaire et l'invasion osseuse.

Nous devons déterminer si l'architecture de la tumeur était majoritairement massive (large plage de cellules tumorales) et si le pourcentage de la composante kystique était supérieur ou inférieur à 20 et à 25% (cut-off des deux scores testés : AFIP et Brandwein) (**figure 6**). Nous devons évaluer si les contours de la lésion étaient bien limités pour le score de l'OMS 2017 et si le front d'invasion avait un pattern dit « agressif » (front d'invasion tumoral constitué de petits ilots tumoraux) pour le score de Brandwein (**figure 7**). Les tumeurs pour lesquelles nous trouvons facilement les cellules muco-sécrétantes au faible grossissement étaient considérées comme étant riches en cellules muco-sécrétantes. Les tumeurs où nous devons chercher ces cellules au plus fort grossissement étaient considérées comme pauvres en cellules muco-sécrétantes (**figure 8**). L'anaplasie était définie de la manière suivante : atypies cytonucléaires marquées (pléomorphisme nucléaire, nucléoles élargis,

hyperchromatisme et/ou rapport nucléo-cytoplasmique nettement augmenté) (**figure 9**). Le compte mitotique était déterminé en comptant le nombre de mitoses pour 10 champs continus au fort grossissement (High Power Field, x400) dans les zones les plus riches en mitoses (**figure 10**). La nécrose tumorale devait comporter des cellules tumorales nécrosées ou apoptotiques (**figure 11**). La desquamation cellulaire, les concrétions et les polynucléaires présents dans la lumière des structures glandulaires, tubuleuses ou kystiques n'étaient pas considérées comme de la nécrose tumorale. Nous comptabilisions dans le grade, la présence de l'invasion péri-nerveuse (**figure 12**), lymphatique/vasculaire et/ou osseuse (**figure 12**) lorsque que celle-ci était mentionnée dans le compte-rendu anatomopathologique, même si elle n'était pas retrouvée sur l'échantillon tumoral reçu. Les systèmes de scoring de l'AFIP et de Brandwein sont rapportés dans le **tableau 2**.

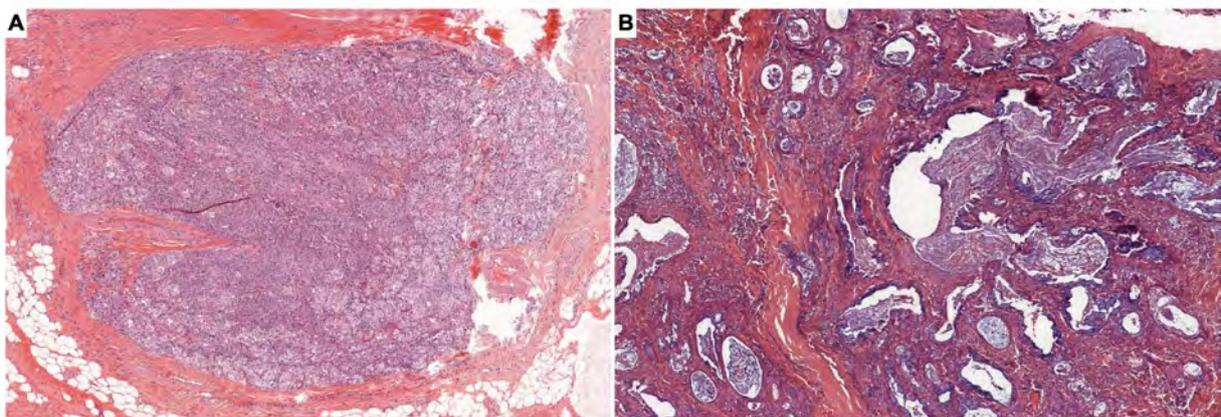


Figure 6: Exemples d'architecture (grossissement x5). A. Solide. B. Kystique.

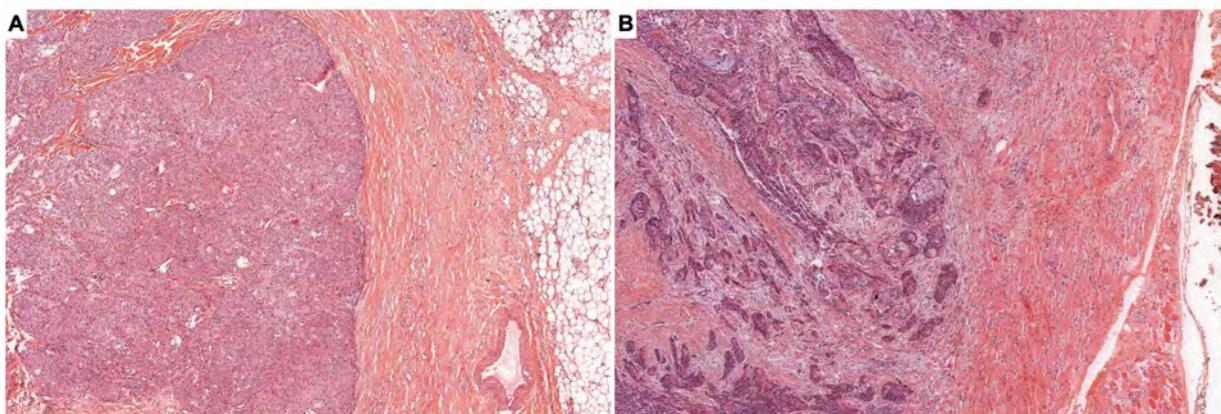


Figure 7: Front d'invasion (grossissement x5). A. Bien limité. B. Pattern « agressif », en petits ilots tumoraux.

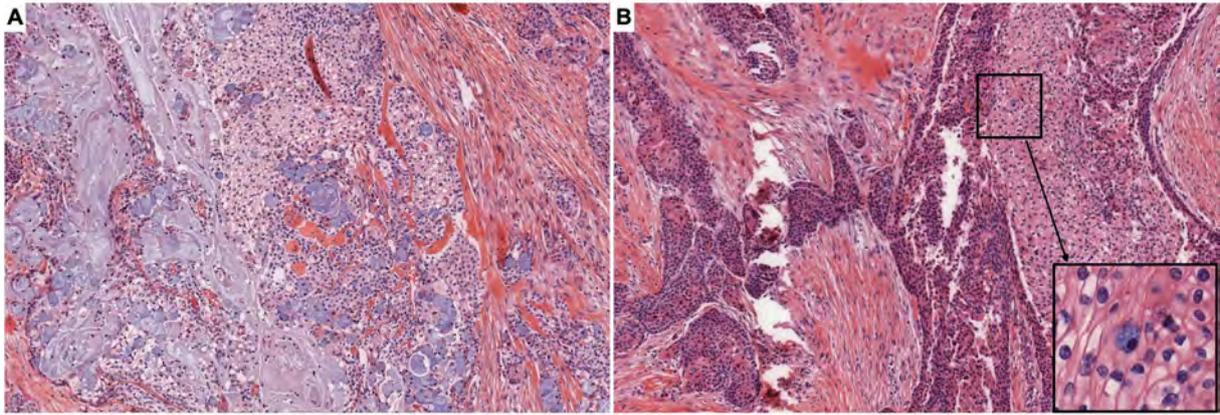


Figure 8: Richesse en cellules muco-sécrétantes (grossissement x10). **A.** Riche. **B.** Pauvre (insert : cellule muco-sécrétante, grossissement x40).

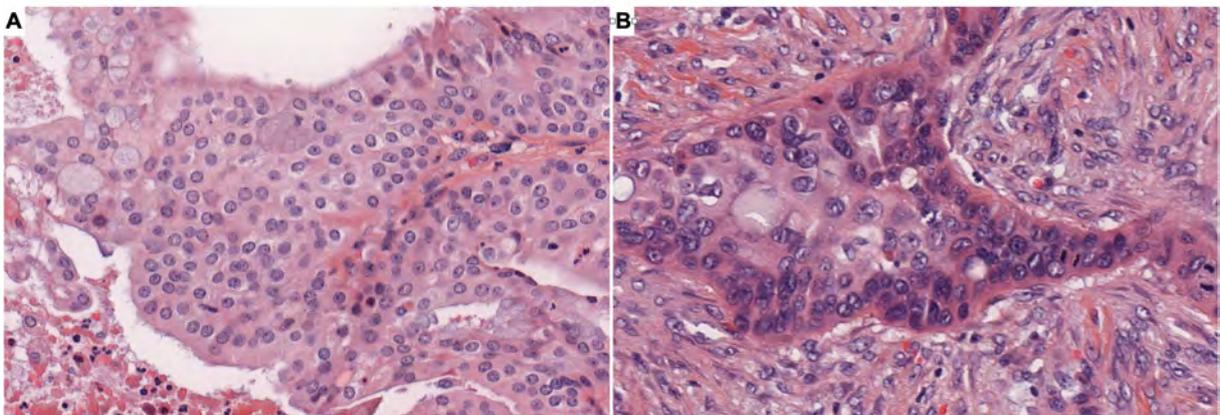


Figure 9: Anaplasie (grossissement x40). **A.** Prolifération tumorale non anaplasique (noyaux réguliers, arrondis, monotones). **B.** Prolifération tumorale anaplasique (anisocaryose, nucléoles proéminents).

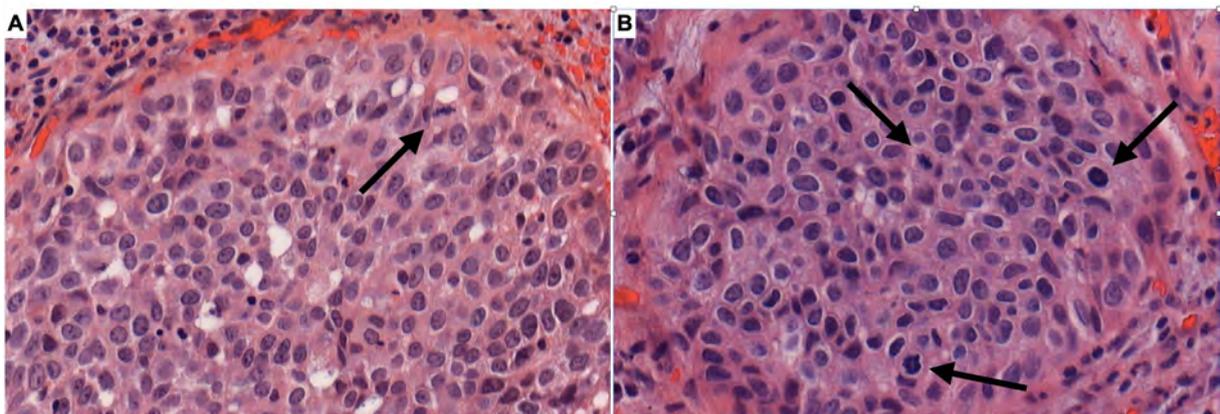


Figure 10: Mitoses (grossissement x40) : **A.** Exemple d'un cas avec moins de 4 mitoses pour 10 champs (flèche). **B.** Exemple d'un cas avec plus de 4 mitoses pour 10 champs (flèches).

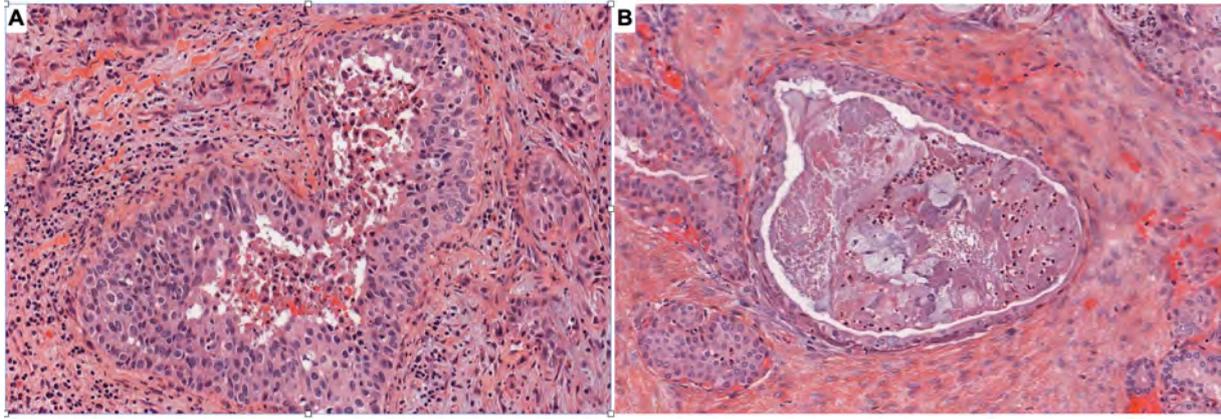


Figure 11: Illustration du caractère nécrotique et principale difficulté d'interprétation (grossissement x20) : Nécrose tumorale au centre d'un massif (A) versus concrétions et débris cellulaires intra-luminaux (B).

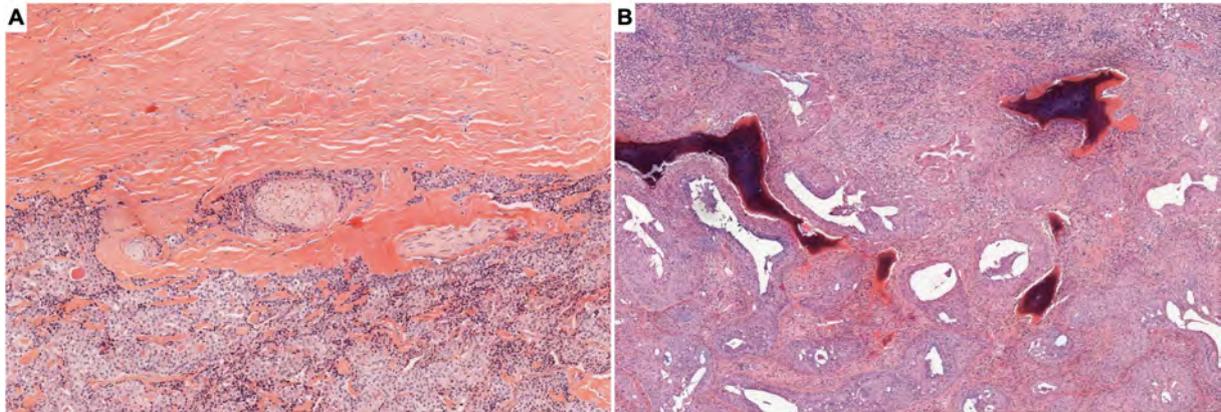


Figure 12: Invasion péri-nerveuse au grossissement x10 (A) et invasion osseuse au grossissement x5 (B).

7. Statistiques

Les critères de jugement principaux étaient la survie sans événement et la survie globale. La survie sans événement était définie par le délai entre la date de diagnostic et la date de décès toutes causes confondues ou la date de la première récurrence ou progression (locorégionale ou à distance). La survie globale était définie par le délai entre la date de diagnostic et la date de décès toutes causes confondues. Les patients en vie sans récurrence étaient censurés à la date des dernières nouvelles. Les caractéristiques de la population étaient décrites par les statistiques usuelles. Les variables quantitatives étaient décrites par la médiane, le minimum, le maximum et le nombre de données manquantes et les variables qualitatives par les nombres, les pourcentages et le nombre de données manquantes de chaque modalité. Les comparaisons entre les groupes étaient réalisées par le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Les taux de survie étaient estimés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier avec leurs intervalles de confiance à 95%. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées à l'aide du test du Logrank. Les résultats étaient considérés comme significativement différents pour $p < 0,05$.

RESULTATS

1. STATUT MAML2

1.1 Analyse descriptive

1.1.1. Flow chart de l'étude

Un total de 44 cas était inclus dans l'analyse finale, sur les 57 cas éligibles initialement. Nos échantillons comprenaient 43 tumeurs primitives et 1 métastase à distance.

Huit cas étaient exclus avant analyse FISH : 5 cas dont le matériel n'était pas disponible et 3 cas considérés comme rentrés par erreur dans la base en tant que grade intermédiaire : 2 cas de carcinomes muco-épidermoïdes pour lesquels le pathologiste concluait à un haut grade et 1 cas de carcinome muco-épidermoïde pour lequel le pathologiste concluait à un bas grade. Après analyse FISH, 5 cas étaient exclus pour cause d'échec technique (**figure 13**). Les cas provenaient de 20 centres référents. Les dates de diagnostic allaient de 1998 à 2019.

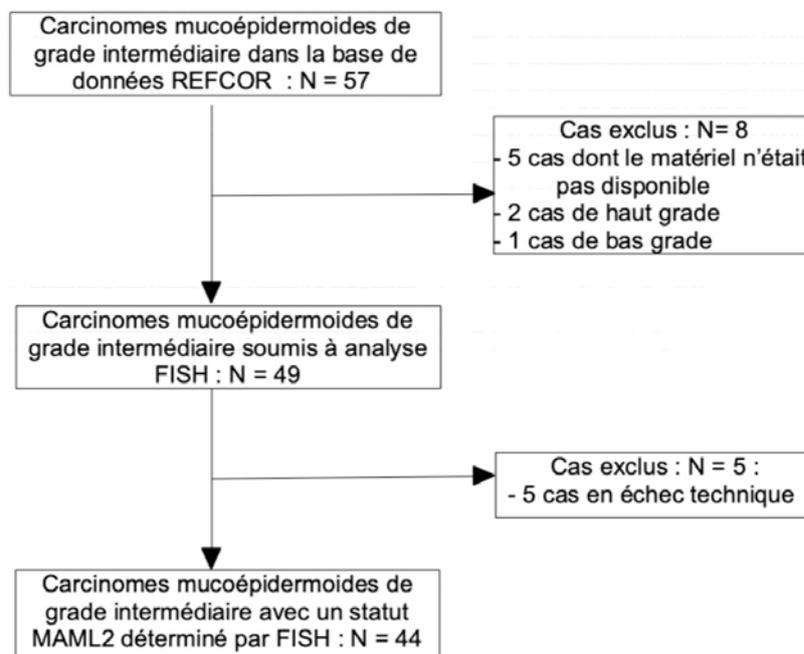


Figure 13: Flow chart de l'étude.

1.1.2. Données cliniques et thérapeutiques

Les patients étaient âgés de 22 à 91 ans avec un âge médian de 54,5 ans. Il y avait 27 femmes (61,4%) et 17 hommes (38,6%). Parmi les 41 patients dont le statut alcool/tabac/immunodépression était renseigné, 5 (12,2%) avaient une consommation d'alcool, 5 (12,2%) avait une consommation de tabac et 4 (9,8%) présentaient une immunodépression (**tableau 4**). Aucun patient ne présentait de syndrome génétique. Le score de Karnofsky était renseigné pour 28 des 44 patients, 15 patients avaient un score de 100%, 7 de 90%, 2 de 80%, 2 de 70% et 2 de 60%.

Les tumeurs primitives étaient localisées dans les glandes salivaires principales dans 30 des 44 cas (68,2%) et dans les glandes salivaires accessoires dans 14 des 44 cas (31,8%). Le site tumoral le plus fréquent était la parotide (20 cas sur 44 soit 45,5%), suivi de la glande submandibulaire (9 cas sur 44 soit 20,5%). Le statut T clinique était renseigné pour 43 des 44 tumeurs, 10 tumeurs (23,3%) étaient classées en T1, 14 (32,6%) en T2, 8 (18,6%) en T3, 10 (23,3%) en T4 et 1 (2,3%) en Tx. Les statuts N et M cliniques étaient renseignés pour 42 des 44 tumeurs, 30 cas étaient classées N0 (71,4%), 7 cas N1 (16,7%), 4 cas N2 (9,5%) et 1 cas Nx (2,4%). Seulement 2 cas étaient métastatiques au diagnostic (4,8%) sur les 42 cas renseignés. Le stade était renseigné pour 41 des 44 patients, 10 patients (24,4%) étaient de stade 1, 7 de stade 2 (17,1%), 10 de stade 3 (24,4%) et 14 de stade 4 (34,1%) (**tableau 5**).

41 des 44 patients (93,2%) avaient bénéficié d'une exérèse de la tumeur. La réalisation d'un curage ganglionnaire était renseignée pour 40 de 41 patients opérés et 27 d'entre eux en avait bénéficié (67,5%). Parmi les 41 patients opérés, 1 des 40 patients renseignés (2,5%) avait bénéficié d'une exérèse de métastase.

La réalisation d'une radiothérapie était renseignée pour 43 des 44 patients. La radiothérapie était réalisée pour 27 cas (62,8%) avec une durée médiane de 46,5 jours. 9 de ces patients étaient traités par une radiothérapie conventionnelle, 8 par IMRT, 1 par radiothérapie hyperfractionnée, 1 par tomothérapie, 1 par curiethérapie, 4 par une autre technique. La technique utilisée n'était pas renseignée pour 3 patients. Les cibles de la radiothérapie étaient connues pour 17 patients, il s'agissait du lit tumoral pour 7 patients, et du lit tumoral associé aux aires ganglionnaires pour 10 patients.

8 des 43 patients renseignés (18,6%) avaient reçu une chimiothérapie. Le type de chimiothérapie était renseigné pour 7 des 8 patients, 3 avaient reçu une chimiothérapie d'induction et 4 une chimiothérapie concomitante.

Tableau 4: Caractéristiques cliniques et thérapeutiques initiales de la cohorte (1/2).

Caractéristiques initiales (nombre total = 44)		Nombre (pourcentage)
Âge au diagnostic (n = 44)	Médiane (Rang)	54.5 (22.0 : 91.0)
Sexe (n = 44)	Féminin	27 (61,4%)
	Masculin	17 (38,6%)
Consommation d'alcool (n = 41)	Non	36 (87,8%)
	Oui	5 (12,2%)
	Donnée manquante	3
Consommation de tabac (n = 41)	Non	36 (87,8%)
	Oui	5 (12,2%)
	Donnée manquante	3
Immunodépression (n = 41)	Non	37 (90,2%)
	Oui	4 (9,8%)
	Donnée manquante	3
Karnofsky (n = 28)	<90%	6 (21,4%)
	>=90%	22 (78,6%)
	Donnée manquante	16
Localisation tumorale (n = 44)	Parotide	20 (45,5%)
	Glande submandibulaire	9 (20,5%)
	Glande sublinguale	1 (2,3%)
	Cavité buccale	5 (11,4%)
	Oropharynx	4 (9,1%)
	Fosses nasales et sinus	5 (11,4%)
Localisation par classe (n = 44)	Glandes salivaires principales	30 (68,2%)
	Glandes salivaires accessoires	14 (31,8%)

Tableau 5: Caractéristiques cliniques et thérapeutiques initiales de la cohorte (2/2).

Caractéristiques initiales (nombre total = 44)		Nombre (pourcentage)
T (n = 43)	1	10 (23.3%)
	2	14 (32.6%)
	3	8 (18.6%)
	4	10 (23.3%)
	X	1 (2.3%)
	Donnée manquante	1
N (n = 42)	0	30 (71.4%)
	1	7 (16.7%)
	2	4 (9.5%)
	X	1 (2.4%)
	Donnée manquante	2
M (n =42)	0	40 (95.2%)
	1	2 (4.8%)
	Donnée manquante	2
Stade (n = 41)	1	10 (24.4%)
	2	7 (17.1%)
	3	10 (24.4%)
	4	14 (34.1%)
	Donnée manquante	3
Chirurgie (n = 44)	Non	3 (6.8%)
	Oui	41 (93.2%)
Radiothérapie (n = 43)	Non	16 (37.2%)
	Oui	27 (62.8%)
	Donnée manquante	1

1.1.3. Données anatomopathologiques

La taille tumorale était disponible pour 35 des 41 patients opérés (6 données manquantes), elle était comprise entre 5 et 60 mm, avec une moyenne de 23,7 mm et une médiane de 21,0 mm. 17 (48,6%) des tumeurs étaient de 20 mm ou moins et 18 (51,4%) étaient de plus de 20 mm.

Les limites d'exérèse étaient renseignées pour 38 des 41 patients opérés. Elles étaient saines dans 26 cas (68,4%) et douteuses ou tumorales dans 12 cas (31,6%). Parmi les 27 patients ayant eu un curage ganglionnaire, 10 patients (37%) avaient des métastases ganglionnaires à l'examen histologique, dont 4 (sur les 7 renseignés) (57,7%) étaient en rupture capsulaire.

Les résultats de la relecture histologique et du grading des 44 échantillons tumoraux sont reportés dans les **tableaux 6 et 7**. Aucune tumeur n'avait une composante kystique comprise entre 20 et 25% : la composante kystique était soit < 20% soit >

25%. Les critères les moins fréquents étaient : l'anaplasie, l'invasion lymphatique et/ou vasculaire et l'invasion osseuse, représentant respectivement 6,8%, 9,1% et 11,4% des tumeurs.

Tableau 6: Caractéristiques histologiques tumorales après analyse des morphologiques des échantillons tumoraux.

Caractéristiques histologiques tumorales (nombre total)		Nombre (pourcentage)
Composante kystique (n = 44)	> 20-25%	16 (36.4%)
	< 20-25%	28 (63.6%)
Riche en cellules muco-sécrétantes (n = 44)	Non	20 (45.5%)
	Oui	24 (54.5%)
Front d'invasion (n = 40)	Non agressif	10 (25.0%)
	Agressif	30 (75.0%)
	Donnée manquante	4
Anaplasie (n = 44)	Oui	3 (6.8%)
Mitoses (n = 44)	≥ 4/10HPF	8 (18.2%)
Nécrose (n = 44)	Oui	7 (15.9%)
Invasion péri-nerveuse (n = 44)	Oui	10 (22.7%)
Invasion lymphatique et/ou vasculaire (n = 44)	Oui	4 (9.1%)
Invasion osseuse (n = 44)	Oui	5 (11.4%)

Tableau 7: Résultats du grading histologique des tumeurs selon les 3 méthodes : AFIP, Brandwein et OMS 2017.

Grades histologiques des tumeurs		Nombre (pourcentage)
AFIP (n = 44)	1	33 (75.0%)
	2	7 (15.9%)
	3	4 (9.1%)
AFIP par classe (n = 44)	1	33 (75.0%)
	2-3	11 (25.0%)
BRANDWEIN (n = 43)	1	1 (2.3%)
	2	11 (25.6%)
	3	31 (72.1%)
	Donnée manquante	1
BRANDWEIN par classe (n = 43)	1-2	12 (27.9%)
	3	31 (72.1%)
	Donnée manquante	1
OMS 2017 (n = 44)	1	2 (4.5%)
	2	16 (36.4%)
	3	26 (59.1%)
OMS 2017 par classe (n = 44)	1-2	18 (40.9%)
	3	26 (59.1%)

1.1.4. Résultats de l'analyse FISH

L'analyse FISH MAML2 était positive pour 32 cas (72,7%) et négative pour 12 cas (27,3%).

1.1.5. Données de suivi

Le suivi des patients allait de 3 à 252 mois, avec un suivi médian de 67 mois (95%CI = [48 ;87]).

29,5% des patients (13 sur 44) présentaient un premier événement (récidive ou progression loco-régionale, métastase ou décès toutes causes confondues). 6 étaient décédés, 4 présentaient une récidive ou progression locorégionale, 2 une évolution métastatique et 1 une évolution loco-régionale et métastatique. Les taux de survie sans événement étaient les suivants :

- Survie sans événement (36 mois) = 75.6%, 95%CI = [59.2 ;86.1]
- Survie sans événement (60 mois) = 75.6% , 95%CI = [59.2 ;86.1]
- Survie sans événement (84 mois) = 67.2%, 95%CI = [48.2 ;80.4]

15,9% des patients (7 sur 44) étaient décédés. Les taux de survie globale étaient les suivants :

- Survie globale (36 mois) = 87.1%, 95%CI = [71.5 ;94.5]
- Survie globale (60 mois) = 83.6%, 95%CI = [66.7 ;92.4]
- Survie globale (84 mois) = 79.2%, 95%CI = [60.3 ;89.8]

1.2. Analyse comparative

Les patients avec une FISH MAML2 négative (absence du réarrangement) étaient classés dans le « groupe MAML2 – ». Les patients avec une FISH MAML2 positive (présence du réarrangement) étaient classés dans le groupe « MAML2 + ».

1.2.1. Données cliniques et thérapeutiques initiales

Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre les données cliniques et thérapeutiques initiales des patients et le statut MAML2 (**tableaux 8 et 9**).

Le facteur suivant était plus fréquent dans le groupe MAML2 – mais non significativement :

- Le stade 3-4 : 80% versus 51,6% ($p = 0.1524$).

A noter que 100% des patients du groupe MAML2 – avaient bénéficié d'une prise en charge chirurgicale de la tumeur contre 90,6% des patients du groupe MAML2 + ($p = 0.5506$).

Tableau 8: Analyse comparative des données cliniques et thérapeutiques en fonction du statut MAML2 (1/2).

Caractéristiques initiales		FISH MAML2 négative (N = 12)	FISH MAML2 positive (N = 32)	p
Âge au diagnostic	Médiane (Rang)	53.5 (27.0 : 91.0)	54.5 (22.0 : 82.0)	0.9265
Sexe	Féminin	8 (66.7%)	19 (59.4%)	0.7395
	Masculin	4 (33.3%)	13 (40.6%)	
Consommation d'alcool	Oui	1 (9.1%)	4 (13.3%)	1.0000
Consommation de tabac	Oui	1 (9.1%)	4 (13.3%)	1.0000
Immunodépression	Oui	1 (9.1%)	3 (10.0%)	1.0000
Karnofsky	<90%	1 (16.7%)	5 (22.7%)	1.0000
	>=90%	5 (83.3%)	17 (77.3%)	

Tableau 9: Analyse comparative des données cliniques et thérapeutiques en fonction du statut MAML2 (2/2).

Caractéristiques initiales		FISH MAML2 négative (N = 12)	FISH MAML2 positive (N = 32)	p
Localisation	Parotide	4 (33.3%)	16 (50.0%)	0.4900
	Glande submandibulaire	4 (33.3%)	5 (15.6%)	
	Glande sublinguale	0 (0.0%)	1 (3.1%)	
	Cavité buccale	2 (16.7%)	3 (9.4%)	
	Oropharynx	0 (0.0%)	4 (12.5%)	
	Fosses nasales et sinus	2 (16.7%)	3 (9.4%)	
Localisation par classe	GS principales	8 (66.7%)	22 (68.8%)	1.0000
	GS accessoires	4 (33.3%)	10 (31.3%)	
T	1	1 (9.1%)	9 (28.1%)	0.4498
	2	4 (36.4%)	10 (31.3%)	
	3	2 (18.2%)	6 (18.8%)	
	4	3 (27.3%)	7 (21.9%)	
	X	1 (9.1%)	0 (0.0%)	
T par classe	T1-2	5 (45.5%)	19 (59.4%)	0.3023
	T3-4	5 (45.5%)	13 (40.6%)	
	Tx	1 (9.1%)	0 (0.0%)	
N	0	6 (54.5%)	24 (77.4%)	0.2129
	1	3 (27.3%)	4 (12.9%)	
	2	1 (9.1%)	3 (9.7%)	
	X	1 (9.1%)	0 (0.0%)	
N par classe	N0	6 (54.5%)	24 (77.4%)	0.1386
	N1-2	4 (36.4%)	7 (22.6%)	
	Nx	1 (9.1%)	0 (0.0%)	
M	0	11 (100.0%)	29 (93.5%)	1.0000
	1	0 (0.0%)	2 (6.5%)	
Stade	1	1 (10.0%)	9 (29.0%)	0.3880
	2	1 (10.0%)	6 (19.4%)	
	3	4 (40.0%)	6 (19.4%)	
	4	4 (40.0%)	10 (32.3%)	
Stade par classe	1-2	2 (20.0%)	15 (48.4%)	0.1524
	3-4	8 (80.0%)	16 (51.6%)	
Chirurgie	Oui	12 (100.0%)	29 (90.6%)	0.5506
Chirurgie sur N	Oui	9 (75.0%)	18 (64.3%)	0.7159
Chirurgie sur M	Oui	0 (0.0%)	1 (3.6%)	1.0000
Radiothérapie	Oui	9 (75.0%)	18 (58.1%)	0.4837
Durée de la radiothérapie (jours)	Médiane (rang)	47.5 (42.0 : 56.0)	46.5 (13.0 : 68.0)	0.5309
Chimiothérapie	Oui	4 (33.3%)	4 (12.9%)	0.1895

1.2.2. Données anatomopathologiques

4 caractéristiques histologiques étaient statistiquement corrélées au statut MAML2 (**tableaux 10 et 11**). Ainsi les caractéristiques suivantes étaient plus fréquentes dans le groupe MAML2 – :

- La pauvreté en cellules muco-sécrétantes : 83,3% versus 31,3% ($p = 0,0020$).
- Un compte mitotique $\geq 4/10$ HPF : 41,7% versus 9,4% ($p = 0,0249$).
- Un grade 3 de l'AFIP : 33,3% versus 0,0% ($p = 0,0060$).
- La présence de ganglions métastatiques histologiquement au moment du diagnostic : 66,7% versus 22,2% ($p = 0,0393$).

Le facteur suivant était plus fréquent dans le groupe MAML2 – mais non significativement : taille tumorale de plus de 20 mm : 70% versus 44% ($p = 0,2642$).

Tableau 10: Analyse comparative des données histopathologiques des tumeurs selon le statut MAML2.

Caractéristiques initiales		FISH MAML2 négative (N = 12)	FISH MAML2 positive (N = 32)	p
Taille tumorale (en mm)	Médiane (rang)	26.5 (5.0 : 45.0)	20.0 (8.0 : 60.0)	0.5228
Limites d'exérèse	Saine	7 (63.6%)	19 (70.4%)	0.8637
	Douteuse	2 (18.2%)	3 (11.1%)	
	Tumorale	2 (18.2%)	5 (18.5%)	
Limites d'exérèse par classe	Saine	7 (63.6%)	19 (70.4%)	0.7144
	Douteuse/tumorale	4 (36.4%)	8 (29.6%)	
N+	Oui	6 (66.7%)	4 (22.2%)	0.0393
RC+	Oui	2 (50.0%)	2 (66.7%)	1.0000
Composante kystique	> 20-25%	2 (16.7%)	14 (43.8%)	0.1601
	< 20-25%	10 (83.3%)	18 (56.3%)	
Riche en cellules muco-sécrétantes	Non	10 (83.3%)	10 (31.3%)	0.0020
Front d'invasion	Agressif	8 (72.7%)	22 (75.9%)	1.0000
Anaplasie	Oui	2 (16.7%)	1 (3.1%)	0.1761
Mitoses	$\geq 4/10$ HPF	5 (41.7%)	3 (9.4%)	0.0249
Nécrose	Oui	2 (16.7%)	5 (15.6%)	1.0000
Invasion péri-nerveuse	Oui	2 (16.7%)	8 (25.0%)	0.7016
Invasion lymphatique et/ou vasculaire (n = 44)	Oui	2 (16.7%)	2 (6.3%)	0.2967
Invasion osseuse (n = 44)	Oui	3 (25.0%)	2 (6.3%)	0.1158

Tableau 11: Analyse comparative des scores de l'AFIP, de Brandwein et de l'OMS 2017 selon le statut MAML2.

Caractéristiques initiales		FISH MAML2 négative N = 12)	FISH MAML2 positive (N = 32)	p
AFIP	1	7 (58.3%)	26 (81.3%)	0.0060
	2	1 (8.3%)	6 (18.8%)	
	3	4 (33.3%)	0 (0.0%)	
AFIP par classe	1	7 (58.3%)	26 (81.3%)	0.1387
	2-3	5 (41.7%)	6 (18.8%)	
BRANDWEIN	1	0 (0.0%)	1 (3.2%)	1.0000
	2	3 (25.0%)	8 (25.8%)	
	3	9 (75.0%)	22 (71.0%)	
BRANDWEIN par classe	1-2	3 (25.0%)	9 (29.0%)	1.0000
	3	9 (75.0%)	22 (71.0%)	
OMS 2017	1	0 (0.0%)	2 (6.3%)	0.8638
	2	4 (33.3%)	12 (37.5%)	
	3	8 (66.7%)	18 (56.3%)	
OMS 2017 par classe	1-2	4 (33.3%)	14 (43.8%)	0.7328
	3	8 (66.7%)	18 (56.3%)	

1.3. Analyse de survie

1.3.1. Survie sans événement

Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre la survie sans événement et le statut MAML2 ($p = 0.3380$) (**tableau 12**). 5 des 12 patients (41,7%) du groupe MAML2 – présentaient un événement contre 8 des 32 des patients (25,0%) du groupe MAML2 +.

Les taux de survie sans événement étaient les suivants :

- Groupe MAML2 – : survie sans événement (60 mois) = 63.6%, 95%CI = [29.7;84.5]
- Groupe MAML2 + : survie sans événement (60 mois) = 80.4%, 95%CI = [61.4;90.7]

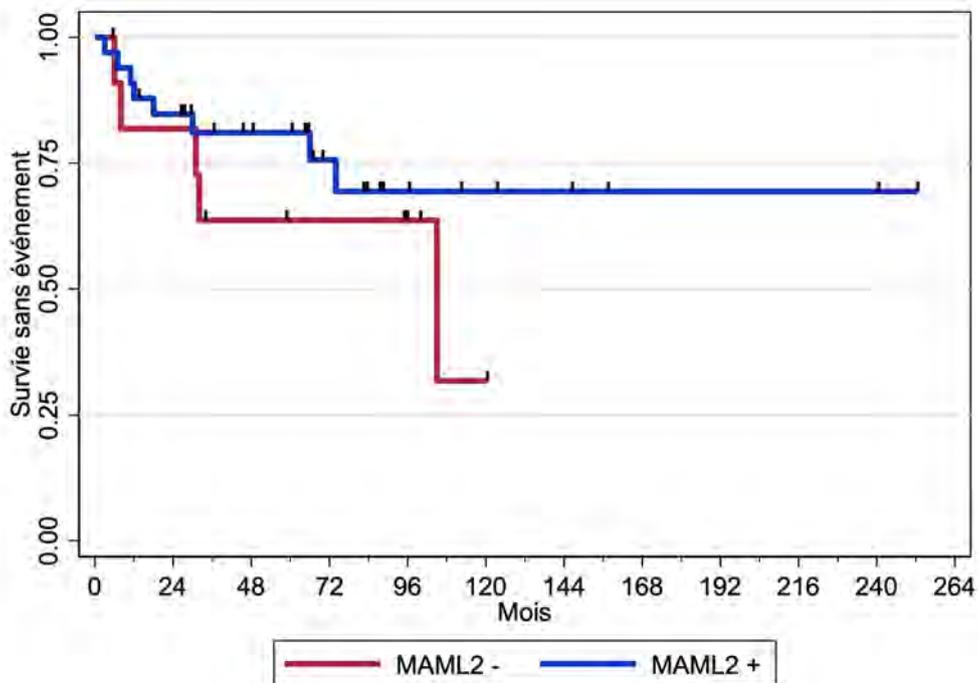


Figure 14: Courbes de survie sans événement en fonction du statut MAML2.

Les facteurs suivants étaient statistiquement corrélés à la survie sans événement : l'indice de Karnofsky ($\geq 90\%$ versus $<90\%$) ($p = 0.0319$), le statut T clinique (T1-2 versus T3-4) ($p = 0.0187$), le statut N clinique (N0 versus N1-2) ($p = 0.0030$), le stade (1-2 versus 3-4) ($p = 0.0289$) et les limites d'exérèse (saines versus douteuse/tumorales) ($p = 0.0246$) (**tableau 12**). Les autres facteurs pour lesquels une analyse univariable était possible et qui n'étaient pas corrélés à la survie sans événement sont également présentés dans le **tableau 12**.

Les analyses de survie sans événement en sous-groupe de localisation n'étaient pas réalisables en raison d'un effectif et d'un nombre d'événement trop faible.

Les caractéristiques de patients ayant présenté un événement sont répertoriées dans les **tableaux 13 et 14** .

Tableau 12: Survie sans événement : analyse univariable.

		Evt / N	Survie (60 mois) [95%CI]	p
FISH MAML2	Négative	5 / 12	63.6% [29.7;84.5]	0.3380
	Positive	8 / 32	80.4% [61.4;90.7]	
Age au diagnostic	< 60	7 / 24	77.6% [54.3;90.0]	0.6130
	≥ 60	6 / 20	73.3% [46.8;88.1]	
Sexe :	Féminin	11 / 27	69.6% [48.2;83.5]	0.0607
	Masculin	2 / 17	86.3% [54.7;96.5]	
BMI	< 25	6 / 23	77.2% [53.5;89.8]	0.9442
	≥ 25	4 / 15	77.8% [45.5;92.3]	
Consommation d'alcool	Non	9 / 36	79.1% [61.0;89.5]	0.3590
	Oui	2 / 5	53.3% [6.8;86.3]	
Consommation de tabac	Non	10 / 36	75.9% [57.4;87.2]	0.5832
	Oui	1 / 5	80.0% [20.4;96.9]	
Localisation tumorale	GSA principales	10 / 30	75.4% [55.0;87.5]	0.7246
	GSA accessoires	3 / 14	77.4% [44.9;92.1]	
	Submandibulaire	5 / 9	51.9% [16.4;78.8]	0.1336
	Autres	8 / 35	81.9% [63.9;91.4]	
Karnofsky	<90%	4 / 6	50.0% [11.1;80.4]	0.0319
	≥ 90%	4 / 22	80.6% [55.9;92.3]	
T	T1-2	4 / 24	86.3% [63.0;95.4]	0.0187
	T3-4	8 / 18	57.7% [30.8;77.4]	
N	N0	5 / 30	84.5% [63.6;93.9]	0.0030
	N1-2	7 / 11	45.5% [16.7;70.7]	
Stade	1-2	2 / 17	92.9% [59.1;99.0]	0.0289
	3-4	10 / 24	59.7% [36.6;76.8]	
Radiothérapie	Non	5 / 16	72.9% [42.6;89.0]	0.9217
	Oui	8 / 27	76.3% [54.5;88.6]	
Taille tumeur	≤ 20mm	3 / 17	87.4% [58.1;96.7]	0.2319
	> 20mm	6 / 18	75.5% [46.9;90.1]	
Invasion péri-nerveuse	Non	10 / 34	71.1% [51.6;83.9]	0.7090
	Oui	3 / 10	90.0% [47.3;98.5]	
Limite d'exérèse	Saine	5 / 26	87.3% [65.5;95.7]	0.0246
	douteuse/tumorale	5 / 12	64.3% [29.8;85.1]	

Tableau 13: Caractéristiques des patients ayant présenté un événement (1/2).

Cas	Âge	Sexe	Localisation	Taille T (mm)	AFIP	BRAND -WEIN	OMS 2017	Limite d'exérèse	N+	FISH MAML2	T	N	M
3	52	F	Parotide	20	2	3	3	Saine	-	Positive	2	0	0
11	28	F	Submandibulaire	20	2	3	3	Saine	oui	Positive	3	2	0
15	75	H	Oropharynx	-	1	3	2	-	-	Positive	3	2	1
17	43	F	Parotide	45	1	3	3	Douteuse	non	Négative	-	-	-
18	67	F	Sinus maxillaire	-	1	2	2	-	-	Positive	4	1	1
23	52	F	Parotide	8	1	3	2	Douteuse	-	Positive	1	0	0
24	62	H	Submandibulaire	DM	1	3	3	Saine	-	Négative	4	0	0
27	79	F	Sinus maxillaire	-	2	3	3	-	-	Positive	4	0	0
29	47	F	Parotide	30	1	3	3	Douteuse	oui	Négative	3	1	0
31	56	F	Parotide	60	1	3	2	Tumorale	non	Positive	4	0	0
33	91	F	Submandibulaire	21	3	3	3	Tumorale	oui RC+	Négative	2	1	0
39	51	F	Submandibulaire	33	1	3	2	Saine	oui RC+	Négative	2	2	0
43	66	F	Submandibulaire	40	1	3	3	Saine	oui RC+	Positive	3	1	0

DM : donnée manquante, N+ : métastase ganglionnaire histologique, RC : rupture capsulaire, TNM clinique (N : « nodes », M : métastase, T : tumeur).

Tableau 14: Caractéristiques des patients ayant présenté un événement (2/2).

Cas	Stade	Chirurgie	Radio-thérapie (durée en jours)	CT (durée en jours)	Suivi global	Vivant/décédé	RLR (suivi)	Métastase (suivi)
3	II	Oui (T)	Non	Non	66	Décédé	Non	Non
11	IV	Oui (T+N)	Oui (T+N) (21)	Non	20	Vivant	Oui (12)	Oui (17)
15	IV	Non	Non	Oui (64)	3	Décédé	Non	Non
17	-	Oui (T+N)	Oui (56)	Non	168	Vivant	Oui (132)	Oui (105)
18	IV	Non	Oui (13)	Oui	7	Décédé	Non	Non
23	I	Oui (T)	Non	Non	30	Décédé	Non	Non
24	IV	Oui (T)	Non	Non	31	Décédé	Non	Non
27	IV	Non	Oui (13)	Non	11	Décédé	Oui (11)	Non
29	III	Oui (T+N)	Oui (T+N)	Non	6	Vivant	Oui (6)	Non
31	IV	Oui (T+N)	Oui (T) (55)	Non	41	Vivant	Oui (18)	Oui (20)
33	III	Oui (T+N)	Non	Non	9	Vivant	Oui (8)	Oui (8)
39	IV	Oui (T+N)	Oui (42)	Oui (42)	49	Décédé	Non	Oui (32)
43	III	Oui (T+N)	Oui	Non	74	Vivant	Oui (74)	Non

CT : chimiothérapie, DM : donnée manquante, N : « nodes », RLR : récurrence/progression locorégionale, T : tumeur. Les durées de suivi sont données en mois.

1.3.2. Survie globale

L'analyse univariante de la survie globale n'était pas réalisable en raison d'un trop faible nombre d'événement. 2 des 12 patients (16,7%) du groupe MAML2 – présentaient un événement contre 5 des 32 des patients (15,6%) du groupe MAML2 +.

Les taux de survie sans événement étaient les suivants :

- Groupe MAML2 – : survie globale (60 mois) = 76.2%, 95%CI = [33.2;93.5]
- Groupe MAML2 + : survie globale (60 mois) = 86.7%, 95%CI = [68.1;94.8]

2. GRADE HISTOLOGIQUE

2.1. Analyse descriptive

Les résultats de la relecture histologique et du grading des 44 échantillons tumoraux sont reportés dans les **tableaux 6 et 7**. 43 échantillons étaient gradés avec les 3 scores. 1 seul échantillon n'avait pu être gradé avec le score de Brandwein, lié à l'absence d'interface tumeur/tissu sain.

Selon l'AFIP, 33 tumeurs (75%) étaient de grade 1, 7 de grade 2 (15,9%) et 4 de grade 3 (9,1%). Selon Brandwein, 1 tumeur (2,3%) étaient de grade 1, 11 de grade 2 (25,6%) et 31 de grade 3 (72,1%). Selon l'OMS 2017, 2 tumeurs (4,5%) étaient de grade 1, 16 de grade 2 (36,4%) et 26 de grade 3 (59,1%) (**figure 15**).

25 tumeurs (sur 43) (58%) étaient de grade 2 avec au moins 1 des 3 scores. Il y avait une discordance de grade dans 39 cas (91%). 2 exemples de cas discordants typiques sont présentés dans l'**annexe 5**. Le grade était concordant pour 4 cas, (3 étaient de haut grade et 1 de bas grade dans les trois systèmes de score).

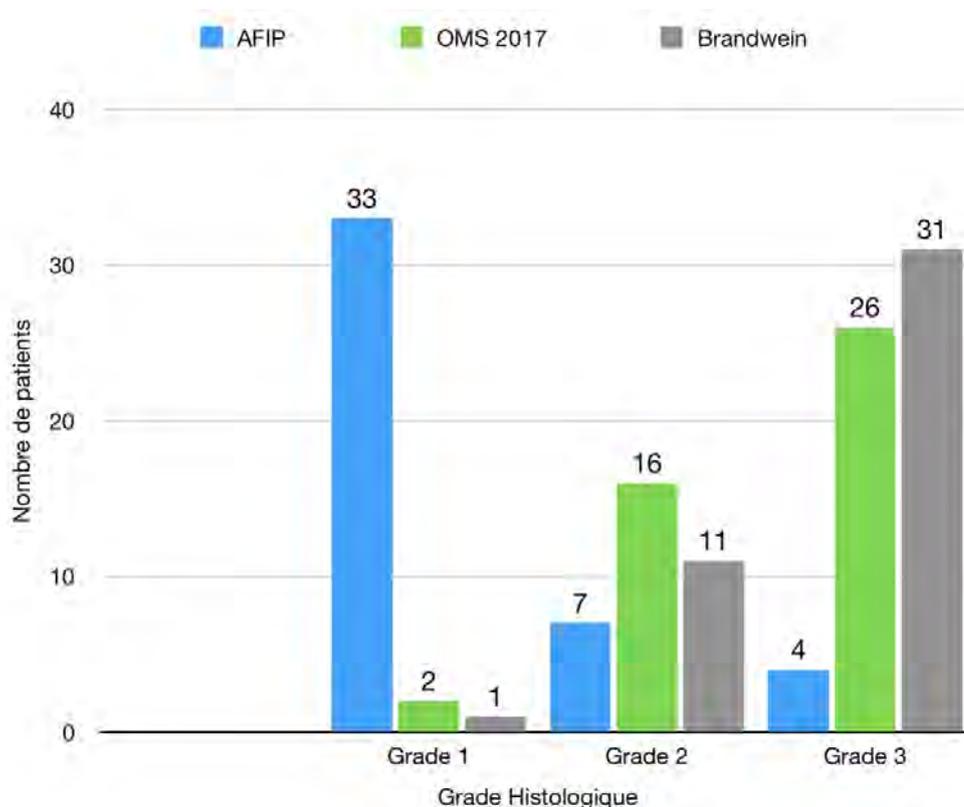


Figure 15: Répartition des grades 1, 2 et 3 selon les trois scores : AFIP, OMS 2017 et Brandwein.

La répartition des grades tumoraux (1, 2 et 3) selon le score utilisé parmi les 13 patients avec un événement est reportée dans le **tableau 15**. Selon le score de Brandwein, parmi les 13 patients ayant présenté un évènement, 12 (92%) présentaient une tumeur de grade 3, un seul une tumeur de grade 2 (décès dans le cadre d'une tumeur de stade IV du sinus maxillaire (cas 18, **tableaux 13 et 14**) et aucun une tumeur de grade 1. Selon le score de l'AFIP, toujours parmi ces 13 patients, un seul présentait une tumeur de grade 3, 3 de grade 2 (23%) et 9 de grade 1 (69%). Selon le score de l'OMS 2017, 8 présentaient une tumeur de grade 3 (62%), 5 de grade 2 (38%) et aucun de grade 1.

A noter que tous les patients ayant une récurrence/progression loco-régionale ou métastase présentaient une tumeur de grade 3 selon le score de Brandwein. 57% des patients ayant une récurrence/progression locorégionale et 60% des patients ayant une métastase présentaient une tumeur de grade 1 selon l'AFIP. 86% des patients ayant une récurrence/progression locorégionale et 57% des patients ayant une métastase présentaient une tumeur de grade 3 selon l'OMS 2017. Aucun patient ayant une récurrence/progression loco-régionale ou de métastase ne présentait de tumeur de grade 1 dans cette classification.

Tableau 15: Evénement versus grade.

	1 ^{er} Evénement (N =13) (%)	Récurrence/progression locorégionale (N = 7) (%)	Métastase (N = 5) (%)	Décès (N = 7) (%)
BRANDWEIN				
Grade 1	0 / 13 (0)	0 / 7 (0)	0 / 5 (0)	0 / 7 (0)
Grade 2	1 / 13 (8)	0 / 7 (0)	0 / 5 (0)	1 / 7 (14)
Grade 3	12 / 13 (92)	7 / 7 (100)	5 / 5 (100)	6 / 7 (86)
Grade 1-2	1 / 13 (8)	0 / 7 (0)	0 / 5 (0)	1 / 7 (14)
Grade 3	12 / 13 (92)	7 / 7 (100)	5 / 5 (100)	6 / 7 (86)
AFIP				
Grade 1	9 / 13 (69)	4 / 7 (57)	3 / 5 (60)	5 / 7 (71)
Grade 2	3 / 13 (23)	2 / 7 (29)	1 / 5 (20)	2 / 7 (29)
Grade 3	1 / 13 (8)	1 / 7 (14)	1 / 5 (20)	0 / 7 (0)
Grade 1	9 / 13 (69)	4 / 7 (57)	3 / 5 (60)	5 / 7 (71)
Grade 2-3	4 / 13 (31)	3 / 7 (43)	2 / 5 (40)	2 / 7 (29)
OMS 2017				
Grade 1	0 / 13 (0)	0 / 7 (0)	0 / 5 (0)	0 / 7 (0)
Grade 2	5 / 13 (38)	1 / 7 (14)	2 / 5 (40)	4 / 7 (57)
Grade 3	8 / 13 (62)	6 / 7 (86)	3 / 5 (60)	3 / 7 (43)
Grade 1-2	5 / 13 (38)	1 / 7 (14)	2 / 5 (40)	4 / 7 (57)
Grade 3	8 / 13 (62)	6 / 7 (86)	3 / 5 (60)	3 / 7 (43)

2.2. Analyse de survie

L'analyse univariable de la survie sans événement n'était possible qu'en regroupant les patients en 2 groupes pour chaque score. Ainsi nous comparons la survie sans événement de grades 1-2 versus 3 des scores Brandwein et de l'OMS 2017 et la survie des grades 1 versus 2-3 du score de l'AFIP.

Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre la survie sans événement (**tableau 16**) et :

- le score de Brandwein (grade 1-2 versus 3) ($p = 0,1105$) : 8% (1/12) des patients avec une tumeur de grade 1 ou 2 et 39% (12/31) des patients avec une tumeur de grade 3 avaient présenté un événement.

- le score de l'AFIP (grade 1 versus 2-3) ($p = 0,6211$) : 27% (9/33) des patients avec une tumeur de grade 1 et 36% (1/11) des patients avec une tumeur de grade 2 ou 3 avaient présenté un événement.

- le score de l'OMS 2017 (grade 1-2 versus 3) ($p = 0,9361$) : 28% (5/18) des patients avec une tumeur de grade 1 ou 2 et 31% (8/26) des patients avec une tumeur de grade 3 avaient présenté un événement.

Les courbes de survies sans événement selon le grade de Brandwein, de l'AFIP et de l'OMS 2017 sont présentées dans les **figures 16, 17 et 18**.

Tableau 16: Survie sans événement selon le grade : analyse univariable.

		Evt / N	Survie (60 mois) [95%CI]	p
BRANDWEIN	1-2	1 / 12	91.7% [53.9;98.8]	0.1105
	3	12 / 31	69.0% [48.8;82.6]	
AFIP	1	9 / 33	76.8% [57.2;88.3]	0.6211
	2-3	4 / 11	70.0% [32.9;89.2]	
OMS 2017	1-2	5 / 18	69.1% [40.5;86.0]	0.9361
	3	8 / 26	79.6% [57.6;91.0]	

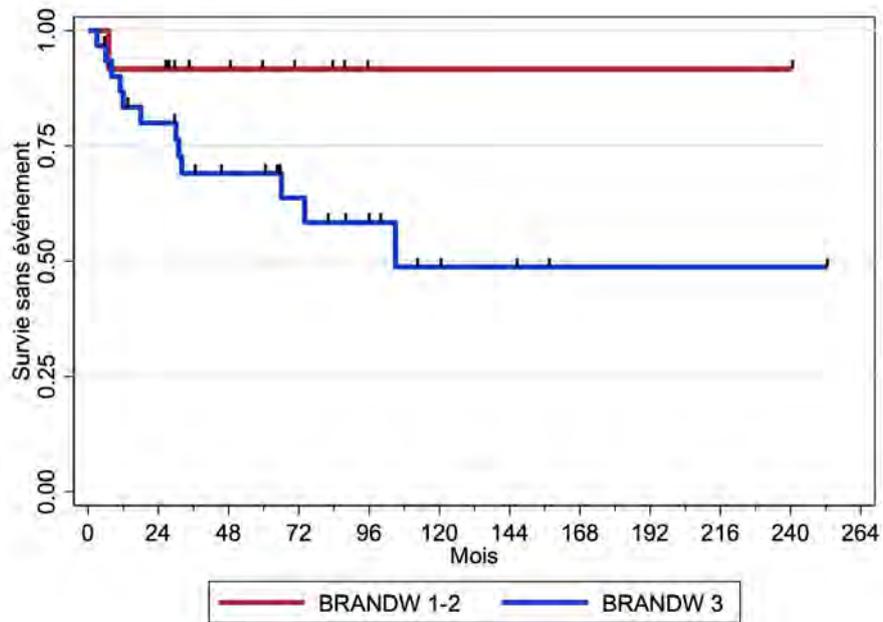


Figure 16: Courbes de survie sans événement selon le grade de Brandwein.

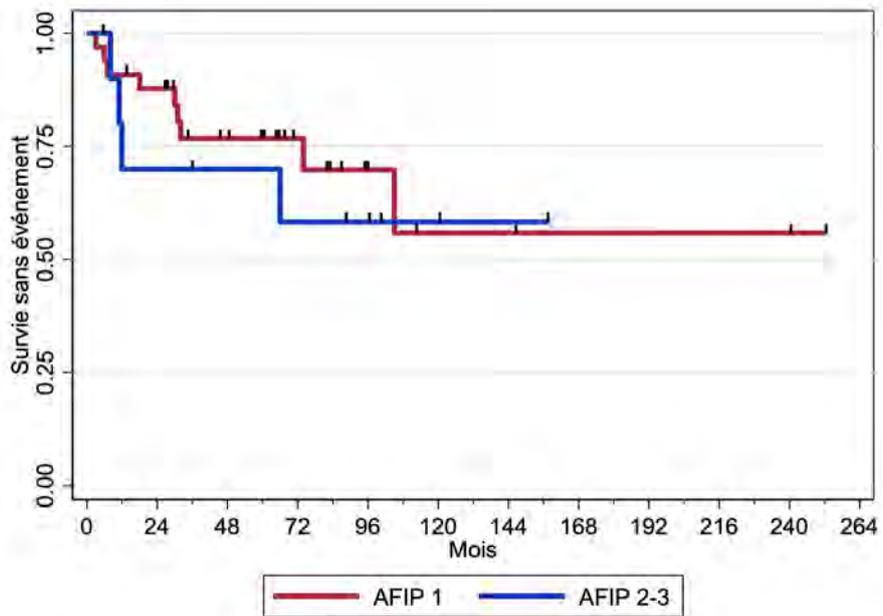


Figure 17: Courbes de survie sans événement selon le grade de l'AFIP.

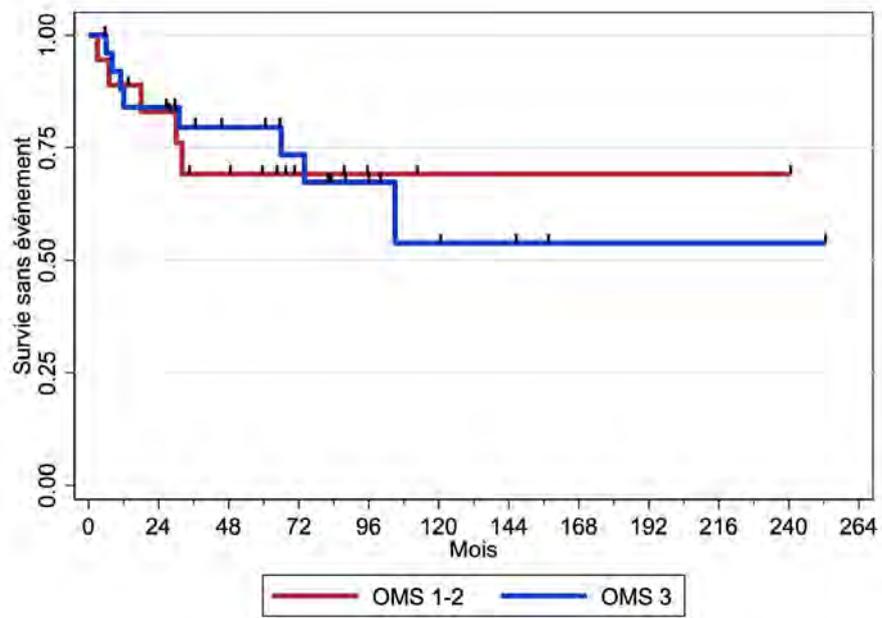


Figure 18: Courbes de survie sans événement selon le grade de l’OMS 2017.

2.3. Analyse du sous-groupe « sans les glandes sub-mandibulaires » (N = 35)

La répartition du grade selon le score utilisé pour les 35 patients du sous-groupe « sans les glandes sub-mandibulaires » est présenté dans la **figure 19**.

Selon l'AFIP, 28 tumeurs (80%) étaient de grade 1, 5 de grade 2 (14,3%) et 2 de grade 3 (5,7%). Selon Brandwein, 1 tumeur (2,9%) était de grade 1, 11 de grade 2 (32,4%) et 22 de grade 3 (64,7%). Selon l'OMS 2017, 2 tumeurs (5,7%) étaient de grade 1, 15 de grade 2 (42,9%) et 18 de grade 3 (51,4%).

Sur les 34 cas avec un grade attribué pour chaque score, 22 (68%) étaient de grade 2 avec au moins 1 des 3 scores.

Il y avait une discordance de grade dans 31 cas (91%). Le grade était concordant pour 3 cas (2 cas étaient de haut grade et 1 cas de bas grade).

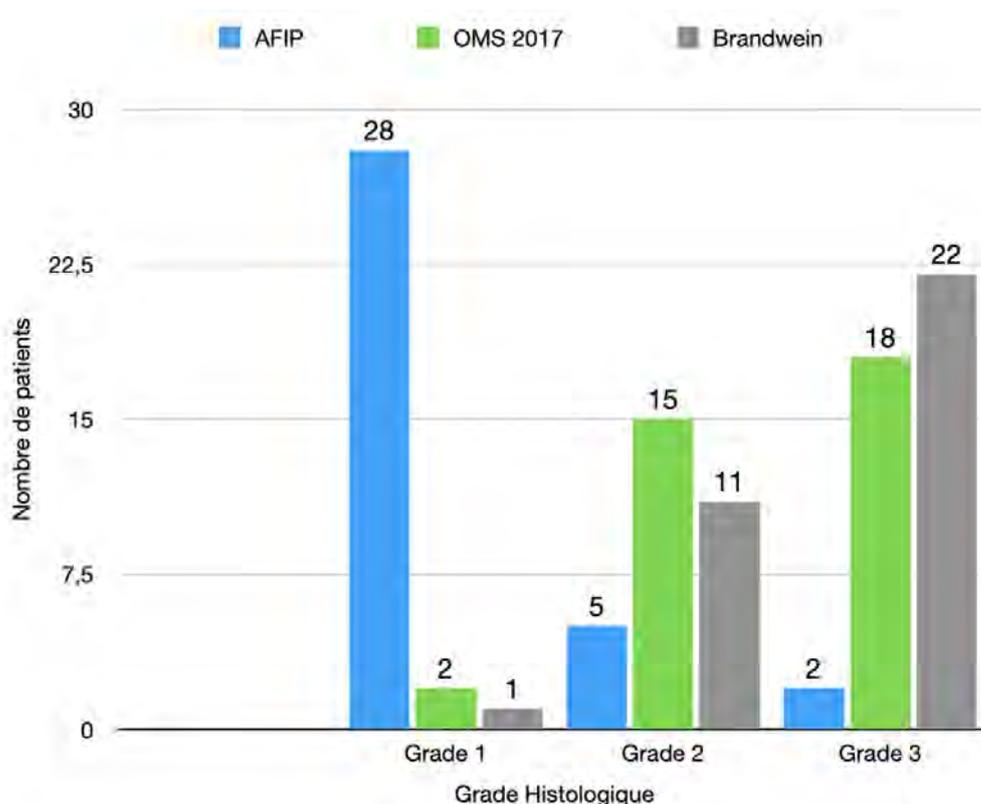


Figure 19: Répartition des grades selon les scores de l'AFIP, de l'OMS et de Brandwein (sous-groupe "sans les glandes sub-mandibulaires").

8 des 35 patients (22,9%) du sous-groupe « sans les glandes sub-mandibulaires » présentaient un événement. La répartition des grades tumoraux (1, 2 et 3) selon le score utilisé parmi ces 8 patients est reportée dans le **tableau 17**.

Selon le score de Brandwein, parmi les 8 patients ayant présenté un évènement, 7 (88%) présentaient une tumeur de grade 3, un seul une tumeur de grade 2 (décès dans le cadre d'une tumeur de stade IV du sinus maxillaire (cas 18, **tableaux 13 et 14**) et aucun une tumeur de grade 1. Selon le score de l'AFIP, toujours parmi ces 8 patients, aucun ne présentait de tumeur de grade 3, 2 de grade 2 (25%) et 6 de grade 1 (75%). Selon le score de l'OMS 2017, 4 présentaient une tumeur de grade 3 (50%), 4 de grade 2 (50%) et aucun de grade 1.

A noter que tous les patients ayant une récurrence/progression loco-régionale ou métastase présentaient une tumeur de grade 3 selon le score de Brandwein. 75% des patients ayant une récurrence/progression locorégionale et 100% des patients ayant une métastase présentaient une tumeur de grade 1 selon l'AFIP et aucun de ces patients ne présentait de grade 3. 75% des patients ayant une récurrence/progression locorégionale et 50% des patients ayant une métastase présentaient une tumeur de grade 3 selon l'OMS 2017. Aucun patient ayant une récurrence/progression loco-régionale ou de métastase ne présentait de tumeur de grade 1 dans cette classification.

Tableau 17: Événement versus grade (sous-groupe "sans les glandes sub-mandibulaires" (N = 35)).

	1 ^{er} Événement (N = 8)	Récidive (N = 4)	Métastase (N = 2)	Décès (N = 5)
BRANDWEIN				
Grade 1	0 / 8 (0)	0 / 4 (0)	0 / 2 (0)	0 / 5 (0)
Grade 2	1 / 8 (12)	0 / 4 (0)	0 / 2 (0)	1 / 5 (20)
Grade 3	7 / 8 (88)	4 / 4 (100)	2 / 2 (100)	4 / 5 (80)
Grade 1-2	1 / 8 (12)	0 / 4 (0)	0 / 2 (0)	1 / 5 (20)
Grade 3	7 / 8 (88)	4 / 4 (100)	2 / 2 (100)	4 / 5 (80)
AFIP				
Grade 1	6 / 8 (75)	3 / 4 (75)	2 / 2 (100)	3 / 5 (60)
Grade 2	2 / 8 (25)	1 / 4 (25)	0 / 2 (0)	2 / 5 (40)
Grade 3	0 / 8 (0)	0 / 4 (0)	0 / 2 (0)	0 / 5 (0)
Grade 1	6 / 8 (75)	3 / 4 (75)	2 / 2 (100)	3 / 5 (60)
Grade 2-3	2 / 8 (25)	1 / 4 (25)	0 / 2 (0)	2 / 5 (40)
OMS 2017				
Grade 1	0 / 8 (0)	0 / 4 (0)	0 / 2 (0)	0 / 5 (0)
Grade 2	4 / 8 (50)	1 / 4 (25)	1 / 2 (50)	3 / 5 (60)
Grade 3	4 / 8 (50)	3 / 4 (75)	1 / 2 (50)	2 / 5 (40)
Grade 1-2	4 / 8 (50)	1 / 4 (25)	1 / 2 (50)	3 / 5 (60)
Grade 3	4 / 8 (50)	3 / 4 (75)	1 / 2 (50)	2 / 5 (40°)

L'analyse univariante de la survie sans événement en fonction du score histologique utilisé n'était pas réalisable dans ce sous-groupe « sans les glandes sub-mandibulaires » en raison d'un effectif trop faible et d'un nombre d'événement limité. Les courbes de survies sans événement selon le grade de Brandwein, de l'AFIP et de l'OMS 2017 sont présentées dans les **figures 20, 21 et 22**.

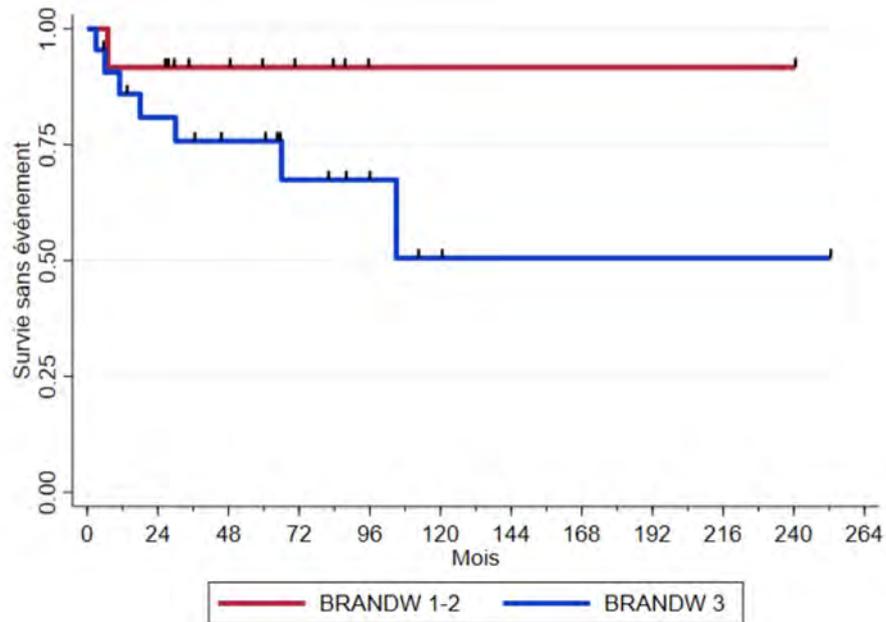


Figure 20: Courbes de survie sans événement selon le grade de Brandwein (sous-groupe "sans les glandes sub-mandibulaires").

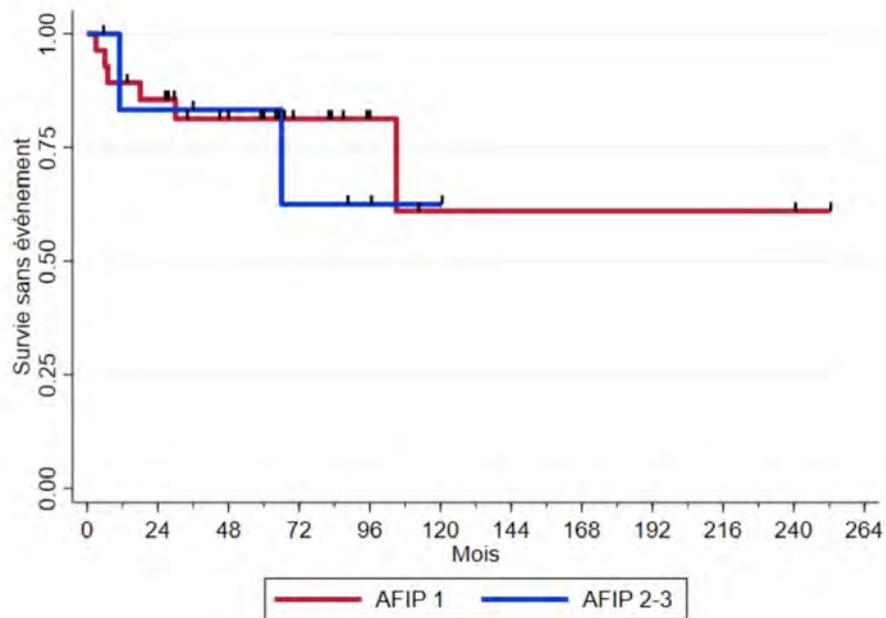


Figure 21: Courbes de survie sans événement selon le grade de l'AFIP (sous-groupe "sans les glandes sub-mandibulaires").

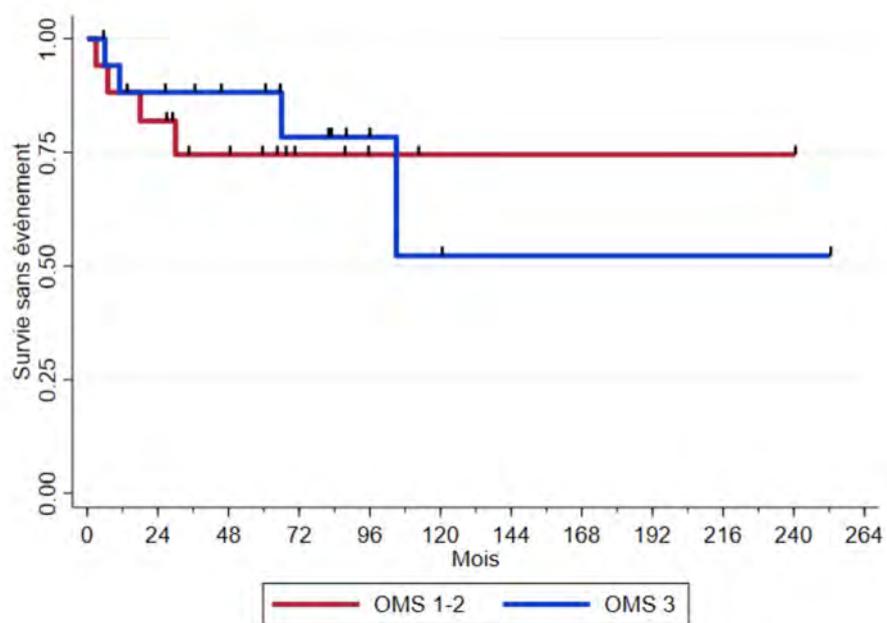


Figure 22: Courbes de survie sans événement selon le grade de l'OMS 2017 (sous-groupe "sans les glandes sub-mandibulaires").

DISCUSSION

1. Statut MAML2

Cette étude avait pour but de déterminer si le statut MAML2 pouvait discriminer les carcinomes muco-épidermoïdes de grade intermédiaire en deux classes pronostiques. L'hypothèse de départ était que la présence du réarrangement du gène MAML2 était de pronostic favorable et donc nous nous attendions à ce que le groupe de patients avec un statut positif évolue mieux que celui avec un statut négatif.

Dans cette étude de cohorte multicentrique et rétrospective incluant 44 cas avec un suivi médian de 67 mois, nous n'avons pas trouvé de corrélation statistiquement significative entre la survie sans événement (survie sans récurrence/progression locorégionale, métastase à distance ou décès toutes causes confondues) et le statut MAML2. Cependant nous retenons la tendance à une survie sans événement moins favorable pour les patients du groupe MAML2 – ($p = 0,3380$) : 41,7% (5/12) des patients avec une tumeur MAML2 – contre 25,0% (8/32) des patients avec une tumeur MAML2 + avaient présenté un événement.

Cette tendance pourrait être expliquée en premier lieu par des facteurs histologiques. En effet, selon nos données, les tumeurs MAML2 – semblent plus agressives car statistiquement corrélées à des caractéristiques histologiques péjoratives :

- La pauvreté en cellules muco-sécrétantes : 83,3% versus 31,3% ($p = 0,0020$) : les tumeurs étaient moins bien différenciées.
- Un compte mitotique $\geq 4/10$ HPF : 41,7% versus 9,4% ($p = 0,0249$) : les tumeurs étaient plus proliférantes.
- Un grade 3 de l'AFIP : 33,3% versus 0,0% ($p = 0,0060$) : les tumeurs étaient de plus haut grade histologique. Pour mémoire, il n'y avait pas de corrélation entre le statut MAML2 et le score de Brandwein, tout comme dans l'étude de Luk et al. (21), même si celle-ci est rapportée par Seethala et al. (19).
- La présence de ganglions métastatiques histologiquement au moment du diagnostic : 66,7% versus 22,2% ($p = 0,0393$) : les tumeurs étaient plus agressives.

Ces constatations suggèrent que l'absence de significativité de la survie sans événement entre les deux groupes pourrait être due à un manque de puissance lié à un faible nombre d'événements ainsi qu'à une faible prévalence du statut MAML2 – : sur 44 cas, seuls 13 patients (29,5%) ont présenté un événement et seuls 12 patients (27,3%) étaient MAML2 – .

Nos résultats semblent cohérents avec les données de la littérature. Plusieurs études montrent une corrélation statistique entre la survie sans maladie et le statut MAML2, les tumeurs MAML2 – ayant une évolution plus défavorable. Cela est rapporté par plusieurs études qui incluaient un nombre de cas variant de 29 à 101 cas (16–22). Cependant l'analyse de survie de la plupart de ces études sont univariées et ne prennent pas en compte les facteurs confondants comme l'âge, le stade, le statut TNM clinique, le grade et les limites d'exérèse.

Parmi ces études, certaines rapportent une corrélation statistique entre le statut MAML2 – et les critères histologiques que nous avons retrouvés : une moins bonne différenciation tumorale, un index mitotique plus élevé, un grade de l'AFIP plus élevé, et un statut N clinique positif. De plus, un nombre ≥ 4 mitoses pour 10 champs au fort grossissement et la présence de métastase ganglionnaire sont déjà rapportés comme associés à un pronostic plus défavorable (5).

Cependant, nous avons constaté dans notre cohorte des cas de mauvaise évolution clinique malgré la présence du réarrangement du gène MAML2 : un patient a présenté une récurrence loco-régionale à 74 mois du diagnostic initial et deux patients ont présenté respectivement une récurrence loco-régionale à 12 et 18 mois et des métastases à distance à 17 et 20 mois. Il est à noter que ces patients avaient eu un traitement chirurgical de la tumeur initiale et un curage ganglionnaire ainsi qu'une radiothérapie. Plusieurs autres travaux n'ont pas mis en évidence de corrélation statistique entre la survie et le statut MAML2 et nous invitent à la prudence en suggérant que le statut MAML2 n'est peut-être pas un bon candidat pour prédire le pronostic (23–26). En effet des tumeurs MAML2 + ont montré une évolution péjorative, suggérant que le statut MAML2 seul ne suffit pas à caractériser le degré d'agressivité biologique d'une tumeur. Dans ces tumeurs MAML2 + de pronostic

défavorable, des anomalies du nombre de copie du gène, comme par exemple la perte du locus du gène suppresseur de tumeur CDKN2A, ont été mises en évidence par CGH, faisant état d'une génomique complexe dans ces tumeurs. Une autre étude a suggéré que le statut MAML2 pouvait permettre de subdiviser les carcinomes muco-épidermoïdes en trois sous-groupes : le sous-groupe MAML2 + sans anomalie du nombre de copie du gène de pronostic favorable, le sous-groupe MAML2 + avec altération du nombre de copie du gène, de pronostic plus défavorable, et le sous-groupe MAML2 – de pronostic également plus défavorable (38,39). Cela suggère que nous ne pouvons pas considérer à l'heure actuelle le réarrangement du gène MAML2 comme un facteur pronostic indépendant et qu'il faudra probablement l'associer à l'avenir à d'autres marqueurs moléculaires responsables de la mauvaise évolution de ces tumeurs.

2. Grade histologique

Notre étude avait pour objectif secondaire de réévaluer le grade histologique selon 3 méthodes (AFIP, Brandwein, et OMS 2017) et d'évaluer la corrélation de chacune à la survie sans événement et à la survie globale.

Dans notre cohorte, le score de Brandwein était plus sévère et attribuait plus de hauts grades (72,1% de grade 3) alors que le score de l'AFIP attribuait plus de bas grades (75% de grade 1), le score de l'OMS 2017 semblant attribuer les grades de façon intermédiaire. En effet le score de Brandwein comporte trois critères péjoratifs supplémentaires qui ne sont pas pris en compte dans le score de l'AFIP : l'invasion lymphatique et/ou vasculaire, l'invasion osseuse et le pattern d'infiltration. De plus le score de Brandwein ne tolère aucun critère pour les tumeurs de bas grade, les tumeurs étant de haut grade à partir de deux critères, alors que le score de l'AFIP tolère 1 voire 2 critères pour les tumeurs de bas grade.

Cela montre qu'en fonction du score utilisé une tumeur aura plus de chance d'être classée de bas grade selon l'AFIP et de haut grade selon Brandwein soulignant la nécessité d'harmoniser les pratiques des pathologistes.

Par ailleurs, dans notre étude, il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre la survie sans événement et le grade histologique, quel-que soit le score utilisé. Cependant le score de Brandwein semblait mieux stratifier la survie sans événement que les deux autres scores étudiés.

Ainsi le score de Brandwein semble le plus adapté pour éviter un « sous-traitement » des patients : seul 1 patient sur les 12 classés Brandwein 1-2 a présenté un événement. En comparaison, plus d'un quart des patients classés AFIP 1 ou OMS 1-2 ont présenté un événement (9/33 et 5/18 respectivement). Par conséquent, 92% des tumeurs avec événement étaient de grade 3 avec le score de Brandwein et seulement 8% étaient de grade 3 avec le score de l'AFIP et 62% avec le score de l'OMS 2017. De plus, le score de l'AFIP semble inadapté quelle que soit la localisation : les performances de ce score ne s'amélioreraient pas lors de l'analyse en sous-groupe excluant les glandes sub-mandibulaires alors que le score de Brandwein semblait avoir la même précision quelle que soit la localisation tumorale.

Par ailleurs, l'utilisation du score de Brandwein - qui a pourtant tendance à surgrader les lésions - ne semble pas pour autant s'accompagner d'un plus grand risque de sur-diagnostic de grades 3 et donc d'un potentiel « sur-traitement » : 39% (12/31) des patients Brandwein 3 ont présenté un événement, ce qui est supérieur aux 25% (1/4) des patients AFIP 3 et aux 31% (8/26) des patients OMS 2017 3.

Ces observations sont cohérentes avec les données de la littérature. Des études avaient déjà rapporté que le score de Brandwein était plus sévère que le score de l'AFIP (5,15,40). En 2001, Brandwein et al. avait déjà souligné l'importante discordance entre ces deux scores : le score AFIP sous-gradait les tumeurs dans 98% de ces discordances. En 2012, l'étude de Bai et al. (76 cas) (40) avait montré que le score de Brandwein surgradait 41% des tumeurs par rapport au score de l'AFIP. Deux études suggèrent que le score de Brandwein semble plus adapté et qu'il est un meilleur reflet du devenir biologique de la tumeur que le score de l'AFIP (Bai et al. et de Cipriani et al.) (26,40). Deux études suggèrent que les tumeurs de grade 1 et 2 selon Brandwein évoluent de la même manière et que le grade 3 de Brandwein correspond à des tumeurs plus agressives biologiquement (Nance et al. et Cipriani et al.) (26,41). Dans l'étude de Cipriani et al. portant sur 40 carcinomes

muco-épidermoïdes, le score de Brandwein est corrélé à la survie sans maladie et sans récurrence dans le groupe de tumeurs de grade 1-2, suggérant que les grades 1 et 2 de Brandwein correspondent à des tumeurs biologiquement de bas grade, ne nécessitant probablement pas de thérapie adjuvante. Dans cette étude le score de Brandwein binaire (grade 3 versus grade 1-2) stratifie mieux les patients en groupes à risque de récurrence différents que les autres scores dont l'AFIP, suggérant qu'il est le meilleur reflet du devenir biologique dans les carcinomes muco-épidermoïdes et que le score de l'AFIP devrait être abandonné. Aro et al. montrent sur une cohorte de 53 tumeurs une corrélation entre la survie sans maladie et le score de l'AFIP avec une stratification en deux groupes : tumeurs de grade 1 versus grade 2-3, suggérant que les tumeurs de grade 2 selon l'AFIP nécessiteraient une thérapie plus agressive que les tumeurs de grade 1 (42).

L'OMS semble avoir suivi ces tendances. Ses dernières recommandations (2017) ne mentionnent aucun score alors qu'elle avait recommandé le score de l'AFIP en 2005 et la description des différents grades qui en est faite ressemble étroitement au score de Brandwein (1,2).

3. Facteurs de risques corrélés à la survie sans événement

Notre étude montrait une différence significative en terme de survie sans événement pour les facteurs suivants : l'indice de Karnofsky ($\geq 90\%$ versus $< 90\%$) ($p = 0.0319$), statut T clinique (T1-2 versus T3-4) ($p = 0.0187$), le statut N clinique (N0 versus N1-2) ($p = 0.0030$), le stade (1-2 versus 3-4) ($p = 0.0289$) et les limites d'exérèse (saine versus douteuse ou tumorale) ($p = 0.0246$). Alors même que nous avons une cohorte de patients et un nombre d'événement limités, ces facteurs reconnus en cancérologie corrélaient avec la survie et soulignent l'importance d'une évaluation clinique (Karnofsky et cTNM) et anatomopathologique (qualité des marges d'exérèse) rigoureuse dans le choix de l'attitude thérapeutique.

4. Limites

Les limites principales de cette étude étaient le faible nombre de patients et d'événements ayant pu empêcher la mise en évidence d'une différence de survie statistiquement significative en fonction du statut MAML2 et en fonction du grade histologique. Par ailleurs, une analyse de la survie globale et des analyses multivariées n'étaient pas possibles en raison de ce faible nombre d'événement, ne permettant pas le contrôle d'éventuels facteurs confondants.

Ce potentiel manque de puissance de notre étude est toutefois à nuancer. Notre cohorte multicentrique comportait 44 patients et un suivi médian de 67 mois. A titre de comparaison les cohortes existantes à ce sujet ayant trouvé une corrélation comptent de 29 à 101 patients avec un suivi médian allant de 42 à 80 mois (16–22).

Quant à l'attribution du grade histologique, le principal biais était lié à l'échantillonnage tumoral. Nous n'observions qu'un lame pour chaque tumeur. Cependant ce biais était assez limité car nous avons demandé un bloc représentatif de la tumeur. Par ailleurs nous prenions en compte dans l'attribution du score l'invasion lymphatique et/ou vasculaire, l'invasion péri-nerveuse et l'invasion osseuse quand ils étaient mentionnés dans le compte rendu du pathologiste initial, même si nous ne les constatons pas lors de notre lecture de cette unique lame.

Enfin, comme dans toute étude rétrospective, il y a des risques de biais liés aux données manquantes et aux erreurs de la base de données.

5. Conclusion

En l'état actuel des connaissances, le statut MAML2 ne semble pas pouvoir stratifier la classe des carcinomes muco-épidermoïdes de grade intermédiaire en deux classes pronostiques. De nouvelles études avec de plus grandes cohortes et des analyses multivariées sont nécessaires pour répondre à cette question.

Le score de Brandwein semble le plus corrélé à la survie des patients alors que depuis 2005 c'est le score de l'AFIP (recommandé par l'OMS) qui a été largement utilisé. Nous pouvons émettre l'hypothèse que les difficultés de prise en charge des carcinomes muco-épidermoïdes de grade intermédiaire sont en partie liées à

l'utilisation d'un système de grading inadapté. Un changement à la faveur du score de Brandwein pourrait tendre à résoudre ce problème.

En conclusion, il apparaît que l'évaluation clinique du patient par l'appréciation de l'indice de Karnofsky et la détermination précise du stade cTNM ainsi que l'évaluation rigoureuse des marges d'exérèse restent les meilleurs indicateurs pour la prise en charge thérapeutique des carcinomes muco-épidermoïdes de grade intermédiaire. Le score de Brandwein, en complément de ces éléments, semble actuellement le plus apte à fournir une aide supplémentaire à la prise de décision, incitant à traiter les tumeurs de grade 1-2 comme des bas grades et les tumeurs de grade 3 comme des hauts grades. Le statut MAML2 quant à lui reste utile pour confirmer une suspicion diagnostique notamment sur des prélèvements biopsiques ou cytologiques. Son utilité pronostique doit être d'avantage étayée par des études de biologie moléculaire afin de mieux caractériser ce groupe de carcinomes muco-épidermoïdes.

Vu permis d'impression
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan



Didier CARRIÉ

Professeur Pierre BROUSSET
Directeur du Département de Pathologie
Institut Universitaire du Cancer
Toulouse Oncopôle
1, av. Irène Joliot-Curie - 31059 Toulouse cedex 9
Tél. 05 31 15 61 41

BIBLIOGRAPHIE

1. Barnes L, Eveson, JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours. 3rd ed. IARC Press. 2005; 430 p. (In WHO classification of tumours).
2. Adel K. El Naggar, John K.C. Chan, Jennifer R. Grandis, Takashi Takata, Pieter J. Slootweg. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. IARC Press. 2017; 347 p. (In WHO classification of tumours).
3. Bradley PJ, McGurk M. Incidence of salivary gland neoplasms in a defined UK population. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 jul;51(5):399-403.
4. Fu J-Y, Wu C-X, Shen S-K, Zheng Y, Zhang C-P, Zhang Z-Y. Salivary gland carcinoma in Shanghai (2003-2012): an epidemiological study of incidence, site and pathology. *BMC Cancer*. 2019 apr;19(1):350.
5. Katabi N, Ghossein R, Ali S, Dogan S, Klimstra D, Ganly I. Prognostic features in mucoepidermoid carcinoma of major salivary glands with emphasis on tumour histologic grading. *Histopathology*. 2014 dec;65(6):793-804.
6. Ritwik P, Cordell KG, Brannon RB. Minor salivary gland mucoepidermoid carcinoma in children and adolescents: a case series and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2012 jul;6:182.
7. Brookstone MS, Huvos AG. Central salivary gland tumors of the maxilla and mandible: A clinicopathologic study of 11 cases with an analysis of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992 mar;50(3):229-36.
8. Li Y, Li L-J, Huang J, Han B, Pan J. Central malignant salivary gland tumors of the jaw: retrospective clinical analysis of 22 cases. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2008 nov;66(11):2247-53.
9. Byrd SA, Spector ME, Carey TE, Bradford CR, McHugh JB. Predictors of recurrence and survival for head and neck mucoepidermoid carcinoma. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2013 sept;149(3):402-8.

10. Membres du réseau REFCOR (Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORLS Rares). Recommandation pour la pratique clinique. G4 - tumeurs malignes primitives glandes salivaires. refcor.org. 2009.
11. Stewart FW, Foote FW, Becker WF. Muco-Epidermoid Tumors of Salivary Glands. *Ann Surg.* 1945 nov;122(5):820-44.
12. Foote FW, Frazell EL. Tumors of the major salivary glands. *Cancer.* 1953;6(6):1065-133.
13. Auclair PL, Goode RK, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer.* 1992 apr;69(8):2021-30.
14. Goode RK, Auclair PL, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer.* 1998 apr;82(7):1217-24.
15. Brandwein MS, Ivanov K, Wallace DI, Hille JJ, Wang B, Fahmy A, et al. Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading. *Am J Surg Pathol.* 2001 jul;25(7):835-45.
16. Nakayama T, Miyabe S, Okabe M, Sakuma H, Ijichi K, Hasegawa Y, et al. Clinicopathological significance of the CRTC3-MAML2 fusion transcript in mucoepidermoid carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2009 dec;22(12):1575-81.
17. Behboudi A, Enlund F, Winnes M, Andrén Y, Nordkvist A, Leivo I, et al. Molecular classification of mucoepidermoid carcinomas-prognostic significance of the MECT1-MAML2 fusion oncogene. *Genes Chromosomes Cancer.* 2006 may;45(5):470-81.
18. Miyabe S, Okabe M, Nagatsuka H, Hasegawa Y, Inagaki A, Ijichi K, et al. Prognostic significance of p27Kip1, Ki-67, and CRTC1-MAML2 fusion transcript in mucoepidermoid carcinoma: a molecular and clinicopathologic study of 101 cases. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2009 jul;67(7):1432-41.
19. Seethala RR, Dacic S, Cieply K, Kelly LM, Nikiforova MN. A reappraisal of the MECT1/MAML2 translocation in salivary mucoepidermoid carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2010 aug;34(8):1106-21.

20. Noda H, Okumura Y, Nakayama T, Miyabe S, Fujiyoshi Y, Hattori H, et al. Clinicopathological significance of MAML2 gene split in mucoepidermoid carcinoma. *Cancer Sci.* 2013 may;104(1):85-92.
21. Luk PP, Wykes J, Selinger CI, Ekmejian R, Tay J, Gao K, et al. Diagnostic and prognostic utility of Mastermind-like 2 (MAML2) gene rearrangement detection by fluorescent in situ hybridization (FISH) in mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016 may;121(5):530-41.
22. Okabe M, Miyabe S, Nagatsuka H, Terada A, Hanai N, Yokoi M, et al. MECT1-MAML2 fusion transcript defines a favorable subset of mucoepidermoid carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2006 jul;12(13):3902-7.
23. Schwarz S, Stiegler C, Müller M, Ettl T, Brockhoff G, Zenk J, et al. Salivary gland mucoepidermoid carcinoma is a clinically, morphologically and genetically heterogeneous entity: a clinicopathological study of 40 cases with emphasis on grading, histological variants and presence of the t(11;19) translocation. *Histopathology.* 2011mar;58(4):557-70.
24. Saade RE, Bell D, Garcia J, Roberts D, Weber R. Role of CRTC1/MAML2 Translocation in the Prognosis and Clinical Outcomes of Mucoepidermoid Carcinoma. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 2016 mar;142(3):234-40.
25. Birkeland AC, Foltin SK, Michmerhuizen NL, Hoesli RC, Rosko AJ, Byrd S, et al. Correlation of Crtc1/3-Maml2 fusion status, grade and survival in mucoepidermoid carcinoma. *Oral Oncol.* 2017;68:5-8.
26. Cipriani NA, Lusardi JJ, McElherne J, Pearson AT, Olivas AD, Fitzpatrick C, et al. Mucoepidermoid Carcinoma: A Comparison of Histologic Grading Systems and Relationship to MAML2 Rearrangement and Prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(7):885-97.
27. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 4 2011 mar;144(5):646-74.
28. Behboudi A, Winnes M, Gorunova L, van den Oord JJ, Mertens F, Enlund F, et al. Clear cell hidradenoma of the skin-a third tumor type with a t(11;19)--associated TORC1-MAML2 gene fusion. *Genes Chromosomes Cancer.* 2005 jun;43(2):202-5.

29. The MECT1-MAML2 Gene Fusion and Benign Warthin's Tumor. *J Mol Diagn JMD*. 2006 jul;8(3):394-6.
30. Nordkvist A, Gustafsson H, Juberg-Ode M, Stenman G. Recurrent rearrangements of 11q14–22 in mucoepidermoid carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1994 jun;74(2):77-83.
31. Tonon G, Modi S, Wu L, Kubo A, Coxon AB, Komiya T, et al. t(11;19)(q21;p13) translocation in mucoepidermoid carcinoma creates a novel fusion product that disrupts a Notch signaling pathway. *Nat Genet*. 2003 feb;33(2):208-13.
32. Bhaijee F, Pepper DJ, Pitman KT, Bell D. New developments in the molecular pathogenesis of head and neck tumors: a review of tumor-specific fusion oncogenes in mucoepidermoid carcinoma, adenoid cystic carcinoma, and NUT midline carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. 2011 feb;15(1):69-77.
33. Wu L, Liu J, Gao P, Nakamura M, Cao Y, Shen H, et al. Transforming activity of MECT1-MAML2 fusion oncoprotein is mediated by constitutive CREB activation. *EMBO J*. 2005 jul;24(13):2391-402.
34. Coxon A, Rozenblum E, Park Y-S, Joshi N, Tsurutani J, Dennis PA, et al. Mect1-Maml2 fusion oncogene linked to the aberrant activation of cyclic AMP/CREB regulated genes. *Cancer Res*. 2005 aug;65(16):7137-44.
35. Jaskoll T, Htet K, Abichaker G, Kaye FJ, Melnick M. CRT1 expression during normal and abnormal salivary gland development supports a precursor cell origin for mucoepidermoid cancer. *Gene Expr Patterns GEP*. 2011 feb;11(1-2):57-63.
36. Fehr A, Röser K, Heidorn K, Hallas C, Löning T, Bullerdiek J. A new type of MAML2 fusion in mucoepidermoid carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008;47(3):203-6.
37. Le Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares (REFCOR [Internet]. [cité le 11 août 2020] Disponible sur: <http://refcor.org/1758-reseau-expertise-francais-cancers-ork-rares>.
38. Anzick SL, Chen W-D, Park Y, Meltzer P, Bell D, El-Naggar AK, et al. Unfavorable prognosis of CRT1-MAML2 positive mucoepidermoid tumors with CDKN2A deletions. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010 jan;49(1):59-69.

39. Jee KJ, Persson M, Heikinheimo K, Passador-Santos F, Aro K, Knuutila S, et al. Genomic profiles and CRTC1-MAML2 fusion distinguish different subtypes of mucoepidermoid carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2013 feb;26(2):213-22.
40. Bai S, Clubwala R, Adler E, Sarta C, Schiff B, Smith RV, et al. Salivary Mucoepidermoid Carcinoma: A Multi-Institutional Review of 76 Patients. *Head Neck Pathol.* 2012 oct;7(2):105-12.
41. Nance MA, Seethala RR, Wang Y, Chiosea SI, Myers EN, Johnson JT, et al. Treatment and survival outcomes based on histologic grading in patients with head and neck mucoepidermoid carcinoma. *Cancer.* 2008 oct;113(8):2082-9.
42. Aro K, Leivo I, Mäkitie AA. Management and outcome of patients with mucoepidermoid carcinoma of major salivary gland origin: a single institution's 30-year experience. *The Laryngoscope.* 2008 feb;118(2):258-62.
43. Badoual C, Cros J, Roussel H, Wassef M, Cucherousset J. Les carcinomes des glandes salivaires: description histologique des principaux sous-types histologiques. *Rev Francoph Lab.* 2013 jan;2013(448):55-61.
44. Masson E. Histologie des glandes salivaires [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/893448/histologie-des-glandes-salivaires>
45. Alan Stevens, James Lowe. Histologie humaine. 3e édition. Elsevier; 459 p. (Campus référence).
46. Masson E. Salivation [Internet]. EM-Consulte. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/267094/salivation>
47. ald_30_guide__k_snc_web.pdf [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald_30_guide__k_snc_web.pdf
48. James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz and Christian Wittekind. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th Edition. Wiley; 2017. 253 p.
49. Lambiel S, Dulguerov P. Changes in the new TNM classification in Head and Neck oncology. *Rev Med Suisse.* 2017 oct;13(577):1684-9.

ANNEXES :

Annexe 1 : Quelques rappels anatomiques et histologiques

Les glandes salivaires principales ou accessoires ont globalement le même aspect histologique. L'ensemble des glandes salivaires est constitué d'unités ductulo-acineuses. Elles comportent des canaux dont les portions terminales forment les acini. Les acini comportent une couche de cellules épithéliales lumenales entourée par une couche de cellules myoépithéliales. Ils peuvent être séreux, muqueux ou séro-muqueux. Les cellules séreuses sécrètent principalement des enzymes (amylase, lipase, lysozyme, etc.). Les cellules muqueuses sécrètent la mucine salivaire. La salive contient des immunoglobulines sécrétoires, essentiellement des IgA. Elles sont produites à partir des plasmocytes issus du système *mucosa associated lymphoid tissue* (MALT) puis transitent via les cellules séreuses pour se retrouver dans la salive. Les acini sont séparés les uns des autres par un tissu conjonctif fibro-adipeux où cheminent les structures nerveuses et vasculaires. Les canaux excréteurs comportent les canaux intercalaires, striés, et excréteurs. Les canaux sont revêtus par un épithélium cylindrique monostratifié soutenu par une couche de cellules myoépithéliales au niveau des canaux intercalaires. Les canaux striés et excréteurs présentent des cellules basales qui s'intercalent à la base des cellules lumenales (ce sont des cellules de réserve).

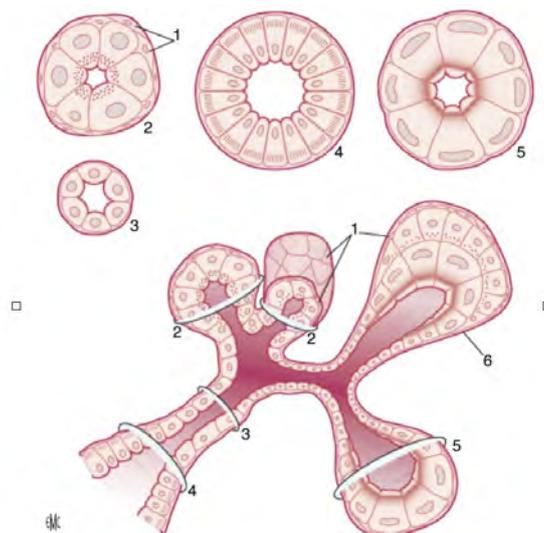


Figure 23: Structure histologique des différents types d'acini et canaux glandulaires. 1. Cellules myoépithéliales. 2. Acinus séreux. 3. Canal intercalaire. 4. Canal strié. 5. Acinus muqueux. 6. Acinus mixte séro-muqueux (46).

Au niveau fonctionnel, les glandes salivaires principales et accessoires présentent des différences fonctionnelles. Les glandes salivaires principales participent au premier temps de la digestion, c'est-à-dire à l'insalivation et à la préparation du bol alimentaire. Les glandes salivaires accessoires quant à elles, jouent un rôle dans l'humidification et la lubrification des muqueuses.

Anatomiquement, la glande parotide est située en arrière de la branche montante de la mandibule, au-dessous du conduit auditif externe, en avant des apophyses mastoïde et styloïde, elle est traversée par le nerf facial (séparant le lobe superficiel du lobe profond) et reliée à la cavité buccale par le canal de Sténon (s'abouchant au niveau de la joue en regard des molaires supérieures). La glande submandibulaire est située dans la partie latérale de la région sus-hyoidienne, elle est reliée à la cavité buccale par le canal de Warthon (s'abouchant au niveau de la caroncule linguale). La glande sublinguale est située dans le plancher buccal, elle est reliée à la cavité buccale par de petits canaux. Les glandes salivaires accessoires sont essentiellement présentes dans la muqueuse et sous-muqueuse sur la face interne des lèvres, au niveau du plancher buccal, du dos de la langue, des faces latérales postérieures de la langue et du palais. Les glandes des muqueuses respiratoires du reste de la sphère ORL sont généralement assimilées à des glandes salivaires accessoires (43–46).

Annexe 2 : Indice de Karnofsky (47)

Tableau 18: Indice de Karnofsky.

Indice de Karnofsky	
100%	Le patient ne présente aucun signe ou symptôme de la maladie
90%	Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, symptômes ou signes mineurs de la maladie
80%	Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne avec effort, symptômes ou signes mineurs de la maladie
70%	Le patient est capable de se prendre en charge, mais est incapable de mener une vie normale ou de travailler
60%	Le patient nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart des soins personnels
50%	Le patient nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents
40%	Le patient est handicapé et nécessite une aide et des soins particuliers
30%	Le patient est sévèrement handicapé
20%	Le patient est très malade, nécessite un traitement de soutien actif
10%	Le patient est moribond, le processus fatal progressant rapidement

Annexe 3 : Classifications TNM et Stade

Tableau 19: Classification T des tumeurs des glandes salivaires principales selon l'AJCC 2017 (48).

T	TUMEUR PRIMITIVE GLANDES SALIVAIRES PRINCIPALES
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extra-parenchymateuse*
T2	Tumeur mesurant > 2 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extra-parenchymateuse*
T3	Tumeur > 4 cm et/ou tumeur avec extension extra-parenchymateuse*
T4a	Tumeur envahissant la peau, la mandibule, le canal auditif et/ou le nerf facial
T4b	Tumeur envahissant la base du crâne et/ou les apophyses ptérygoïdes, et/ou englobant l'artère carotide

* L'extension extra-parenchymateuse est une invasion clinique ou macroscopique des tissus mous ou des nerfs, à l'exception de ceux classés en T4a et T4b.

Tableau 20: Classification T des tumeurs de la cavité buccale selon l'AJCC 2017 (48,49).

T	TUMEUR PRIMITIVE CAVITÉ BUCCALE
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension, et ≤ 5 mm d'invasion en profondeur
T2	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension, et ≤ 5 mm d'invasion en profondeur, <i>mais</i> ≤ 10 mm ou Tumeur > 2 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension, et ≤ 10 mm d'invasion en <i>profondeur</i>
T3	Tumeur > 4 cm dans sa plus grande dimension <i>ou</i> > 10 mm d'invasion en <i>profondeur</i>
T4a	Tumeur envahissant la corticale osseuse mandibulaire ou le sinus maxillaire, ou la peau
T4b	Tumeur envahissant l'espace masticateur, les apophyses ptérygoïdes, la base du crâne, ou engage l'artère carotide interne

En italique : modifications par rapport à la 7^e version de la classification TNM

Tableau 21: Classification T des tumeurs de l'oropharynx p16 négatives selon l'AJCC 2017 (48).

T	TUMEUR PRIMITIVE DE L'OROPHARYNX p16 négative
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur mesurant > 2 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur dont la plus grande dimension est > 4 cm ou extension à la surface linguale de l'épiglotte
T4a	Tumeur envahissant une des structures suivantes : larynx*, musculature profonde/extrinsèque de la langue (génioglosse, hyoglosse, palatoglosse, et styloglosse), muscle ptérygoïdien médian, palais osseux, ou mandibule
T4b	Tumeur envahissant une des structures suivantes : muscle ptérygoïdien latéral, apophyses ptérygoïdes, paroi latérale du nasopharynx, base du crâne ; ou engaine l'artère carotide

* L'extension à la surface linguale de l'épiglotte de tumeurs primaires de la base de la langue ou de la vallécule ne constitue pas une invasion du larynx

Tableau 22: Classification T des tumeurs des fosses nasales/sinus ethmoïde selon l'AJCC 2017 (48).

T	TUMEUR PRIMITIVE DES FOSSES NASALES/SINUS ETHMOÏDE
T1	Tumeur limitée à une sous-localisation de la fosse nasale ou du sinus ethmoïdal avec ou sans atteinte osseuse
T2	Tumeur s'étendant à 2 sous-localisations dans une seule localisation ou envahissant une localisation voisine à l'intérieur du complexe naso-ethmoïdal avec ou sans atteinte osseuse
T3	Tumeur envahissant la paroi interne ou le plancher de l'orbite, le sinus maxillaire, le palais ou la lame criblée
T4a	Tumeur envahissant l'une des structures suivantes : orbite antérieure, peau du nez ou de la joue, extension minimale à l'étage antérieur de la base du crâne, apophyses ptérygoïdes, sinus sphénoïdal ou frontal
T4b	Tumeur envahissant l'une des structures suivantes : toit de l'orbite, dure-mère, cerveau, étage moyen de la base du crâne, nerfs crâniens autres que V2, nasopharynx, clivus

Tableau 23: Classification T des tumeurs du sinus maxillaire selon l'AJCC 2017 (48).

T	TUMEUR PRIMITIVE DU SINUS MAXILLAIRE
T1	Tumeur limitée à la muqueuse du sinus maxillaire sans atteinte osseuse
T2	Tumeur avec ostéolyse de l'infrastructure, y compris le palais dur et/ou la région du méat médian excepté la paroi osseuse postérieure du sinus maxillaire et les apophyses ptérygoïdes
T3	Paroi osseuse postérieure du sinus maxillaire, tissu sous-cutané, plancher et/ou paroi interne de l'orbite, fosse ptérygoïde, sinus ethmoidal
T4a	Tumeur envahissant l'une des structures suivantes : cavité orbitaire antérieure, peau de la joue, apophyses ptérygoïdes, fosse infra-temporale, lame criblée, sinus sphénoïdal ou sinus frontal
T4b	Tumeur envahissant l'une des structures suivantes : toit de l'orbite, dure-mère, cerveau, étage moyen de la base du crâne, nerfs crâniens autres que la division maxillaire du nerf trijumeau (V2), nasopharynx, clivus

Tableau 24: Classifications N des ganglions cervicaux des tumeurs de la tête et du cou selon l'AJCC 2017 (48,49).

N	GANGLIONS LYMPHATIQUES
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase ganglionnaire homolatérale unique ≤ 3 cm, <i>sans extension extra ganglionnaire</i>
N2a	Métastase ganglionnaire homolatérale unique > 3 cm et ≤ 6 cm, <i>sans extension extra ganglionnaire</i>
N2b	Métastases homolatérales multiples ≤ 6 cm, <i>sans extension extra ganglionnaire</i>
N3a	Métastase ganglionnaire > 6 cm <i>sans extension extra ganglionnaire</i>
N3b	Métastase unique ou multiples, <i>avec extension extra ganglionnaire</i>

En italique : modifications par rapport à la 7^e version de la classification TNM.

Tableau 25: Classification par stade de la maladie commune pour les tumeurs des glandes salivaires principales et de la cavité buccale, de l'oropharynx p16 négatives et des fosses nasales et sinus (48).

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

Annexe 4 : Tableaux récapitulatifs de l'ensemble des données pour chaque cas de l'étude

Tableau 26: Récapitulatif de l'ensemble des données par cas (1/2).

Cas	Âge (an)	Sexe	Localisation	Taille T	AFIP	BRAND-WEIN	OMS 2017	Limite d'exérèse	N+	FISH MAML2	T	N	M
1	68	F	Parotide	23	1	2	2	Saine	non	Négative	2	0	0
2	51	H	Parotide	25	1	3	2	Saine	oui RC-	Positive	2	2	0
3	52	F	Parotide	20	2	3	3	Saine	-	Positive	2	0	0
4	50	F	Oropharynx	15	1	3	3	Saine	non	Positive	1	0	0
5	32	H	Palais	DM	1	NE	2	Saine	-	Positive	4	0	0
6	72	H	Sinus ethmoidal	DM	3	3	3	DM	oui	Négative	4	0	0
7	63	F	Parotide	18	1	2	2	Tumorale	non	Positive	2	0	0
8	69	F	Sinus maxillaire	DM	1	3	3	Douteuse	non	Positive	4	0	0
9	77	F	Parotide	18	1	2	2	Saine	non	Négative	3	0	0
10	53	H	Parotide	19	1	3	3	Saine	non	Positive	1	0	0
11	28	F	Submandibulaire	20	2	3	3	Saine	oui	Positive	3	2	0
12	61	F	Parotide	25	1	2	2	Saine	non	Positive	4	0	0
13	44	F	Submandibulaire	40	3	3	3	Saine	oui	Négative	2	1	0
14	46	F	Parotide	25	1	3	3	Saine	non	Positive	2	0	0
15	75	H	Oropharynx	-	1	3	2	-	-	Positive	3	2	1
16	29	F	Sublinguale	17	1	3	3	Saine	non	Positive	1	0	0
17	43	F	Parotide	45	1	3	3	Douteuse	non	Négative	DM	DM	DM
18	67	F	Sinus maxillaire	-	1	2	2	-	-	Positive	4	1	1
19	56	H	Fosses nasales	33	2	3	3	Saine	-	Négative	4	0	0
20	24	H	Parotide	22	1	1	1	Saine	-	Positive	1	0	0
21	42	H	Parotide	DM	1	3	2	Tumorale	-	Positive	2	1	0
22	27	F	Plancher buccal	10	1	2	2	Tumorale	oui RC-	Négative	x	x	0
23	52	F	Parotide	8	1	3	2	Douteuse	-	Positive	1	0	0
24	62	H	Submandibulaire	DM	1	3	3	Saine	-	Négative	4	0	0
25	34	H	Parotide	30	1	2	3	Saine	-	Positive	3	0	0
26	50	H	Cavité buccale	15	1	3	3	Saine	-	Positive	4	0	0
27	79	F	Sinus maxillaire	-	2	3	3	-	-	Positive	4	0	0
28	64	F	Parotide	28	1	3	3	Tumorale	non	Positive	2	0	0
29	47	F	Parotide	30	1	3	3	Douteuse	oui	Négative	3	1	0
30	53	H	Submandibulaire	20	2	3	3	Saine	-	Positive	1	0	0
31	56	F	Parotide	60	1	3	2	Tumorale	non	Positive	4	0	0
32	66	H	Submandibulaire	20	1	3	3	Tumorale	non	Positive	1	0	0
33	91	F	Submandibulaire	21	3	3	3	Tumorale	oui RC+	Négative	2	1	0
34	66	H	Parotide	50	1	2	2	Douteuse	non	Positive	3	0	0
35	72	F	Base de langue	20	1	2	1	Saine	non	Positive	2	0	0
36	82	F	Parotide	45	1	2	3	Saine	non	Positive	3	0	0
37	28	H	Cavité buccale	DM	1	3	2	DM	-	Positive	1	0	0
38	66	F	Oropharynx	10	2	3	3	Saine	oui RC+	Positive	2	1	0
39	51	F	Submandibulaire	33	1	3	2	Saine	oui RC+	Négative	2	2	0
40	74	F	Parotide	38	2	3	3	DM	-	Positive	2	DM	DM
41	22	H	Submandibulaire	10	1	3	3	Saine	non	Positive	1	0	0
42	48	H	Joue	5	3	3	3	Saine	-	Négative	1	0	0
43	66	F	Submandibulaire	40	1	3	3	Saine	oui RC+	Positive	3	1	0
44	74	F	Parotide	10	1	2	2	Saine	DM	Positive	2	0	0

DM : donnée manquante, NE : non évaluable, N+ : métastase ganglionnaire histologique, RC : rupture capsulaire, TNM clinique (N : « nodes », M : métastase, T : tumeur). La taille tumorale est donnée en mm.

Tableau 27: Récapitulatif de l'ensemble des données par cas (2/2).

Cas	Stade	Chirurgie	Radio-thérapie (durée en jours)	CT (durée en jours)	Suivi global	Vivant/DCD	RLR (suivi)	Métastase (suivi)
1	II	Oui (T+N)	Non	Non	95	Vivant	Non	Non
2	IV	Oui (T+N)	Non	Non	112	Vivant	Non	Non
3	II	Oui (T)	Non	Non	66	Décédé	Non	Non
4	I	Oui (T+N)	Oui (45)	Oui (45)	252	Vivant	Non	Non
5	IV	Oui (T)	Non	Non	67	Vivant	Non	Non
6	IV	Oui (T+N)	Oui (44)	Oui	106	Vivant	Non	Non
7	II	Oui (T+N)	Oui (T+N) (56)	Non	48	Vivant	Non	Non
8	IV	Oui (T+N+M)	Non	Non	65	Vivant	Non	Non
9	III	Oui (T+N)	Oui	Non	34	Vivant	Non	Non
10	I	Oui (T+N)	Oui (T) (45)	Non	96	Vivant	Non	Non
11	IV	Oui (T+N)	Oui (T+N) (21)	Non	20	Vivant	Oui (12)	Oui (17)
12	IV	Oui (T+N)	Oui (T) (34)	Non	87	Vivant	Non	Non
13	III	Oui (T+N)	Oui (53)	Oui (53)	100	Vivant	Non	Non
14	II	Oui (T+N)	Oui (T) (47)	Non	82	Vivant	Non	Non
15	IV	Non	Non	Oui (64)	3	Décédé	Non	Non
16	I	Oui (T+N)	Oui (46)	Non	65	Vivant	Non	Non
17	-	Oui (T+N)	Oui (56)	Non	168	Vivant	Oui (132)	Oui (105)
18	IV	Non	Oui (13)	Oui	7	Décédé	Non	Non
19	IV	Oui (T)	Oui (46)	Oui (43)	5	Vivant	Non	Non
20	I	Oui (T)	Non	Non	70	Vivant	Non	Non
21	III	Oui (T)	Oui (T+N) (47)	Non	64	Vivant	Non	Non
22	-	Oui (T+N)	Oui (T+N) (49)	Non	59	Vivant	Non	Non
23	I	Oui (T)	Non	Non	30	Décédé	Non	Non
24	IV	Oui (T)	Non	Non	31	Décédé	Non	Non
25	III	Oui (T)	Non	Non	83	Vivant	Non	Non
26	IV	Oui (T)	Oui (T) (68)	Non	60	Vivant	Non	Non
27	IV	Non	Oui (13)	Non	11	Décédé	Oui (11)	Non
28	II	Oui (T+N)	Oui (T+N) (52)	Non	45	Vivant	Non	Non
29	III	Oui (T+N)	Oui (T+N)	Non	6	Vivant	Oui (6)	Non
30	I	Oui (T)	Non	Non	157	Vivant	Non	Non
31	IV	Oui (T+N)	Oui (T) (55)	Non	41	Vivant	Oui (18)	Oui (20)
32	I	Oui (T+N)	Oui (T+N) (47)	Non	29	Vivant	Non	Non
33	III	Oui (T+N)	Non	Non	9	Vivant	Oui (8)	Oui (8)
34	III	Oui (T+N)	Oui (T)	Non	29	Vivant	Non	Non
35	II	Oui (T+N)	Oui (T+N) (39)	Non	27	Vivant	Non	Non
36	III	Oui (T+N)	Non	Non	26	Vivant	Non	Non
37	I	Oui (T)	Non	Non	13	Vivant	Non	Non
38	III	Oui (T+N)	Oui (T+N) (49)	Oui (22)	88	Vivant	Non	Non
39	IV	Oui (T+N)	Oui (42)	Oui (42)	49	Décédé	Non	Oui (32)
40	II	Oui (T)	DM	DM	36	Vivant	Non	Non
41	I	Oui (T+N)	Non	Non	146	Vivant	Non	Non
42	I	Oui (T)	Oui (T)	Non	120	Vivant	Non	Non
43	III	Oui (T+N)	Oui	Non	74	Vivant	Oui (74)	Non
44	II	Oui (T)	Non	Non	240	Vivant	Non	Non

CT : chimiothérapie, DCD : décédé, DM : donnée manquante, N : « nodes », NE : non évaluable
RLR : récurrence/progression locorégionale, T : « tumor ». Les durées de suivi sont données en mois.

Tableau 28: Détails des résultats du grading histologique pour chaque cas.

Cas	AFIP	BRAND-WEIN	OMS 2017	Front d'invasion infiltrant	Kystique (%)	Cellules muco sécrétantes	Anaplasie	Mitoses (10HPF)	Nécrose	IPN	ILV	IO
1	1	2	2	Non	<20-25	Pauvre	Non	<4	Non	Non	Non	Non
2	1	3	2	Oui	<20-25	Riche	Non	<4	Non	Non	Non	Non
3	2	3	3	Non	<20-25	Riche	Non	≥4	Non	Non	Non	Non
4	1	3	3	Oui	>20-25	Pauvre	Non	<4	Non	Oui	Non	Non
5	1	NE	2	NE	>20-25	Riche	Non	<4	Non	Non	Non	Non
6	3	3	3	Oui	<20-25	Pauvre	Non	≥4	Oui	Non	Non	Non
7	1	2	2	Oui	>20-25	Riche	Non	<4	Non	Non	Non	Non
8	1	3	3	Oui	>20-25	Riche	Non	<4	Oui	Non	Non	Oui
9	1	2	2	Non	<20-25	Riche	Non	<4	Non	Non	Non	Non
10	1	3	3	Oui	<20-25	Riche	Non	<4	Non	Oui	Non	Non
11	2	3	3	Oui	<20-25	Riche	Non	<4	Oui	Non	Non	Non
12	1	2	2	Oui	>20-25	Riche	Non	<4	Non	Non	Non	Non
13	3	3	3	Oui	<20-25	Pauvre	Non	≥4	Oui	Non	Oui	Non
14	1	3	3	Oui	>20-25	Riche	Non	<4	Oui	Non	Non	Non
15	1	3	2	Oui	<20-25	Riche	Non	<4	Non	Non	Non	Non
16	1	3	3	Oui	<20-25	Riche	Non	<4	Non	Oui	Oui	Non
17	1	3	3	Oui	<20-25	Pauvre	Non	<4	Non	Oui	Oui	Non
18	1	2	2	Oui	>20-25	Riche	Non	<4	Non	Non	Non	Non
19	2	3	3	Oui	<20-25	Pauvre	Non	≥4	Non	Non	Non	Oui
20	1	1	1	Non	>20-25	Pauvre	Non	<4	Non	Non	Non	Non
21	1	3	2	Oui	<20-25	Pauvre	Non	<4	Non	Non	Non	Non
22	1	2	2	Oui	>20-25	Riche	Non	<4	Non	Non	Non	Non
23	1	3	2	Oui	<20-25	Pauvre	Non	<4	Non	Non	Non	Non
24	1	3	3	NE	<20-25	Pauvre	Non	<4	Non	Non	Non	Oui
25	1	2	3	Non	>20-25	Riche	Non	<4	Non	Oui	Non	Non
26	1	3	3	Oui	>20-25	Riche	Non	<4	Non	Non	Non	Oui
27	2	3	3	NE	<20-25	Pauvre	Non	≥4	Non	Non	Non	Non
28	1	3	3	Oui	<20-25	Pauvre	Non	<4	Non	Oui	Non	Non
29	1	3	3	Oui	>20-25	Pauvre	Non	<4	Non	Non	Non	Oui
30	2	3	3	Non	<20-25	Pauvre	Non	<4	Oui	Non	Non	Non
31	1	3	2	Oui	<20-25	Pauvre	Non	<4	Non	Non	Non	Non
32	1	3	3	Non	<20-25	Riche	Non	<4	Non	Oui	Non	Non
33	3	3	3	Oui	<20-25	Pauvre	Oui	≥4	Non	Oui	Non	Non
34	1	2	2	Oui	>20-25	Riche	Non	<4	Non	Non	Non	Non
35	1	2	1	NE	<20-25	Riche	Non	<4	Non	Non	Non	Non
36	1	2	3	Non	>20-25	Pauvre	Oui	<4	Non	Non	Non	Non
37	1	3	2	Oui	<20-25	Riche	Non	<4	Non	Non	Non	Non
38	2	3	3	Oui	<20-25	Riche	Non	≥4	Non	Non	Non	Non
39	1	3	2	Oui	<20-25	Pauvre	Non	<4	Non	Non	Non	Non
40	2	3	3	Non	<20-25	Pauvre	Non	<4	Oui	Non	Non	Non
41	1	3	3	Oui	>20-25	Riche	Non	<4	Non	Oui	Oui	Non
42	3	3	3	Non	<20-25	Pauvre	Oui	≥4	Non	Non	Non	Non
43	1	3	3	Oui	<20-25	Riche	Non	<4	Non	Oui	Non	Non
44	1	2	2	Oui	>20-25	Riche	Non	<4	Non	Non	Non	Non

ILV : invasion lymphatique et/ou vasculaire, IPN : invasion péri-nerveuse, IO : invasion osseuse, NE : non évaluable.

Annexe 5 : Exemples de 2 cas dont le grade diffère selon les scores utilisés (figures 24 et 25)

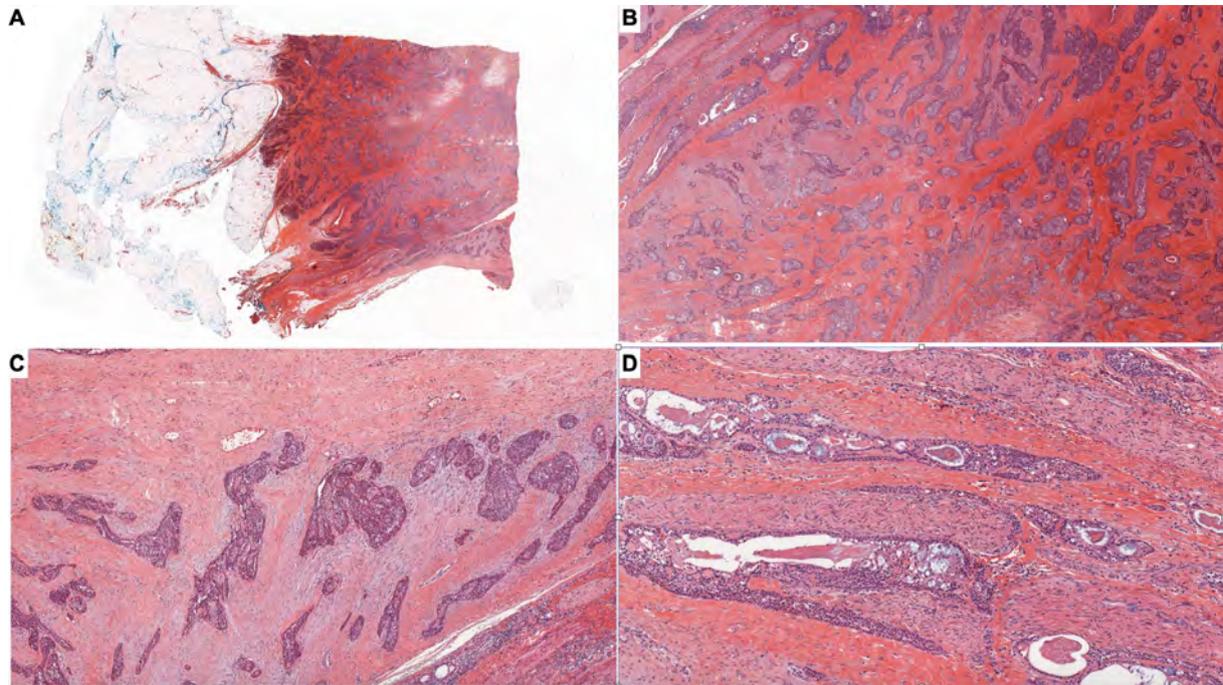


Figure 24: Exemple de discordance de grade : AFIP 1, Brandwein 3 et OMS 3.

A. Au faible grossissement (x0,6), la tumeur avait un aspect solide, et mal limité. **B.** Au plus fort grossissement (x2), la composante kystique était minoritaire (< 20-25%). **C.** Les contours de la tumeur étaient mal limités, avec un front d'invasion dit « agressif » (grossissement x5). **D.** Il s'y associait une invasion péri-nerveuse (grossissement x10).

Selon l'AFIP cette tumeur est de grade 1 avec un score 4 devant l'association des 2 critères suivants : composante kystique < 20% (2 points) et invasion péri-nerveuse (2 points).

Selon Brandwein avec les 2 critères retenus par l'AFIP cette tumeur est déjà de grade 3 avec un score 5 (2 points + 3 points respectivement). De plus le score de Brandwein retient 2 critères supplémentaires : le front d'invasion « agressif » (2 points) et l'invasion lymphatique et/ou vasculaire (3 points) qui amènent cette tumeur de grade 3 à un score 10.

Selon l'OMS 2017, la présence de l'invasion péri-nerveuse tout comme celle de l'invasion lymphatique et/ou vasculaire en fait un grade 3.

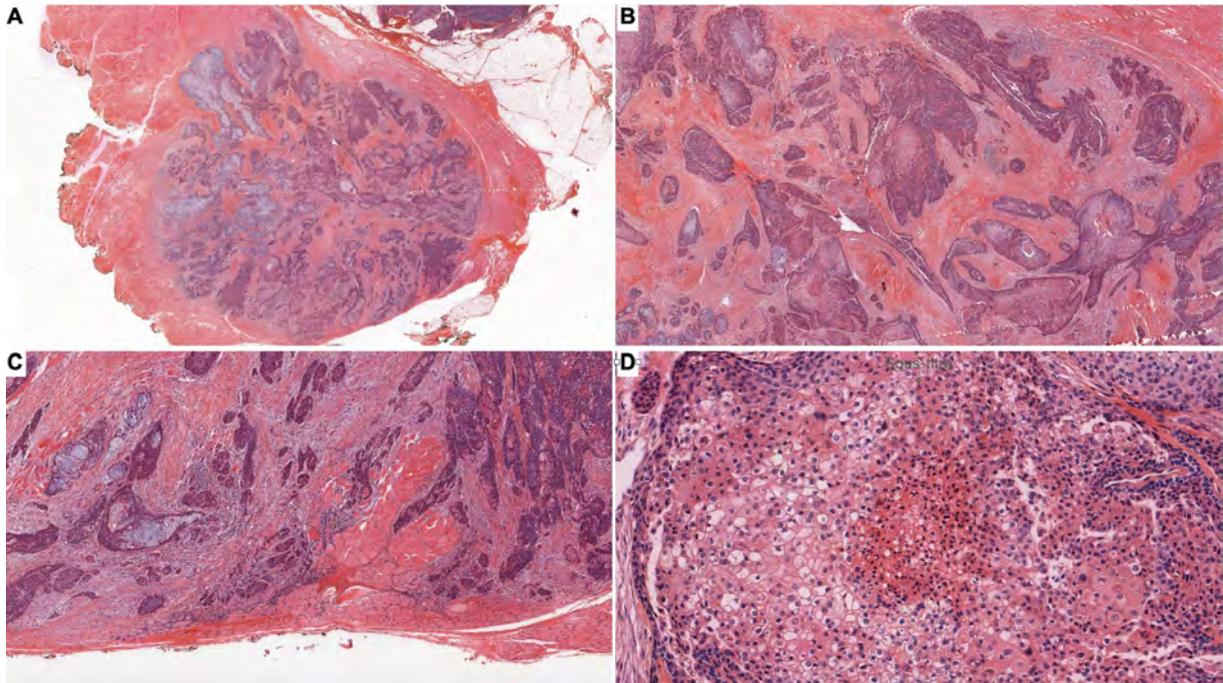


Figure 25: Exemple de discordance de grade : AFIP 2, Brandwein 3 et OMS 3.

A. Au faible grossissement (x0,6), la tumeur avait un aspect solide. **B.** Au grossissement x2, la composante kystique était minoritaire (< 20%). **C.** Les contours de la tumeur étaient mal limités, avec un front d'invasion dit « agressif » (grossissement x5). **D.** Il s'y associait de la nécrose tumorale (grossissement x20).

Selon l'AFIP cette tumeur est de grade 2 avec un score 5 devant l'association des 2 critères suivants : composante kystique < 20% (2 points) et nécrose tumorale (3 points).

Selon Brandwein avec les 2 critères retenus par l'AFIP cette tumeur est déjà de grade 3 avec un score 5 (2 points + 3 points respectivement). De plus le score de Brandwein retient 1 critère supplémentaire : le front d'invasion « agressif » (2 points) qui amène cette tumeur de grade 3 à un score 7.

Selon l'OMS 2017, la présence de nécrose tumorale en fait un grade 3.

**IMPACT PRONOSTIQUE DU REARRANGEMENT DU GENE MAML2
DANS LES CARCINOMES MUCO-EPIDERMIDES DE GRADE
INTERMEDIAIRE DE LA TETE ET DU COU (FISH) ET EVALUATION
DES METHODES DE GRADING HISTOLOGIQUE**

RESUME EN FRANÇAIS :

Le carcinome muco-épidermoïde (CME) de la tête et du cou est l'un des sous-types histologiques les plus fréquents de carcinome des glandes salivaires. Son grading n'est pas consensuel et le pronostic des CME de grade intermédiaire est incertain. Cette étude multicentrique avait pour objectif d'évaluer l'impact pronostique du statut MAML2 (FISH) dans les CME de grade intermédiaire de la base REFCOR (Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares labellisé par l'InCa) et de réévaluer 3 systèmes de grading. Dans cette cohorte de 44 patients, ni le statut MAML2 ni aucun grading n'étaient corrélés avec la survie sans événement, mais le grading de Brandwein, semblait le plus apte à fournir une aide supplémentaire dans la prise de décision.

TITRE EN ANGLAIS : Prognostic impact of MAML2 gene rearrangement (FISH) in intermediate-grade mucoepidermoid carcinomas of the head and neck and evaluation of histological grading methods.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : carcinome muco-épidermoïde, pronostic, grade intermédiaire, AFIP, Brandwein, statut MAML2, FISH.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Emmanuelle URO-COSTE