



HAL
open science

8e édition de la classification TNM des cancers de l'oropharynx HPV induits : évaluation de la performance et étude de l'impact pronostique du tabagisme

Younes Chekkoury Idrissi

► To cite this version:

Younes Chekkoury Idrissi. 8e édition de la classification TNM des cancers de l'oropharynx HPV induits : évaluation de la performance et étude de l'impact pronostique du tabagisme . Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01718758

HAL Id: dumas-01718758

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01718758v1>

Submitted on 27 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

AVERTISSEMENT

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

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 229

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

8^{ème} édition de la classification TNM des cancers de l'oropharynx HPV
induits : évaluation de la performance et étude de l'impact
pronostique du tabagisme

Présentée et soutenue publiquement
le 16 octobre 2017

Par

Younes CHEKKOURY IDRISI

Né le 3 septembre 1987 à Casablanca (Maroc)

Dirigée par M. Le Docteur Haitham Mirghani, PH

Jury :

M. Le Professeur Sébastien Albert, PU-PH..... Président

M. Le Professeur Frédéric Chabolle, PU-PH

Mme Le Professeur Cécile Badoual, PU-PH

Mme Le Docteur Odile Casiraghi, PH



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

Remerciements

A mon jury de thèse,

Mon maître et président de thèse, Monsieur le Professeur Sébastien Albert,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Merci pour votre enseignement et pour le partage de votre riche expérience. Votre talent chirurgical, votre vision transdisciplinaire et votre accessibilité m'ont permis de progresser à vos côtés durant ce semestre.

Mon maître, Monsieur le Professeur Frédéric Chabolle,

Vous avez plus que contribué à mon choix de cette vaste et belle spécialité qu'est l'ORL et la chirurgie cervico-faciale. Vous m'avez appris l'importance du *savoir-faire* mais aussi du *savoir-être*. Votre bienveillance et votre attachement à la transmission sont pour moi un exemple.

Madame le Professeur Cécile Badoual,

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

Madame le Docteur Odile Casiraghi,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en suis reconnaissant. Merci d'avoir pris sur votre temps pour réaliser les analyses sans lesquelles ce travail n'aurait pas pu aboutir, sans oublier votre gentillesse et vos encouragements.

Mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Haitham Mirghani,

Je te remercie pour ta gentillesse et ta patience, que j'ai particulièrement mises à l'épreuve ces derniers mois. Tes remarques toujours pertinentes et ta vision de synthèse m'ont permis de progresser dans l'approche de ce sujet. J'espère que j'aurai su être à la hauteur du travail que tu m'as confié.

Au Docteur Anne Auperin, pour le considérable travail d'analyses statistiques que vous avez fourni et qui a rendu ce travail possible. Merci pour votre rigueur méthodologique, pour votre disponibilité et pour la patience dont vous avez fait preuve face à mes nombreuses sollicitations.

A mes maîtres d'internat,

Monsieur le Professeur Georges Lamas, pour votre enseignement notamment des techniques de réanimation faciale.

Monsieur le Professeur Eréa-Noël Garabedian, pour votre enseignement tant humain que scientifique dans le domaine de l'ORL pédiatrique et de l'otologie. Merci pour votre confiance et votre bienveillance. C'est un honneur pour moi d'avoir été votre élève.

Monsieur le Professeur Nicolas Leboulanger, pour tes conseils, ta modestie et la richesse de nos conversations.

Monsieur le Docteur François Janot, pour m'avoir transmis votre passion pour la carcinologie ORL. Votre dévouement aussi bien auprès des patients que de votre équipe est pour moi un modèle.

Monsieur le Professeur Pierre Bonfils, pour la bienveillance que vous m'avez témoignée et pour votre enseignement rigoureux des pathologies naso-sinusiennes.

Monsieur le Professeur Ollivier Laccourreye, pour votre passion pour l'anatomie et la qualité de vos enseignements.

Madame le Professeur Béatrix Barry, pour la pertinence de votre approche chirurgicale. Merci de m'avoir accueilli pour mes derniers mois d'internat au sein de votre équipe.

A mes aînés qui m'ont tant apporté,

à toute l'équipe de l'hôpital Foch pour votre dynamisme et votre enthousiasme communicatifs qui ont accompagné mes premiers pas en ORL.

à toute l'équipe de l'hôpital Necker, aux Docteurs Briac Thierry, Marion Blanchard et Charlotte Celerier pour votre disponibilité et votre gentillesse. J'ai passé un excellent semestre en votre compagnie.

à toute l'équipe de l'IGR et au Docteur Quentin Qassemyar en particulier, l'immersion dans l'univers de la chirurgie reconstructrice à vos côtés a été enrichissante tant sur le plan professionnel que personnel.

aux Docteurs Caroline Halimi (GKK) et Jean-Pierre Cristofari. C'est une chance d'avoir pu bénéficier de votre expérience pour terminer mon internat.

A mes chefs préférés,

au Docteur Sophie Bernard, pour ces bons moments aussi bien à Robert Debré qu'à Bichat.

aux Docteurs Elisabeth Truffert, Sinasi Yildiz et Sebastien Wartelle pour le trio de choc que vous avez formé, pour votre humour et votre bonne humeur, pour ce semestre mémorable.

aux Docteurs Linda Slaim, François Rubin et Alexandre Villeneuve. Merci pour votre amitié, votre support et vos précieux conseils.

aux Docteurs Annabelle Picard et Jonathan Benhamou, pour tous les rires et pour avoir su m'accompagner dans cette fin d'internat.

A mes compagnons d'internat,

Marc, Fiona, David, Fabienne, Gaëlle, Emilie, François, Léa, Suzanne, Séléne, Romain, Alexandre C., Hélène, Samuel, Jean-Baptiste, Wahib, Alexandre D., Lauranne, Maxime, Amine, Clémence, Lucie, Camille, Mathilde, Aude ... sans oublier Aud(i)e et [Q]uentin.

Merci à toutes les équipes paramédicales que j'ai pu côtoyer ces cinq années, infirmières, IADES, IBODES ... avec une mention spéciale pour l'IGR et Bichat !

A ma famille et mes amis,

A mon père qui m'a transmis sa passion pour la chirurgie et qui m'a toujours épaulé

A ma mère et ma sœur, pour leur amour inconditionnel

A mon frère, à qui je souhaite une brillante carrière médicale

A mon grand-père, avec qui j'aurais aimé pouvoir partager ce moment

A mes amis de toujours Ghali, Karim, Mehdi, Majd, Ghita, Nassym, Othman, Ali, Raphael, Romain, Sara et les autres ...

A Sara, ma moitié ou devrais-je plutôt dire mon tout. Merci pour avoir tenu la distance et pour ton soutien quotidien. Et pour Excel bien entendu ...

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
TABLE DES MATIERES	3
INTRODUCTION.....	5
PREMIERE PARTIE	6
1 - PAPILLOMAVIRUS HUMAIN ET CANCER DE L'OROPHARYNX.....	8
1.1 - Structure des HPV	8
1.2 - Infection à HPV et cancérisation	9
1.3 - Epidémiologie de l'infection orale à HPV	10
1.4 - Spécificités des cancers de l'oropharynx HPV induits	10
2 - CLASSIFICATION TNM DES TUMEURS.....	12
2.1 - Généralités	12
2.2 - Limites de la classification TNM	13
2.3 - Problématique soulevée par la classification TNM actuellement dédiée aux COP (7 ^{ème} édition)	13
2.4 - 8 ^{ème} édition de la classification TNM des carcinomes de l'oropharynx	14
2.4.1 - cTNM dédiée aux cancers de l'oropharynx HPV induits	14
2.4.2 - pTNM dédiée aux cancers de l'oropharynx HPV induits.....	15
3 - AUTRES MODELES DE STADIFICATION	17
3.1 - Classification selon Huang et al. (PMH, 2015)	20
3.2 - Classification ICON-S (2016)	21
3.3 - Classification selon Dahlstrom et al. (MDA, 2016)	22
3.4 - Classification selon Husain et al. (YSM, 2016)	24
DEUXIEME PARTIE	26
ETUDE.....	26
1 - INTRODUCTION	27
2 - MATERIEL ET METHODES	28
2.1 - Population d'étude	28
2.2 - Détermination du statut HPV	28
2.2.1 - Evaluation de la surexpression de p16	28
2.2.2 - Détection de l'ADN HPV	29
2.3 - Traitement	29
2.4 - Considérations statistiques	29
3 - RESULTATS	32
3.1 - Caractérisation de la cohorte	32
3.1.1 - Caractéristiques cliniques.....	32
3.1.2 - Suivi	36
3.1.3 - Stratification des patients en fonction de la 7 ^{ème} édition TNM et résultats oncologiques.....	37
3.1.4 - Impact du tabagisme et des paramètres cliniques sur les résultats oncologiques des p16+	39

3.2 - Comparaison des nouvelles classifications	42
3.2.1 - Stratification de la population p16+ en fonction des différentes classifications.....	42
3.2.2 - Comparaison des nouvelles classifications spécifiques aux COP p16+	44
3.2.3 - Discrimination de la survie globale.....	44
3.2.4 - Discrimination du temps jusqu'à progression	44
3.3 - Impact du tabac sur la classification ICON-S	51
3.4 - Classifications simplifiées pour les p16+	53
4 - DISCUSSION.....	57
CONCLUSION.....	64
BIBLIOGRAPHIE	65
ANNEXES.....	71
<i>Annexe 1 - Diagnostic des tumeurs HPV-induites</i>	71
<i>Annexe 2 - Impact du statut p16</i>	73
<i>Annexe 3 - Classification selon Ang et al. (2010)</i>	82
<i>Annexe 4 - Impact du tabac sur ICON-S (analyses supplémentaires)</i>	84
<i>Annexe 5 - Classifications simplifiées</i>	85
<i>Annexe 6 - Impact pronostique du tabac (stade T4 vs T1-T3)</i>	87
<i>Annexe 7 – Normogramme selon Velazquez et al.</i>	88
INDEX DES TABLEAUX	89
INDEX DES FIGURES.....	90
LEXIQUE	91
ABREVIATIONS	92

Introduction

Les cancers de l'oropharynx induits par les Papillomavirus oncogènes (COP HPV+) représentent, au même titre que les cancers du cavum et des cavités rhino-sinusiennes, une entité distincte des traditionnelles tumeurs malignes de la sphère ORL historiquement liées à la consommation d'alcool et de tabac. Ces cancers se caractérisent notamment par leur excellent pronostic avec des taux de survie à 5 ans, tous stades confondus, autour de 80%. Ces très bons résultats contrastent significativement avec le fait que près des trois quarts des COP HPV+ sont classés, lors du diagnostic initial, en stade IV selon la 7^{ème} édition de la classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Habituellement ce stade est dédié à des tumeurs localement avancées dont le pronostic est le plus souvent effroyable. L'existence d'une telle inadéquation a conduit de nombreux investigateurs à développer de nouvelles classifications spécifiquement dédiées aux COP HPV+.

La classification récemment mise au point par un consortium international dirigé par l'équipe du Princess Margaret Hospital à Toronto (International Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging [ICON-S]) a été retenue en tant que 8^{ème} édition de la classification TNM et entrera en vigueur début 2018. Les performances de cette nouvelle version de la TNM sont supérieures à celle de la 7^{ème} édition comme l'ont démontré plusieurs travaux récents. Néanmoins, cette classification semble avoir été adoptée de façon « précipitée ». Un nombre assez limité d'études l'ont comparée aux classifications développées par d'autres équipes et certains écueils ont d'ores et déjà été soulignés. De plus, cette classification est purement anatomique et n'intègre pas la consommation de tabac dont l'impact pronostique chez les patients atteints d'un COP HPV+ a été largement démontré.

Les objectifs de cette thèse sont d'évaluer les performances de la classification proposée par l'ICON-S en la confrontant à plusieurs modèles « concurrents » et d'analyser l'impact du tabagisme.

Dans une première partie, nous ferons un bref rappel sur les Papillomavirus Humain (HPV), les COP HPV+ et les différentes classifications pronostiques récemment développées pour cette pathologie. Dans une seconde partie, nous étudierons la validité de la classification ICON-S à partir d'une cohorte de COP HPV+ traitée à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif, France).

Première partie

Rappels

Le cancer des VADS est le sixième plus fréquent dans le monde avec une incidence de 680 000 nouveaux cas par an¹, avec une large prédominance masculine. Tous stades et localisations confondus, le taux de survie à 5 ans est d'environ 40 à 50% (375 000 décès annuels) malgré des traitements multimodaux agressifs, avec une morbidité non négligeable (atteinte de l'intégrité physique, troubles de la déglutition....)². En France, d'après l'Institut National du Cancer, l'incidence projetée des cancers des VADS en 2015 était de 14 706 nouveaux cas avec 3 788 décès (867 femmes et 2921 hommes)³.

Il a été observé ces 40 dernières années une stabilisation voire une diminution de l'incidence globale des cancers des VADS dans de nombreux pays occidentaux, expliquée par la réduction des facteurs de risque traditionnels que sont principalement la consommation de tabac et d'alcool⁴. Paradoxalement, les cancers développés au niveau de l'oropharynx ont augmenté significativement notamment en Europe du Nord et en Amérique du Nord⁵. Cet accroissement est lié à l'émergence de cancers induits par les HPV et notamment l'HPV16 dont le rôle étiologique est maintenant bien établi⁶⁻¹⁰. Ainsi, entre les années 1980 et 2000, l'incidence des COP HPV+ aux USA a augmenté de 200% alors même que celle des COP HPV- a diminué de moitié¹¹. Le rôle étiologique des papillomavirus humains oncogènes et principalement de l'HPV16 dans l'émergence de certains COP, en particulier ceux développés au niveau des amygdales linguales et palatines, est désormais reconnu^{12,8}.

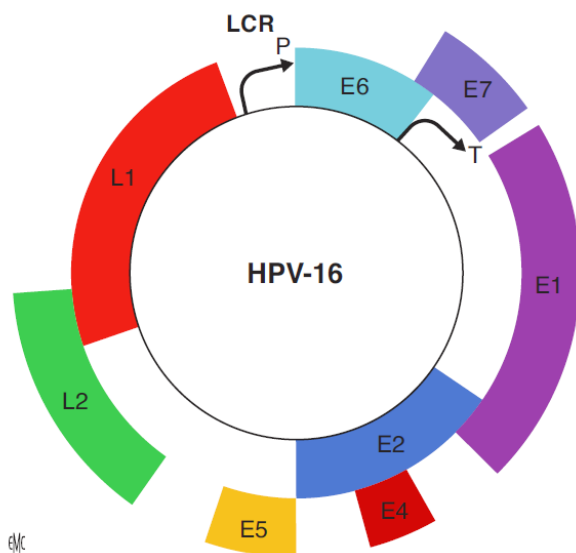
Les données actuelles indiquent que les COP HPV+ représentent 30 à 80% des cancers oropharyngés selon les pays¹³ et constituent une maladie distincte des autres cancers des VADS en termes épidémiologiques, clinico-pathologiques et biologiques.

1 - Papillomavirus humain et cancer de l'oropharynx

1.1 - Structure des HPV

Les papillomavirus sont des virus non enveloppés à ADN bicaténaires de 55 nm appartenant à la famille des Papillomaviridae. Ces agents ont un tropisme strictement épithélial (revêtement cutané ou muqueux) et sont le plus souvent responsables d'affections asymptomatiques ou bénignes telles que les verrues vulgaires et les condylomes. Plus d'une centaine de papillomavirus spécifiques à l'Homme (HPV – Human Papillomavirus) ont été identifiés parmi lesquels une quinzaine sont dits "à haut risque" en raison de leur pouvoir oncogénique¹⁴. Au niveau des VADS, l'HPV-16 est retrouvé dans 90% des tumeurs HPV+, suivi des HPV-18, -31 et -33.

Figure 1 : Représentation simplifiée du génome de l'HPV 16 (issue de l'article Papillomavirus humain et cancer de l'oropharynx du traité EMC Oto-rhino-laryngologie 2016¹⁵)



L'ADN viral d'environ 7.9 kb se compose schématiquement de trois parties¹⁵ (Figure 1) :

- une région codant les protéines de régulation de l'ADN (E1-E7), dites précoces (4 kb)
 - E1 à E5 : impliqué dans la régulation de la transcription et la réplication virale,
 - E6 et E7 : impliqué dans l'immortalisation et la transformation cellulaire.

E6 est notamment responsable de l'inhibition fonctionnelle de p53, protéine codant pour un facteur de transcription essentiel pour le contrôle du cycle cellulaire, réalisant ainsi une immortalisation par inhibition de l'apoptose.

E7 se lie à différentes protéines dont pRb, protéine suppresseur de tumeur, qu'il inactive pour entraîner une prolifération cellulaire.

Toutes deux sont sous le rétrocontrôle négatif de E1 et E2. Lorsque ce contrôle n'est pas effectif, la prolifération incontrôlée peut induire une instabilité génétique pouvant à terme transformer la cellule.

- une région codant les protéines de structure L, dites tardives (3 kb)

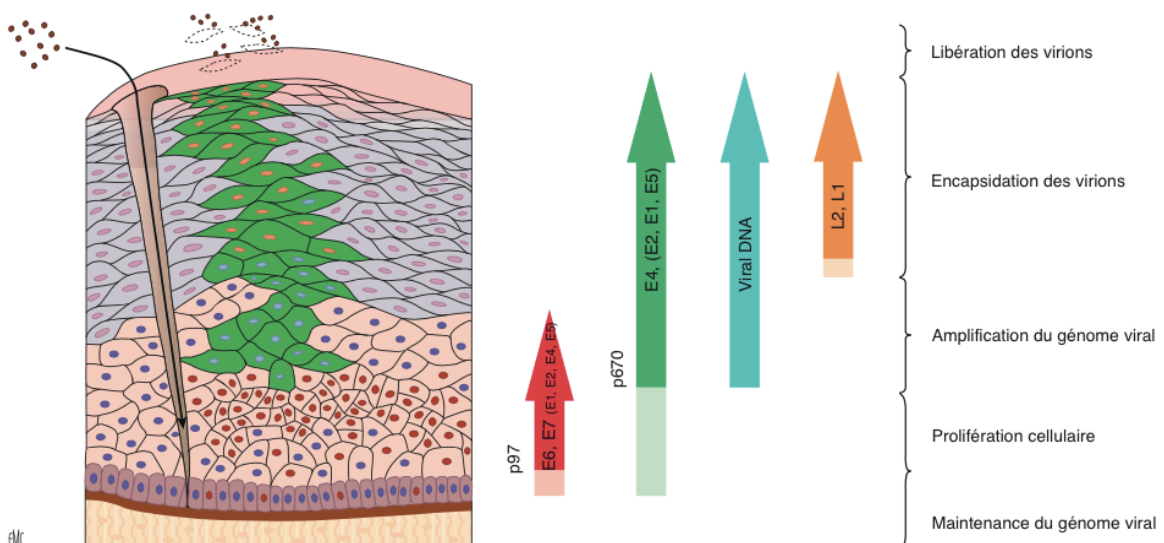
L1 et L2 : protéines majeure et mineure de capsid

- une partie non-codante dénommée "long control region" LCR

1.2 - Infection à HPV et cancérisation

Les connaissances actuelles concernant l'histoire naturelle de l'infection et de la cancérisation liées aux HPV oncogènes dérivent principalement du cancer du col utérin qui représente le modèle « de référence ». L'infection débute dans les cellules de la couche basale de l'épithélium, seules cellules que les papillomavirus sont capables d'infecter¹⁴, puis implique l'expression séquentielle et ordonnée des différents gènes viraux pour permettre la réplication du génome viral (Figure 2), la prolifération cellulaire puis la production de particules virales (infection dite productive).

Figure 2 : Cycle viral des papillomavirus (issue de l'article Papillomavirus humain et cancer de l'oropharynx du traité EMC Oto-rhino-laryngologie 2016)



Cette infection régresse dans les trois ans dans 90% des cas. Lorsqu'elle persiste, elle peut conduire à une "infection abortive" durant laquelle les oncoprotéines E6 et E7 ne sont plus réprimées par le gène E2, le plus souvent en raison de son inactivation lors de l'intégration du génome viral dans celui de l'hôte. Au terme de 10 à 15 ans et chez un très faible nombre de patients, elle peut aboutir au développement de lésions dysplasiques dont certaines peuvent à terme évoluer vers la cancérisation¹².

1.3 - Epidémiologie de l'infection orale à HPV

A l'instar de l'infection de la sphère ano-génitale, l'infection orale à HPV est une infection sexuellement transmissible (IST) dont le principal mode de contagion est lié aux rapports oro-génitaux¹⁶. La prévalence de l'infection orale à HPV dans la population générale est significativement moindre qu'au niveau cervical (environ 7% contre 42%)¹⁷.

Le risque d'infection s'accroît avec la précocité des premiers rapports, le nombre de partenaires¹⁸, l'âge, le sexe masculin et le tabagisme selon un schéma dose-dépendant¹⁷.

Enfin, comme pour toutes les infections virales, un déficit immunitaire constitue également un facteur de risque.

1.4 - Spécificités des cancers de l'oropharynx HPV induits

Comparativement aux patients ayant des COP HPV-, les patients ayant des COP HPV+ sont en règle plus jeunes, ont un meilleur niveau socio-économique et moins de comorbidités¹⁹ en raison d'une consommation plus faible d'alcool et de tabac. Les hommes sont 3 à 4 fois plus affectés que les femmes mais le sexe ratio reste plus équilibré que ce qui est traditionnellement observé dans les cancers HPV-.

Cliniquement, les patients atteints d'un COP HPV+ se présentent avec de petites tumeurs accompagnées le plus souvent d'adénopathie(s) cervicale(s) multiples et/ou volumineuse(s), volontiers kystiques, classées par conséquent en un stade avancé²⁰ selon la 7^{ème} édition de la

classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC).

En dépit de cela, de très nombreuses études ont démontré que les COP HPV+ ont un pronostic significativement meilleur que celui des COP HPV- notamment en termes de survie globale et de survie sans progression, quelles que soient les modalités thérapeutiques^{21,22} tant que les standards sont respectés. Ainsi le risque de décès par cancer est 2 fois moins important chez les patients HPV+ par rapport à leurs homologues HPV-²⁰. Il est néanmoins important de souligner que le tabagisme impacte négativement la survie des patients HPV+. En effet, de nombreuses études ont démontré que le risque de rechute est significativement accru en cas de tabagisme supérieur à 10-20 paquets-années (PA)²³⁻²⁶.

Sur le plan anatomo-pathologique, les COP HPV+ se présentent dans la grande majorité des cas sous forme de carcinomes épidermoïdes peu différenciés et non-kératinisants.

Sur le plan biologique enfin, les études de profils « mutationnels »^{27,28} montrent que les COP HPV- sont caractérisés par un nombre significativement plus important de mutations (près du double) par rapport aux COP HPV+. Par ailleurs le transcriptome, le méthylome et les aberrations chromosomiques rencontrés dans les COP HPV+ se différencient significativement de leurs homologues HPV-^{29,30}.

2 - Classification TNM des tumeurs

2.1 - Généralités

C'est à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif), dans les années 1940, que la classification TNM des cancers a été conçue le Professeur Pierre Denoix³¹. Cette classification est basée sur la propagation anatomique de la maladie au niveau local (T), régional (N) et à distance (M). Chaque lettre est affectée d'un coefficient reflétant la propagation de la maladie. La tumeur primitive (T) est cotée de « 0 à 4 » en fonction du volume de la lésion et de ses extensions aux organes de voisinage, les ganglions (N) de « 0 à 3 » en fonction de leur nombre, de leur volume et parfois de leur topographie. L'extension à distance (M) est cotée « 0 ou 1 » en fonction de la présence ou de l'absence de métastases.

En fonction du type tumoral, les paramètres T/N/M peuvent être combinés pour établir un stade plus synthétique, allant de I à IV, qui reflète l'extension globale de la maladie. Cette nomenclature a été principalement conçue pour donner un langage standardisé à la communauté médicale et scientifique mais joue également 2 autres rôles majeurs en informant sur le pronostic et en participant à la codification des indications thérapeutiques.

Initialement fondé sur des données strictement cliniques (cTNM) appréciées par l'examen clinique et l'imagerie, dont le rôle n'a cessé d'augmenter dans le temps, ce système ne s'adressait qu'à des tumeurs jamais traitées. Par la suite, une classification pathologique (pTNM) dédiée aux patients opérés a été développée.

Dès la conception de la classification TNM, l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) fut l'organisme en charge de la diffuser et de la faire évoluer. A la fin des années 80, plusieurs autres organisations dont la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO), l'American Joint Committee for Cancer (AJCC) et l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) ont rejoint l'UICC afin de produire des classifications communes.

Ces classifications sont régulièrement actualisées sur la base des travaux scientifiques publiés. Des propositions de modifications peuvent être directement adressées à l'un des 21 comités TNM nationaux ou régionaux (UICC TNM Project).

Depuis la version initiale, plusieurs révisions de la classification TNM des cancers de la tête et du cou ont été publiées et celle utilisée actuellement est la septième édition qui date de 2009. Une huitième version a récemment été adoptée en cancérologie des VADS³² et devrait être mise en application début 2018.

2.2 - Limites de la classification TNM

Bien que la classification TNM se soit imposée comme la nomenclature internationale et en dépit de ses nombreux avantages, il est évident que la classification TNM n'est pas parfaite. En effet, certaines tumeurs avancées peuvent avoir une évolution plus favorable que des tumeurs de stades précoces ; deux tumeurs de même stade, toute chose étant comparable par ailleurs, peuvent avoir des pronostics significativement distincts. Les imperfections de cette classification s'expliquent principalement par le fait qu'elle ne prend en compte que des paramètres anatomiques relatifs à la propagation tumorale, les caractéristiques biologiques de la tumeur et de l'hôte étant occultées.

Le recours à des paramètres histologiques et/ou moléculaires (degré de malignité, récepteurs hormonaux, modifications des chromosomes ou d'oncogènes, signature génétique, etc.) a permis d'améliorer l'évaluation du pronostic de certains cancers comme le cancer du sein ou de la prostate. Néanmoins, ces avancées ne concernent qu'un nombre limité de types tumoraux, la classification TNM étant l'unique système disponible pour la grande majorité d'entre eux dont les cancers des VADS.

2.3 - Problématique soulevée par la classification TNM actuellement dédiée aux COP (7^{ème} édition)

A l'instar des éditions précédentes, la 7^{ème} édition de la classification TNM a été développée à une période où le rôle des papillomavirus oncogènes en tant qu'agent étiologique de COP n'était pas aussi clair qu'actuellement³³. Les populations étudiées pour établir cette 7^{ème} édition étaient majoritairement atteintes de cancers liés à l'intoxication alcoolo-tabagique alors qu'il est maintenant avéré que les COP HPV+ représentent une part croissante de l'ensemble des COP voire la part majoritaire dans certains pays^{34,11}.

Si cette classification anatomique est toujours adéquate pour les COP HPV-, il est désormais évident qu'elle n'est pas adaptée aux COP HPV+ dont l'histoire naturelle, la présentation clinique et le pronostic diffèrent radicalement de leurs homologues causés par l'alcool et le tabac. En effet lorsque l'on se réfère à la 7^{ème} édition TNM, l'écrasante majorité des COP HPV+ sont classés en stade IVa (environ 75%) mais leur pronostic demeure comparable à celui des stades moins avancés (stade I-III) alors qu'il devrait théoriquement être sensiblement moins bon^{21,35}. Par conséquent, de nombreuses équipes ont essayé d'établir une nouvelle classification plus adaptée aux spécificités des COP HPV+.

2.4 - 8^{ème} édition de la classification TNM des carcinomes de l'oropharynx

Plusieurs études rétrospectives portant spécifiquement sur des COP HPV+ ont permis d'établir des classifications plus ou moins efficaces (voir section 2.4.2). Certaines n'utilisent que des paramètres liés à l'extension anatomique de la tumeur alors que d'autres incluent des facteurs pronostiques non-anatomiques pertinents tels que le tabagisme ou l'âge qui semblent influencer la survie²¹. Parmi ces différentes classifications, celle développée par l'ICON-S (International Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging) a très récemment été retenue en tant que 8^{ème} édition de la TNM pour les COP HPV+ (Tableau 1). Dans cette section, nous décrivons cette classification ainsi que les modèles de stratification développés par 3 autres équipes.

2.4.1 - cTNM dédiée aux cancers de l'oropharynx HPV induits

La classification publiée en 2016 par l'ICON-S a été proposée à l'UICC/AJCC puis retenue en tant que 8^{ème} version de la classification cTNM pour les COP HPV+³² (Tableau 1). La nouvelle édition distingue donc les COP en fonction du statut HPV et doit entrer officiellement en vigueur en 2018. Le statut HPV est déterminé sur la base de la surexpression de la protéine p16 en immuno-histochimie (voir annexes).

La classification cTNM est applicable quelles que soient les modalités de traitement choisies. Les catégories T sont restées inchangées, à l'exception de la disparition des Tis (carcinomes in

situ) et des sous-catégories T4a et T4b qui ont été regroupées en un groupe (T4), leurs courbes de survie étant comparables chez les COP HPV+.

Le T0 a été supprimé de la classification des COP HPV-, étant donné que lorsqu'une lésion oropharyngée est identifiée dans le bilan d'une adénopathie sans porte d'entrée, il s'agit d'un COP HPV+ dans l'immense majorité des cas³⁶.

Les catégories « N » ont été profondément refondées³⁷ afin de former des groupes ayant une survie homogène : les adénopathies cervicales inférieures à 6 cm (unique ou multiples mais homolatérales) sont regroupées dans une seule et même catégorie « N1 ». L'existence d'une ou plusieurs adénopathies controlatérales ou bilatérales constitue le groupe « N2 ». Enfin la présence d'une adénopathie de plus de 6 cm, constitue la catégorie N3 (Figure 3). Ces différences stades, de N0 à N3, se caractérisent par des probabilités de survie décroissantes.

Les patients présentant des métastases au diagnostic constituent le stade IV, caractérisé par un pronostic défavorable indépendamment du T et du N.

En ce qui concerne les COP non liés à l'HPV, la classification de référence reste la 7^{ème} TNM.

2.4.2 - pTNM dédiée aux cancers de l'oropharynx HPV induits

Un modèle distinct développé par Haughey et al.³⁸ à partir d'une cohorte de patients uniquement traités par chirurgie (suivie ou non de radiothérapie ou de chimiothérapie) a été sélectionné en tant que nouvelle pTNM. Il est basé sur le nombre de ganglions envahis. L'extension régionale est classée « N1 » lorsque le nombre de ganglions métastatiques est compris entre 1 à 4 et « N2 » au-delà de 5. Un regroupement spécifique de stades « T » et « N » en 3 stades pronostiques a été réalisé (Stade I : T1-3, N0-2b ; Stade II : T1-3N2c ; Stade III : T4 ou N3). Comme dans la cTNM, les patients présentant des métastases au diagnostic constituent le stade IV (Tableau 1).

Tableau 1 : 8^{ème} classification TNM des cancers de l'oropharynx p16+

Stades T communs à cTNM et pTNM pour les COP p16+

T0	Pas de primitif identifié
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans son plus grand axe
T2	Tumeur entre 2 et 4 cm dans son plus grand axe
T3	Tumeur > 4 cm ou extension à la face linguale de l'épiglotte
T4	Invasion du larynx, des muscles extrinsèques de la lèvre, du palais dur, de la mandibule ou au-delà

Stades N cliniques pour les COP p16+

Nx	Ne peut pas être déterminé
N0	Pas d'ADP
N1	Une ou plusieurs adénopathies ipsilatérales < 6 cm
N2	adénopathie controlatérale ou bilatérales < 6 cm
N3	ADP > 6 cm

Stades N anatomopathologiques pour les COP p16+

Nx	Ne peut pas être déterminé
pN0	Pas d'adénopathie métastatique
pN1	≤ 4 adénopathies métastatiques
pN2	> 4 adénopathies métastatiques

Groupes pronostiques selon la 8^{ème} TNM pour les COP p16+				
TNM clinique				
	Stade N			
stade T	N0	N1	N2	N3
T0	N/A	I	II	III
T1	I	I	II	III
T2	I	I	II	III
T3	II	II	II	III
T4	III	III	III	III
TNM anatomo-pathologique				
	Stade N			
stade T	N0	N1	N2	
T0	N/A	I	II	
T1	I	I	II	
T2	I	I	II	
T3	II	II	III	
T4	II	II	III	

3 - Autres modèles de stadification

Toutes ces classifications sont issues d'analyses rétrospectives multivariées s'appuyant principalement sur des analyses de partitionnement récursif (recursive partitioning analysis, RPA – voir annexes) ou des calculs du rapport des risques instantanés ajustés (adjusted hazard ratios, AHR – voir annexes).

Dans les publications princeps, tous ces modèles ont permis de répartir les patients dans des stades pronostiques distincts plus pertinents que la 7^{ème} version TNM. Les auteurs ont utilisé le plus souvent les critères de Groome³⁹ pour évaluer les performances des différents modèles. Ces critères permettent d'attribuer un score selon la capacité d'un modèle à produire i) des stades équilibrés en termes d'effectifs, ii) un pronostic homogène au sein de chaque stade et iii) des différences significatives de pronostic d'un stade à un autre.

Seules certaines de ces classifications ont été testées sur des cohortes différentes de celles ayant servi à les mettre au point. La plupart n'ont pas été comparées entre elles mais seulement à la 7^{ème} édition TNM (Tableau 1 et Tableau 2).

Tableau 2 : Etudes princeps des classifications spécifiques aux COP HPV+

Etude	Nombre de patients	Définition statut HPV	Type de traitement	Paramètres
Huang (2015) Princess Margaret Hospital, Toronto, Canada (PMH)	573 HPV+	p16	98% non-chirurgical RT +/- CT	PMH-RPA* : T et N
				PMH-AHR : T et N
				PMH-prono : T, N, âge, tabac
Dahlstrom (2016) MD Anderson Cancer Centre, Texas, Etats-Unis (MDA)	661 HPV+	p16 ou ISH	non-chirurgical RT +/- CT	MDA* : T, N (nasopharynx)
ICON-S (2016)	Cohorte monocentrique « training » : 661 HPV+ Cohorte multicentrique de validation : 1907 HPV+	p16 ou ISH	non-chirurgical RT +/- CT	ICON-S* : T, N
Husain (2016) Yale School of Medicine, New Haven, Etats-Unis (YSM)	5626 patients HPV+	Non-précisé	RT(56%) ou CH (42%)	YSM : T, N

RT : Radiothérapie ; CT : Chimiothérapie ; CH : Chirurgie ; *: classifications ayant été étudiées sur d'autres cohortes. L'étude de Ang n'a pas été prise en compte dans ce tableau car elle ne s'adresse pas spécifiquement au COP HPV+ (annexes)

Tableau 3 : Etudes ayant évalué les classifications spécifiques aux COP HPV+

Etude	Classifications comparées	Nb de patients et statut HPV	Type de traitement	Suivi médian (écart)	Conclusions
Dahlstrom (2016)	PMH-RPA 7e TNM MDA	661 (p16+ ou ISH)	RT +/- CT	41 mois (3-122)	MDA >PMH-RPA >7e TNM
ICON-S (2016)	PMH-RPA PMH-AHR 7e TNM ICON-S	1907 (p16+ ou ISH)	RT +/- CT	4.9 an (3.1 - 6.0)	ICON-S >PMH-AHR >PMH-RPA >7e TNM
Haughey (2016)	PMH-RPA ICON-S 7e TNM HPVpath (=pTNM)	292 (p16+)	CH (100%) +/- CT	43.9 mois (10-227)	pTNM >PMH-RPA >ICON > AJCC
Horne (2016)	PMH-RPA 7e TNM	8804 (p16+ ou ISH)	CH 55% (seule 8%) RT 45%	27.1 mois (IQR, 19.0- 36.7 mois)	PMH-RPA >7e TNM
Keane (2016)	PMH-RPA 7e TNM	8427 (statut HPV non déterminé)	CH (27%) +/- RT RT (73%)	50 mois	PMH-RPA >7e TNM
Porceddu (2017)	ICON-S 7e TNM	279 (p16+)	RT +/- CT ou anti-EGFR	62 mois (30- 126)	ICON-S >7e TNM
Husain (2016) (YSM)	ICON-S YSM 7e TNM	5626 Non-précisé (base de données NCDB)	RT (56%) ou CH (42%)	28.5 mois (0.1-58.8)	YSM >ICON-S >7e TNM
Malm (2017)	ICON-S MDA 7e TNM	435 (p16+ et ISH)	CH (38%) ou RT (62%) +/- CT	36 mois (3- 134)	ICON-S >MDA >7e TNM
Mizumachi (2017)	ICON-S 7e TNM	111 (p16+)	CH (23%) ou RT +/- CT	41.6 mois (4-150)	ICON-S >7e TNM
Etude actuelle	<i>ICON-S PMH-RPA PMH-AHR PMH-prono MDA YSM</i>	265 (p16+)	<i>CH 12% ou RT 88% +/- traitement complémentaire</i>	33.1 mois (41 jours – 11.0 ans)	<i>PMH-RPA >ICON-S (>PMH-prono) >PMH-AHR >YSM >MDA</i>

RT : Radiothérapie ; CT : Chimiothérapie ; CH : Chirurgie ; ISH : hybridation in-situ ; IQR : écart inter-quartile ; pTNM : 8^{ème} édition anatomopathologique du TNM COP p16+

3.1 - Classification selon Huang et al. (PMH, 2015)

Huang et al⁴⁰. ont réalisé plusieurs analyses statistiques (RPA et AHR, cf annexes) sur un échantillon de patients pris en charge entre 2000 et 2010 au Princess Margaret Hospital à Toronto (Ontario, Canada). Il comportait 573 COP HPV+ (T1-4, N0-3, M0) définis selon le critère p16. 98% des patients étaient traités par radiothérapie avec ou sans chimiothérapie ou inhibiteur de l'EGFR. Le critère principal de jugement était la survie globale à 5 ans.

Trois classifications ont été mises au point (Figure 3):

- PMH-RPA : Il s'agit d'une classification anatomique basée sur les extensions loco-régionales (T et N) avec un regroupement en 3 stades pronostiques ayant des survies homogènes, déterminés par RPA. Ces stades se distinguent de ceux de la 7^{ème} TNM par des combinaisons différentes de « T » et de « N ».
- PMH-AHR : après calcul des HR ajusté sur l'âge, le tabagisme et le type de traitement reçu (modèle de Cox), les critères anatomiques T et N ont été regroupés en 4 stades selon une combinaison différente de la classification PMH-RPA et de la 7^{ème} TNM.
- PMH-prono : il s'agit d'une combinaison des stades anatomiques obtenus à la première RPA et de deux facteurs non-anatomiques (âge < ou \geq à 70 ans et tabagisme < ou \geq à 20 PA). Ces seuils d'âge et de tabac avaient l'impact pronostique le plus important sur la survie en analyse multivariée testant plusieurs seuils pour ces critères, après ajustement sur le traitement reçu.

Dans cette étude, les classifications PMH-RPA et PMH-AHR ont été comparées à la 7^{ème} version de la TNM et ont obtenu de meilleurs résultats pronostiques. Pour les auteurs, la classification obtenue par RPA était la plus performante pour définir des groupes de pronostic distinct en terme de survie globale.

La classification pronostique PMH-prono qui intègre la consommation de tabac et l'âge n'a jamais été comparée.

3.2 - Classification ICON-S (2016)

Cette classification a été réalisée par un consortium international (International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging, ICON-S), mené par l'équipe de Huang du Princess Margaret Hospital à Toronto (Ontario, Canada). Elle a repris les modèles proposés précédemment proposée par Huang (PMH-RPA et PMH-AHR) et en a proposé une variante simplifiée⁴¹ (ICON-S). La cohorte d'étude de l'ICON-S était basée sur une extension de celle du PMH (Huang et al), élargie à 661 patients HPV+ et avec un suivi médian plus long (5.5 an contre 5.1 an).

La classification ICON-S obtenue par AHR était plus performante que celle obtenue par RPA et bien entendu que la 7^{ème} TNM. Composée à l'origine de 4 stades distincts, la classification obtenue par AHR a secondairement été réduite à 3 stades (Figure 3).

Ce classement a été confirmé sur une large cohorte de validation comportant 1907 COP HPV+ provenant de 7 centres différents (5 Nord-Américains et 2 en Europe du Nord). Ces cas étaient sélectionnés selon la positivité de p16 ou par les méthodes de détection de l'ADN par hybridation in situ (ISH). 98% étaient traités par radiothérapie avec ou sans chimiothérapie ou inhibiteur de l'EGFR ; 2% étaient traités chirurgicalement.

Par ailleurs, l'impact du tabagisme sur la survie a été étudié en analyse multivariée et était significatif, mais il n'a pas été intégré au modèle ICON-S.

La classification ICON-S en 3 stades obtenue par AHR a par la suite été comparée à la 7^{ème} édition de la TNM dans 3 études rétrospectives qui ont toutes démontré sa supériorité⁴²⁻⁴⁴.

Il est intéressant de noter que cette classification en 3 stades ne diffère que très légèrement de celle que Huang et al ont obtenu par RPA : les T3N0-N2b y sont classés en stade II plutôt qu'en stade I, soulignant ainsi l'importance du critère T pour les tumeurs évoluées localement.

Cette classification a finalement été retenue en tant que 8^{ème} édition de la classification TNM AJCC/UICC.

3.3 - Classification selon Dahlstrom et al. (MDA, 2016)

Dans cette classification, Dahlstrom et al.⁴⁵ ont eu l'idée d'appliquer la stadification « N » des cancers du nasopharynx (N0/N1/N2/N3) aux COP HPV+, en s'appuyant sur l'origine viro-induite commune à ces deux tumeurs.

Pour cela, ils ont étudié une cohorte de 661 COP HPV+ non-métastatiques traités non-chirurgicalement au MD Anderson (Houston, Texas USA) entre 2003 et 2012.

Le statut HPV était déterminé par l'étude de l'expression de p16 en IHC ou par la recherche d'ADN d'HPV en ISH (explications en annexes).

Le regroupement en stades pronostiques a été obtenu par RPA utilisant les stades N du cancer du nasopharynx qui sont basés sur le nombre d'adénopathies, leur latéralité et leur topographie supra-claviculaire (Tableau 3).

D'après les investigateurs, cette classification permet de mieux discriminer les COP HPV+ que la classification 7^{ème} TNM en terme de survie globale.

Dahlstrom et al.⁴⁵ ont testé la classification PMH-RPA sur leur cohorte et n'ont pas retrouvé de différence significative en terme de survie entre les stades I et II. Seul le stade III se distinguait des 2 autres stades, avec une survie sensiblement moins bonne.

Enfin, Dahlstrom avait également pointé l'effet délétère du tabagisme : en analyse univariée, le tabagisme > 10 PA avait un impact pronostique en utilisant la répartition obtenue par RPA. Cependant, ce critère n'était plus significatif en analyse multivariée stratifiée par chaque stade et n'a pas été intégré dans le modèle final.

Tableau 4 : Stadification N du Nasopharynx comparée aux autres cancers selon la 7^{ème} TNM

Stade N (7 ^{ème} TNM)	Cancer du nasopharynx	Cancer de l'oropharynx
Nx	Non-évaluable	Non-évaluable
N0	Pas d'ADP retrouvée	Pas d'ADP retrouvée
N1	ADP unilatérale(s) ≤ 6 cm, au-dessus de la fosse supra-claviculaire ET/OU ADP uni- ou bilatérales rétropharyngée(s) ≤ 6 cm	ADP unique ≤ 3 cm ipsilatérale
N2	ADP bilatérales ≤ 6 cm	-
N2a	-	ADP unique ipsilatérale, entre 3 et 6 cm
N2b	-	ADP multiples ipsilatérales ≤ 6 cm
N2c	-	ADP bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm
N3	ADP > 6 cm ET/OU localisation supra-claviculaire	ADP > 6 cm
N3a	ADP > 6 cm	-
N3b	Localisation supra-claviculaire	-

ADP : adénopathie

3.4 - Classification selon Husain et al. (YSM, 2016)

Le modèle de Husain et al. est une classification anatomique développée au Yale School of Medicine (YSM) produite par RPA à partir d'une base de données de 5626 patients atteints d'un COP HPV+ non métastatique diagnostiqué entre 2010 et 2012. Les données relatives à ces patients sont issues d'une large banque de données américaine (National Cancer DataBase, NCDB) qui collige 70% de tous les cancers aux Etats-Unis. Ils ont été identifiés sur la base des codes ICD-O (International Classification of Disease for Oncology) suivants : C019, C051-52, et C90-109 pour la localisation et 8052, 8070-8079, 8083, et 8084 pour l'histologie. La période 2010-2012 a été sélectionnée car depuis 2010, un code spécifique dédié au statut HPV a été implémenté.

Dans cette population, les modalités de traitement étaient hétérogènes (radiothérapie, radiochimiothérapie ou chirurgie avec ou sans traitement complémentaire). 41% des patients étaient opérés en première intention, ce qui est significativement plus élevé que dans les autres séries. Le tabagisme n'était pas renseigné dans la NCDB et n'a donc pas été évalué.

La principale différence avec la classification ICON-S est que YSM accorde un poids pronostique au stade « T » supérieur au stade « N ».

Les COP HPV+ T1 et T2 sont répartis en deux stades IA (T1-2N0-2a) et IB (T1-2N2b-3), les T3 constituent le stade II (T3N0-3) et les T4 le stade III (T4a-bN0-3) (Figure 3).

Les auteurs ont comparé leur classification (YSM) et l'ICON-S et ont conclu à la supériorité de leur modèle. Cette différence s'expliquait notamment par la prépondérance des stades N2b dans cette cohorte (37%), résultant en une répartition en stades ICON-S déséquilibrée (64% en stade I selon ICON-S contre 35% en stade IA selon YSM).

Néanmoins, et bien que dérivée à partir d'une cohorte non-chirurgicale, ICON-S a pu stratifier avec succès les patients de cette série dans laquelle le traitement chirurgical était particulièrement représenté. L'analyse quant à l'effet du traitement reçu sur la survie déterminée par ces modèles devra être davantage précisée dans d'autres études.

Figure 3 : Stades pronostiques selon les différentes classifications

Classifications	Stade				
	T1	T2	T3	T4a	T4b
7ème TNM					
N0	I	II	III	IVA	IVB
N1	III	III	III	IVA	IVB
N2a	III	III	III	IVA	IVB
N2b	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB
N2c	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB
N3	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
8ème TNM = ICON-S					
N0	I	I	II	III	III
N1	I	I	II	III	III
N2a	I	I	II	III	III
N2b	I	I	II	III	III
N2c	II	II	II	III	III
N3	III	III	III	III	III
PMH-RPA					
N0	I	I	I	III	III
N1	I	I	I	III	III
N2a	I	I	I	III	III
N2b	I	I	I	III	III
N2c	II	II	II	III	III
N3	III	III	III	III	III
PMH-AHR					
N0	I	I	II	III	III
N1	I	I	II	III	III
N2a	I	I	II	III	III
N2b	I	II	II	IVA	IVA
N2c	II	II	III	IVA	IVA
N3	III	III	IVA	IVA	IVA
YSM					
N0	IA	IA	II	III	III
N1	IA	IA	II	III	III
N2a	IA	IA	II	III	III
N2b	IB	IB	II	III	III
N2c	IB	IB	II	III	III
N3	IB	IB	II	III	III

	Critère			
	T	N	Age	Tabac
PMH-prono				
I	T1-3	IB	-	≤ 20
II	T1-3	IB	-	> 20
III	T4 Tout N	Tout T N3	≤ 70	-
IVA	T4 Tout N	Tout T N3	> 70	-

	Stade			
	T1	T2	T3	T4
MDA				
N0	IA	IB	II	III
N1	IA	IB	II	III
N2	IA	IB	II	III
N3	II	II	II	III

Deuxième partie

Etude

1 - Introduction

Plusieurs classifications spécifiques aux COP HPV induits ont été proposées comme alternatives à la 7^{ème} version TNM (AJCC/UICC) pour les stratifier en stades pronostiques distincts. Elles se basent pour la plupart (sauf PMH-prono) sur des critères anatomiques, ne prenant pas en compte le tabagisme. Ce dernier est associé à des risques de décès, de récurrence et de seconde localisation plus élevés chez les COP HPV induits de manière indépendante^{21,46-48} ; sa prise en compte paraît d'autant plus justifiée que près de la moitié des patients HPV+ sont ou ont été fumeurs, bien que leur consommation tabagique soit inférieure à celle des patients HPV- en terme de PA.

La classification ICON-S qui a été retenue en tant que 8^{ème} édition TNM a été mise au point à partir d'une étude multicentrique internationale⁴¹ dont les patients ont bénéficié d'un traitement exclusivement non-chirurgical. Trois études l'ont comparée à des classifications alternatives (Tableau 2) et seule celle de Malm et al.⁴³ a conclu à la supériorité d'ICON-S (par rapport à MDA).

Nous avons voulu tester l'efficacité du modèle retenu par rapport à ceux de la littérature, appliqués à une cohorte monocentrique européenne (Institut Gustave Roussy, Villejuif) traitée par radiothérapie ainsi que par chirurgie dans une moindre proportion.

Par ailleurs, l'impact de la consommation de tabac sur la survie des patients HPV+ est largement reconnu mais n'a pas été intégré à la 8^{ème} TNM. Nous étudierons donc également l'impact du tabagisme sur la survie des différents stades déterminés par chacune des classifications.

2 - Matériel et Méthodes

2.1 - Population d'étude

Les informations cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques ont été recueillies rétrospectivement en utilisant le système d'information hospitalier utilisé en routine à l'Institut Gustave Roussy (IGR), WinSimbad. Les patients éligibles ont été identifiés à travers une base de données recensant tous les patients pris en charge par type de pathologie.

Nous avons identifié tous les patients consécutifs présentant un COP (exclusivement amygdale, base de langue et sillon amygdalo-glosse) diagnostiqué entre 2011 et 2016, la recherche d'HPV étant réalisée en routine à l'IGR à partir de 2011. Par ailleurs, nous avons inclus les patients atteints d'un COP traités à l'IGR entre 2006 et 2008 car le statut HPV avait été recherché de manière systématique pour ces patients dans le cadre d'une étude rétrospective⁴⁹.

Ont été exclus : les patients ayant un antécédent de cancer des VADS ou présentant une localisation synchrone (toutes topographies), ceux dont le statut p16 n'a pas pu être obtenu, ceux dont le suivi n'a pas dépassé 1 mois et les patients métastatiques au diagnostic.

2.2 - Détermination du statut HPV

2.2.1 - Evaluation de la surexpression de p16

L'expression de la protéine p16^{INK4A} par immunohistochimie était analysée en utilisant le système Dako Autostainer (Universal staining system, Dako Denmark A/S, Glostrup, Danemark), à l'aide du kit CINtec p16^{INK4A} Histology Kit (Ref. 9511, laboratoires Roche mtm AG, Heidelberg, Allemagne). Des coupes de tissu tumoral de 3 microns étaient incluses dans la paraffine. La coloration immunohistochimique était obtenue par incubation avec l'anticorps primaire CINtec p16^{INK4A} (clone E6H4) puis démasquage antigénique à l'aide du CINtec® Visualization Reagent. Un carcinome épidermoïde bien différencié de langue mobile surexprimant intensément p16 était utilisé comme contrôle positif. D'autres lames n'ayant pas été en contact avec l'anticorps primaire étaient utilisées comme contrôle négatif.

Pour que la surexpression de p16 soit considérée positive (p16+), le marquage devait être intense, homogène et diffus au niveau du noyau et du cytoplasme d'au moins 70% des cellules tumorales. Tout autre résultat était classé p16-.

2.2.2 - Détection de l'ADN HPV

La recherche de l'ADN viral était réalisée par hybridation in situ à l'aide du ISH I View Blue Plus Detection Kit (Ventana Medical System, Inc., Tucson, AZ) sur des lames de section tumorales préparées selon le même procédé. Des sondes Ventana HPV III Family 16, Probe B reconnaissant divers HPV de haut risque (HPV de type 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, et 70) ont été utilisées. La détection de la fluorescence était réalisée grâce au Ventana Red Counterstain II (Ventana Medical System, Inc., Tucson, AZ). Une tumeur HPV 16 positive était utilisée comme contrôle positif. Une section de langue normale était utilisée comme contrôle négatif.

2.3 - Traitement

La décision thérapeutique était proposée après une réunion de concertation multidisciplinaire. Les patients présentant un stade T1-2N0-1 étaient traités soit par chirurgie soit radiothérapie seule. Les tumeurs plus évoluées étaient traitées soit par chirurgie suivie d'un traitement adjuvant soit par radio-chimiothérapie. Une chimiothérapie d'induction était employée pour les tumeurs en poussée évolutive ou celles avec une atteinte ganglionnaire massive (principalement N3).

2.4 - Considérations statistiques

Le critère de jugement principal était la survie globale (overall survival OS) définie comme le temps entre le diagnostic et le décès quelle qu'en soit la cause ou la date des dernières nouvelles pour les patients vivants.

Le critère de jugement secondaire était le temps jusqu'à progression (time to progression TTP) défini comme le temps entre le diagnostic et la première rechute ou progression quelle qu'en soit la localisation ou la date de dernières nouvelles pour les patients vivants sans progression. Les patients décédés d'autre cause qu'une évolution du carcinome de l'oropharynx et n'ayant pas eu de rechute ou progression avant la date de décès étaient censurés à la date de décès.

La survie sans progression (progression free survival, PFS) n'a pas été prise comme critère de jugement. La différence entre le temps jusqu'à progression et la survie sans progression est que les décès d'autre cause non précédés de progression ne sont pas considérés comme des événements dans le TTP alors qu'ils le sont dans la PFS. Etant donné que chez les patients avec une tumeur p16 positive de notre série, les décès dus à une autre cause que l'évolution du carcinome représentaient plus de 40% des décès, il nous a paru plus intéressant de compléter l'analyse de la survie globale par l'analyse du TTP plutôt que par celle de la PFS.

La survie globale et le temps jusqu'à progression ont été estimés selon la méthode de Kaplan-Meier.

Les associations de plusieurs facteurs avec la survie globale et le temps jusqu'à progression ont été évaluées en analyse univariée par le test du log-rank.

Les facteurs non-anatomiques étaient : âge des patients répartis par tranches d'âge (20-49 ans, 50-59 ans, 60-69 ans, supérieur ou égal à 70 ans), sexe, tabagisme estimé qualitativement (fumeur ou n'ayant jamais fumé) et quantitativement par différents seuils (10 et 20 paquets-années).

Les facteurs anatomiques étaient : la localisation tumorale (amygdale, base de langue ou sillon amygdalo-glosse), le stade T (T1, T2, T3, T4a, T4b) et le stade N (N1, N2a, N2b, N2c, N3).

Les différentes classifications pronostiques proposées dans la littérature pour les patients ayant une tumeur de l'oropharynx p16 positive ont été comparées. Chaque classification a été étudiée dans un modèle de Cox univarié et multivarié prenant en compte l'âge (<70 versus ≥ 70 ans) et le tabagisme (0-19 paquet-année versus ≥ 20 paquet-année). Ces deux paramètres ont été choisis car ils avaient été retenus dans la littérature comme étant des facteurs pronostiques chez les patients ayant une tumeur p16 positive. Les hazard ratios avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95% sont présentés. Les valeurs p présentées dans les modèles de Cox sont celles du test de Wald.

Les classifications ont été comparées selon les 4 critères suivants :

- Le critère d'information d'Akaike (AIC) qui prend en compte à la fois la qualité de l'adéquation du modèle et la complexité du modèle selon le principe de parcimonie. Pour ce critère, une valeur plus basse est meilleure.
- Le pourcentage de variation expliquée par le modèle. Pour ce critère, une valeur plus haute est meilleure.

- Le C-index de Harrell qui évalue la capacité d'un modèle prédictif à séparer les sujets qui développent un événement de ceux qui n'en développent pas. Il peut être interprété comme la probabilité qu'un sujet du groupe de ceux qui ont un évènement ait une probabilité prédite d'avoir l'évènement supérieure à celle d'un sujet du groupe sans évènement. Pour ce critère, une valeur plus haute est meilleure.

- Le Brier score qui mesure la divergence moyenne entre le vrai statut (vivant-décédé) et la valeur prédictive estimée par le modèle. Un score élevé signe une inexactitude de la classification pronostique proposée par le modèle. Le score est égal à 0 dans un modèle parfait. Une valeur de 0,25 reflète un modèle non informatif. Pour ce critère, une valeur plus basse est meilleure.

Les interactions entre classifications et tabagisme sur la survie et sur le TTP ont également été étudiées dans des modèles de Cox.

Les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel SAS version 9.4 sauf l'estimation des C-index et des Brier scores qui a été faite à l'aide du logiciel R. Les valeurs $p < 0.05$ ont été considérées comme significatives.

3 - Résultats

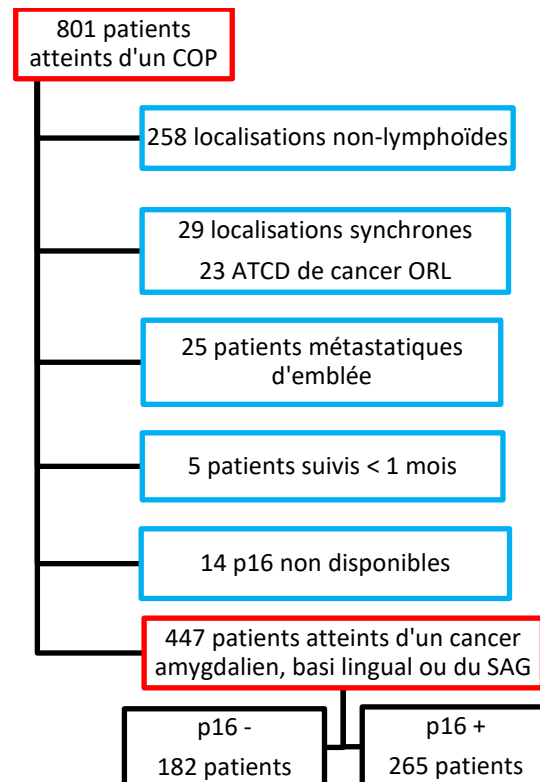
3.1 - Caractérisation de la cohorte

3.1.1 - Caractéristiques cliniques

801 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'oropharynx ont été identifiés (175 patients consécutifs pris en charge entre 2006-2008 et 626 entre 2011-2016). 258 (32.3%) patients avaient une tumeur dont les points de départ étaient la paroi pharyngée postérieure, le voile ou les vallécules et n'ont pas été inclus dans l'étude. Parmi les 543 (67.7%) patients atteints d'une tumeur développée à partir du tissu lymphoïde (amygdales, base de langue ou sillon amygdalo-glosse), 29 patients avaient un second primitif au niveau des VADS (cancer synchrone), 23 avaient un antécédent de cancer ORL et 25 étaient métastatiques au moment du diagnostic. Ces 77 patients ont été exclus de l'étude. Enfin, 5 patients ayant eu un suivi de moins d'un mois (2 décès de causes non-liées au cancer et 3 perdus de vue) et 14 patients pour lesquels la recherche de p16 n'a pas pu être effectuée ont également été exclus de l'étude.

La population d'étude s'est donc composée de 447 patients : 182 (40.7%) pour lesquels la recherche de surexpression de p16 par IHC était négative et 265 (59.3%) pour lesquels elle était positive (Figure 4).

Figure 4 : Diagramme de sélection des patients



L'âge moyen au moment du diagnostic était comparable dans les deux groupes : 60.4 ans (déviat ion standard 9.7 an) chez les p16+ et 59.4 ans (déviat ion standard 9.3 an) chez les p16-. La cohorte était principalement composée d'hommes avec 74% d'individus de sexe masculin dans le groupe p16 + contre 75% chez les p16 - (Tableau 4).

Le tabagisme était significativement moins fréquent et moins important chez les COP p16+ : 44% d'entre eux n'avaient jamais fumé et 39% avaient déclaré un tabagisme supérieur ou égal à 20 PA, contre respectivement 5% et 89% des COP HPV- ($p<0.0001$).

12% des COP p16+ étaient traités par chirurgie contre 88% par radiothérapie (associées ou non à de la chimiothérapie), contre 19% et 81% des COP p16- respectivement ($p=0.027$).

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques de la cohorte

	COP p16- n=182	COP p16+ n=265	valeur p
Sexe			0.79
Femmes	46 (25%)	70 (26%)	
Hommes	136 (75%)	195 (74%)	
Age (ans)	59.4 (9.3)	60.4 (9.7)	0.25
[étendue]	[34 ans; 87 ans]	[28 ans; 86 ans]	
Age (en catégories)			0.33
20 – 49 ans	29 (16%)	32 (12%)	
50 – 59 ans	28 (15%)	55 (21%)	
60 – 69 ans	100 (55%)	136 (51%)	
≥ 70 ans	25 (14%)	42 (16%)	
Tabagisme			<0.0001
Non	8 (5%)	115 (44%)	
Oui	166 (95%)	148 (56%)	
indisponible	8	2	
Tabagisme en paquets-années (PA)			<0.0001
0 – 10 PA	12 (7%)	147 (56%)	
11 – 19 PA	6 (4%)	12 (5%)	
20 – 39 PA	46 (27%)	55 (21%)	
≥ 40 PA	105 (62%)	48 (18%)	
indisponible	13	3	
Traitement 1ère ligne			0.027
Chirurgie	35 (19%)	31 (12%)	
Radiothérapie	147 (81%)	234 (88%)	
Détails du traitement 1ère ligne			
Chirurgie + RT/CT adj (+/- CT ind)	25 (14%)	25 (9%)	
Chirurgie seule	7 (4%)	4 (2%)	
CT ind + chirurgie	3 (2%)	2 (1%)	
RTCT concomitante (+/- CT ind)	127 (70%)	203 (77%)	
RT seule	19 (10%)	28 (11%)	
CT ind + RT	1 (1%)	3 (1%)	

RT : radiothérapie ; CT : chimiothérapie ; adj : adjuvant(e) ; ind: induction

La localisation tumorale la plus fréquente était au niveau de l'amygdale palatine pour les deux groupes (61% chez les p16+ et 57% chez les p16-) (Tableau 5).

Les tumeurs étaient de plus petite taille chez les p16+ ($p<0.001$) avec 18% de T1 et 34% de T2 contre 5% et 20% respectivement chez les p16-. En revanche, il n'y avait pas de différence dans la répartition en stades N définis selon la 7^{ème} édition TNM.

La recherche d'ADN viral a été effectuée chez 246 patients ayant un COP p16+ soit 92.8 % de l'ensemble des COP p16+. Parmi eux, 216 cas (88%) étaient p16+ et ADN HPV+.

Tableau 6 : Caractéristiques des tumeurs

	COP p16- n=182	COP p16+ n=265	valeur p
Localisation tumorale			0.09
Amygdale	103 (57%)	161 (61%)	
Base de langue	52 (29%)	82 (31%)	
Sillon amygdalo-glosse	27 (15%)	22 (8%)	
Recherche d'ADN HPV			<0.0001
Négative	45 (25%)	30 (12%)	
Positive	0 (0%)	216 (88%)	
Indisponible	137	19	
Stade T (7^{ème} AJCC)			<0.0001
T1	10 (5%)	47 (18%)	
T2	37 (20%)	91 (34%)	
T3	50 (27%)	68 (26%)	
T4a	56 (31%)	45 (17%)	
T4b	17 (9%)	8 (3%)	
T4	12 (7%)	6 (2%)	
Stade N (7^{ème} AJCC)			0.51
N0	48 (26%)	57 (22%)	
N1	27 (15%)	39 (15%)	
N2a	7 (4%)	20 (8%)	
N2b	58 (32%)	85 (32%)	
N2c	27 (15%)	36 (14%)	
N3	15 (8%)	28 (11%)	

3.1.2 - Suivi

Le suivi médian de l'ensemble de la série était de 30.9 mois (écart type 1.1-132 mois) avec 28.7 mois (2.1-122.4 mois) pour le groupe p16- et 33.1 mois (1.1-132 mois) pour les patients p16+.

Parmi les 30 décès observés chez les patients p16+, 6 (20%) n'étaient pas liés au cancer. Ce taux était de 9% pour les p16- (8/86 patients).

Le résumé des événements observés au cours du suivi est présenté dans le Tableau 6.

Tableau 7 : Suivi de la cohorte et événements

	COP p16- n=182	COP p16+ n=265	COP p16+ et p16- n=447
Médiane	28.7 mois	33.1 mois	30.9 mois
Écart	80 jours – 10.2 ans	41 jours – 11.0 ans	41 jours – 11.0 ans
Écart interquatile	14.3 mois – 55.7 mois	17.0 mois – 51.2 mois	15.6 mois – 52.1 mois
Nombre d'événements			
Décès	86	30	116
Rechute ou progression	79	31	110
Événements (rechute, progression, décès)	102	43	145
Cause du décès			
Cancer	42	15	57
Pas directement le cancer mais en relation	5 (aucun avec une rechute avant)	3 (aucun avec une rechute avant)	8
Cause identifiée non liée au cancer	8 (2 avec une rechute avant)	6 (1 avec une rechute avant)	14
Cause inconnue	31 (19 avec une rechute avant)	6 (2 avec une rechute avant)	37
Patients non-décédés	n=96	n=235	n=331
Suivi < 1 an	26 patients	38 patients	64 patients
Suivi entre 1 et 2 ans	33 patients	54 patients	87 patients
Suivi entre 2 e 3 ans	16 patients	40 patients	56 patients
Suivi inférieur à 3 ans	75 patients	132 patients	207 patients

3.1.3 - Stratification des patients en fonction de la 7^{ème} édition TNM et résultats oncologiques

La répartition des COP p16+ et p16- en stades selon la 7^{ème} édition TNM était comparable dans notre série (p=0.81) (Tableau 7).

Lorsqu'elle était analysée dans sa globalité, la 7^{ème} édition TNM semblait efficace pour répartir en stades pronostiques les COP p16- en analyse univariée (log-rank p=0.0069).

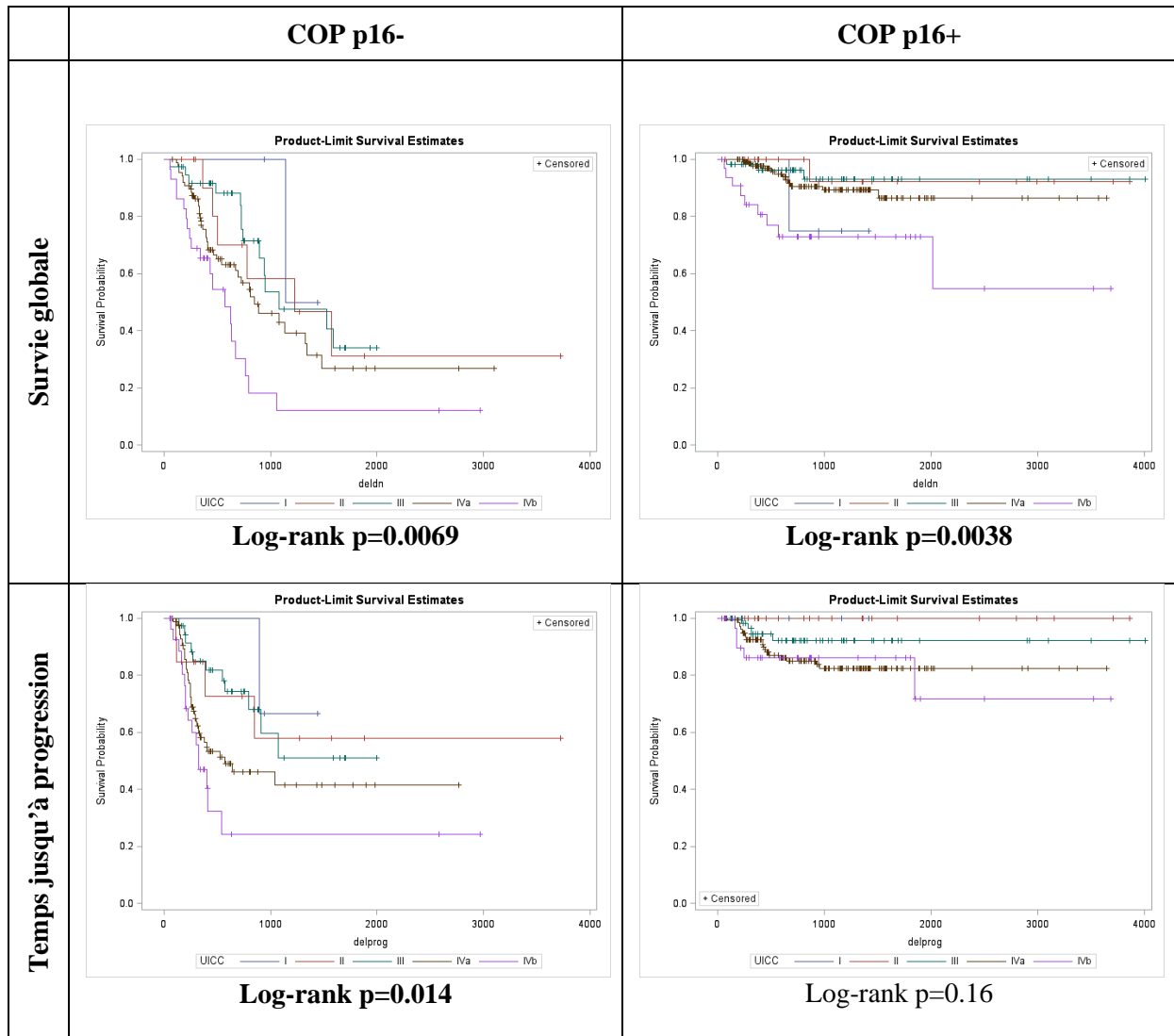
En revanche pour les COP p16+, le test était significatif (p=0.038) mais les courbes de survie de Kaplan-Meier représentant la survie globale et le temps jusqu'à progression pour les stades I, II et III et IVa étaient comparables (Figure 5). La survie des stades I, II, III et IVa était insuffisamment discriminée (75%, 92.3%, 93.2% et 89.3% respectivement à 3 ans). Ces stades concentraient 87% des p16+. Seuls les patients en stade IVb (13% des p16+) avaient une survie à 3 ans significativement plus faible (73.0%). Les p16+ stade I avaient une survie globale à 3 ans moindre que les stades II, III et IVa, mais cette mesure s'explique par l'effectif insuffisant de ce groupe (5 patients dans le stade I).

La 7^{ème} TNM était donc incapable de stratifier les p16+ en stades équilibrés ayant des estimations de survie distinctes.

Tableau 8 : Stratification de la cohorte selon la 7^{ème} édition TNM AJCC

	COP p16- n=182	COP p16+ n=265	Log- rank p
7^{ème} TNM AJCC			0.81
I	3 (2%)	5 (2%)	
II	13 (8%)	22 (8%)	
III	38 (22%)	62 (24%)	
IVa	88 (51%)	137 (53%)	
IVb	29 (17%)	33 (13%)	
<i>Données manquantes</i>	<i>11</i>	<i>6</i>	

Figure 5 : Courbes de survie de Kaplan-Meier selon la 7^{ème} TNM AJCC



3.1.4 - Impact du tabagisme et des paramètres cliniques sur les résultats oncologiques des p16+

Le tabagisme impactait significativement la survie des p16+ lorsqu'il était défini par intervalles de paquets-années (log-rank $p=0.046$). En particulier, le seuil ayant l'effet le plus important sur la survie était de 20 PA ($p=0.014$).

La survie était significativement diminuée avec l'accroissement du stade T chez les p16+ (log-rank $p<0.0001$). Les courbes de survie de Kaplan-Meier des stades T1 et T2 étant similaires dans le groupe p16+, nous avons effectué une nouvelle analyse en comparant l'effet de la répartition selon un regroupement T1-T2, T3 et T4. L'impact pronostique de ce regroupement était significatif (log-rank $p<0.0001$).

Les stades N étaient également pronostiques pour la survie globale des p16+ (log-rank $p=0.0004$). Les stades ayant des courbes de survie similaires ont été regroupés pour un second test selon les critères N0, N1-N2a, N2b et N2c-N3. Ces regroupements étaient également pronostiques pour la survie (log-rank $p=0.0012$).

Le sexe, l'âge et la localisation tumorale n'avaient pas d'impact pronostique.

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans la Figure 6 (les analyses exhaustives figurent en annexes).

En comparant le temps jusqu'à progression, le tabagisme ≥ 20 PA était toujours significativement associé à un moins bon pronostic chez les p16+ (log-rank $p=0.042$), de même que la répartition en stades (T1-T2/T3/T4) et le stade N ($p=0.009$ et $p=0.0017$ respectivement selon qu'ils soient regroupés ou non).

Le sexe, l'âge et la localisation tumorale n'avaient pas d'impact pronostique.

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans la Figure 7 (les analyses exhaustives figurent en annexes).

Figure 6 : Impact du tabagisme et de paramètres cliniques sur la survie des p16+

		COP p16+
Age (ans) - 20-49 - 50-59 - 60-69 - ≥70	p=0.32	<div style="text-align: center;">0-10 PA vs 11-19 PA vs ≥ 20 PA</div>
Age (ans) - < 70 - ≥70	p=0.73	
Sexe	p=0.82	
Tabagisme - Oui - Non	p=0.23	
Tabagisme (PA) - 0-10 - 11-19 - ≥ 20	p=0.046	
Tabagisme (PA) - < 20 - ≥ 20	p=0.014	<div style="text-align: center;">T1-T2 vs T3 vs T4</div>
Localisation tumorale - Amygdale - Base de langue - SAG	p=0.80	
Stade T T1/T2/T3/T4a/T4b	p<0.0001	
Stade T - T1-T2 - T3 - T4	p<0.001	
Stade N N1/N2a/N2b/N2c/N3	p=0.0004	
Stade N - N0 - N1-N2a - N2b - N2c-N3	p=0.0003	<div style="text-align: center;">N0 vs N1-N2a vs N2b vs N2c-N3</div>

Figure 7 : Impact du tabagisme et de paramètres cliniques sur le temps jusqu'à progression des p16+

		COP p16+
Age (ans) - 20-49 - 50-59 - 60-69 - ≥70	p=0.86	<p style="text-align: center;">0-10 PA vs 11-19 PA vs ≥ 20 PA</p>
Age (ans) - < 70 - ≥70	p=0.39	
Sexe	p=0.11	
Tabagisme - Oui - Non	p=0.23	
Tabagisme (PA) - 0-10 - 11-19 - ≥ 20	p=0.13	
Tabagisme (PA) - < 20 - ≥ 20	p=0.042	<p style="text-align: center;">T1-T2 vs T3 vs T4</p>
Localisation tumorale - Amygdale - Base de langue - SAG	p=0.46	
Stade T T1/T2/T3/T4a/T4b	p=0.15	
Stade T - T1-T2 - T3 - T4	p=0.0045	
Stade N N1/N2a/N2b/N2c/N3	p=0.0017	
Stade N - N0 - N1-N2a - N2b - N2c-N3	p=0.0009	<p style="text-align: center;">N0 vs N1-N2a vs N2b vs N2c-N3</p>

3.2 - Comparaison des nouvelles classifications

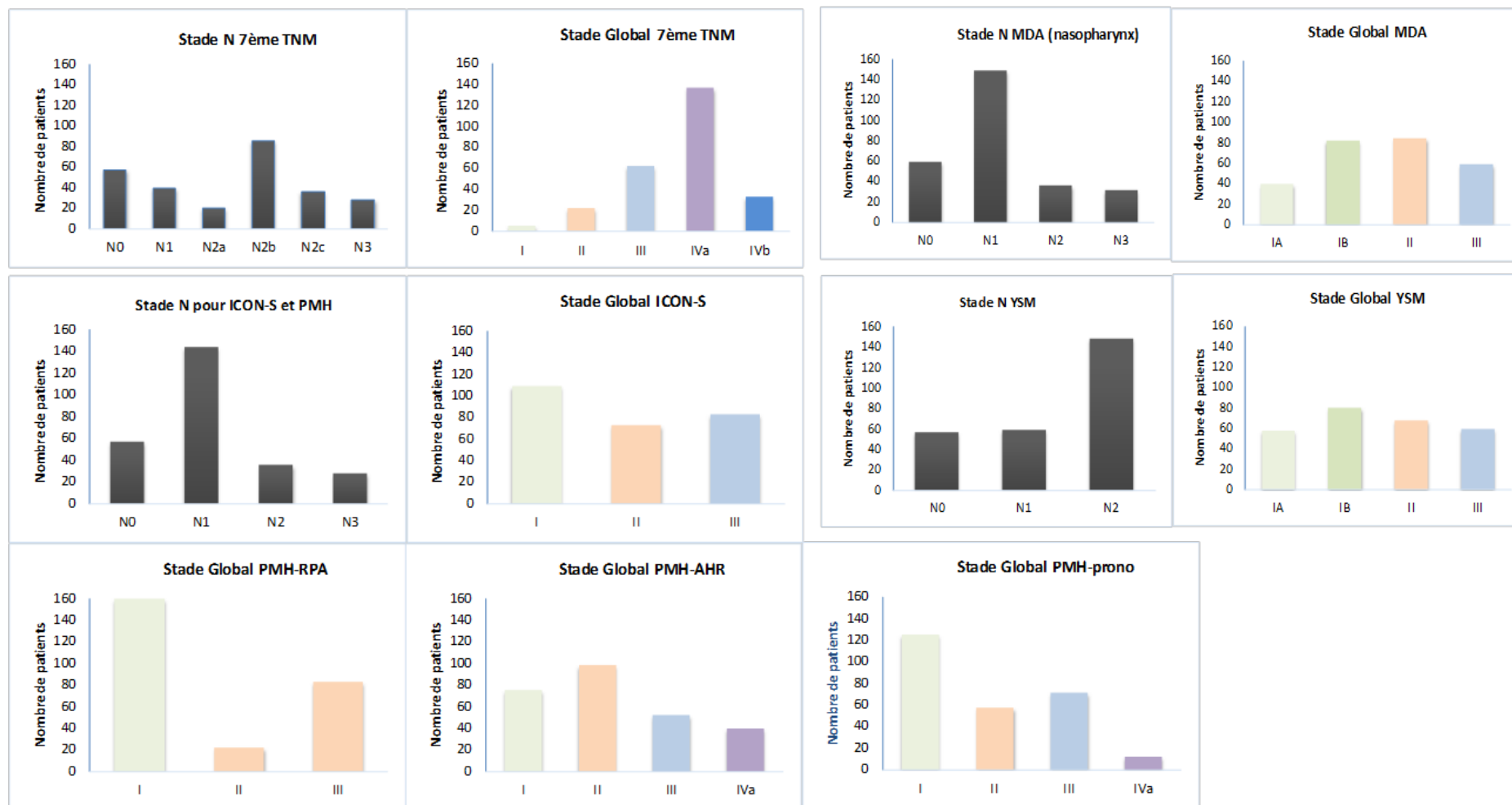
3.2.1 - Stratification de la population p16+ en fonction des différentes classifications

Les classifications spécifiques aux COP p16+ ont permis de les répartir en stades équilibrés sauf pour les stades II de PMH-RPA (N2c associé à tout stade T sauf T4) et IVa de PMH-prono (≥ 70 ans avec T4 ou N3) qui étaient de 8% et 5 % respectivement (Figure 8).

Figure 8 : Stratification des COP p16+ selon les classifications comparées

	COP p16+ n=265
MDA	
IA	40 (15%)
IB	82 (31%)
II	84 (32%)
III	59 (22%)
PMH-RPA	
I	160 (60%)
II	22 (8%)
III	83 (31%)
PMH-AHR	
I	75 (28%)
II	98 (37%)
III	52 (20%)
IVa	40 (15%)
PMH-prono	
I	125 (47%)
II	57 (22%)
III	71 (27%)
IVa	12 (5%)
YSM	
IA	58 (22%)
IB	80 (30%)
II	68 (26%)
III	59 (22%)
ICON-S	
I	109 (41%)
II	73 (28%)
III	83 (31%)

Figure 9 : Répartition selon les stades N et stades pronostiques d'après chaque classification



3.2.2 - Comparaison des nouvelles classifications spécifiques aux COP p16+

3.2.3 - Discrimination de la survie globale

La discrimination de la survie globale en fonction des stades de chaque classification était statistiquement significative lorsqu'elle était analysée dans son ensemble (analyse univariée, log-rank < 0.01 pour toutes) (Figure 9).

En analyse multivariée, la discrimination entre les stades d'une même classification était également significative pour tous les modèles (test de Wald, $p < 0.01$ pour toutes les classifications) (Tableau 8).

Nous avons ensuite renouvelé l'analyse multivariée en ajustant sur l'âge (seuil 70 ans) et le tabagisme (seuil 20 PA) (Tableau 9). Ce dernier augmentait significativement le risque de décès pour toutes les classifications (aHR de 2.30 à 2.48 selon les modèles, $p < 0.05$).

PMH-RPA était la classification la plus efficiente d'après 3 indicateurs sur les 4 utilisés, suivie d'ICON-S.

Les conclusions quant aux modèles les plus discriminants étaient identiques après ajustement sur l'âge et le tabagisme (Tableau 8, Tableau 9).

3.2.4 - Discrimination du temps jusqu'à progression

Les différents modèles permettaient une discrimination significative du temps jusqu'à progression en analyse univariée globale (Figure 10). Cependant, seuls PMH-RPA, PMH-AHR et ICON-S étaient discriminants en analyse multivariée entre les différents stades (Tableau 10).

L'âge et le tabagisme n'avaient pas d'impact pronostique significatif. Les classifications PMH-RPA et PMH-AHR obtenaient les meilleurs scores en analyse multivariée ajustée ou non, suivis d'ICON-S (Tableau 10, Tableau 11).

Figure 10 : Analyse univariée (log-rank) de la survie globale des COP p16+ stratifiés selon les classifications comparées

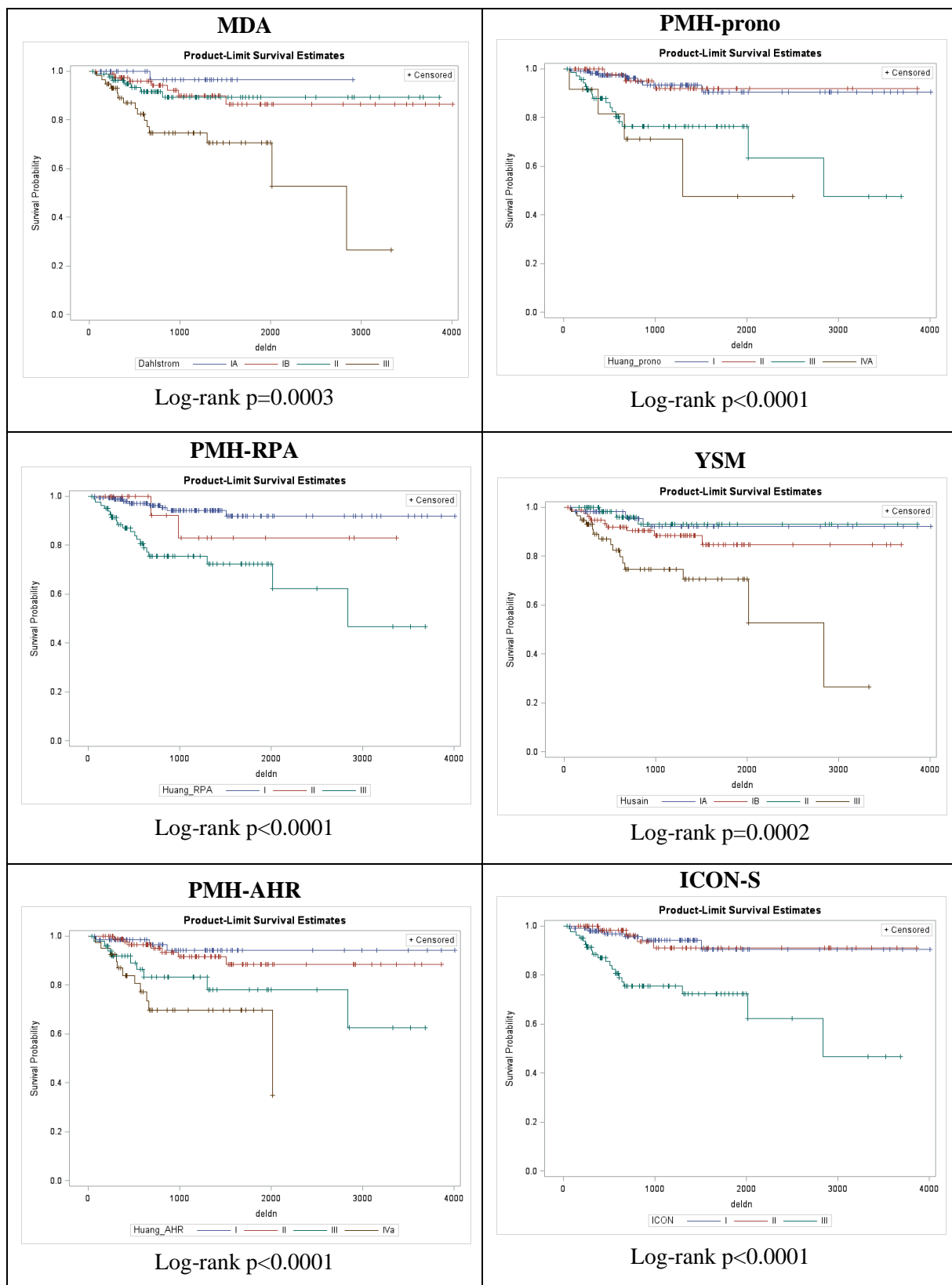


Tableau 9 : Analyse multivariée de la survie globale et évaluation des performances

	MDA	PMH-RPA	PMH-AHR	PMH-prono	YSM	ICON-S
I		1	1	1		1
Ia	1				1	
Ib	3.13 [0.38; 25.5]				2.02 [0.55; 7.48]	
II	3.33 [0.41; 27.2]	1.90 [0.40; 8.95]	1.66 [0.43; 6.41]	0.99 [0.26; 3.83]	0.86 [0.17; 4.24]	0.99 [0.28; 3.50]
III	11.7 [1.55; 88.8]	5.69 [2.51; 12.94]	4.84 [1.31; 17.9]	4.78 [1.96; 11.6]	5.73 [1.65; 19.9]	5.13 [2.06; 12.8]
IVa			8.53 [2.37; 30.7]	7.45 [2.17; 25.6]		
Wald Chi ²	15.2135	17.9069	17.6091	18.8049	15.8763	17.8761
p-value	0.0016	0.0001	0.0005	0.0003	0.0012	0.0001
AIC	295.283	289.335	292.454	291.334	294.786	289.908
% explained variation	8.79	10.91	9.55	11.16	9.21	10.75
C index (Harrell)	0.685	0.712	0.715	0.713	0.687	0.706
Brier score	0.1080	0.1105	0.1082	0.1088	0.1037	0.1102

Il n'y avait pas de majoration significative du risque de décès entre les stade II et I selon ICON-S, PMH-prono, PMH-AHR et PMH-RPA, ni entre les II, Ib et Ia selon MDA et YSM. Par exemple après stratification selon ICON-S, le stade II multipliait par 0.99 (HR, IC[0.28; 3.50]) le risque instantané de décès par rapport au stade I.

En revanche, le stade III ICON-S multipliait ce même risque par 5.13 (IC 2.06; 12.8). Les stades avancés selon toutes les classifications (III, IVa) étaient associés à un sur-risque de décès significatif par rapport aux stades I respectifs.

La stratification selon PMH-RPA a obtenu le score AIC le plus bas et les pourcentages de variation expliquée/index C de Harrell les plus élevés.

Tableau 10: Analyse multivariée de la survie globale ajustée sur l'âge et le tabagisme et évaluation des performances

	MDA	PMH-RPA	PMH-AHR	YSM	ICON-S
I		1	1		1
Ia	1			1	
Ib	2.63 [0.32; 22.0]			3.22 [0.69; 14.9]	
II	3.39 [0.42; 27.7]	2.60 [0.53; 12.7]	2.30 [0.48; 11.1]	1.25 [0.21; 7.51]	1.19 [0.32; 4.44]
III	10.5 [1.37; 79.6]	6.54 [2.76; 15.5]	7.55 [1.63; 35.0]	7.77 [1.77; 34.1]	6.08 [2.28; 16.2]
IVa			11.5 [2.53; 52.2]		
Wald Chi ²	13.7603	18.4739	17.6655	14.5946	18.4346
p-value	0.0033	<0.0001	0.0005	0.0022	<0.0001
Age ≥70y	1.31 [0.48; 3.59]	1.51 [0.55; 4.17]	1.42 [0.52; 3.90]	1.38 [0.50; 3.75]	1.45 [0.53; 3.98]
p-value	0.60	0.43	0.50	0.53	0.47
Tabac ≥20 PY	2.30 [1.06; 4.98]	2.46 [1.13; 5.39]	2.48 [1.15; 5.39]	2.33 [1.08; 5.04]	2.37 [1.09; 5.15]
p-value	0.035	0.024	0.021	0.031	0.029
AIC	283.377	274.375	277.321	281.409	275.468
% explained variation	11.53	15.64	14.36	12.74	15.10
C index	0.715	0.749	0.746	0.727	0.749
Brier score	0.1101	0.1144	0.1118	0.1069	0.1139

Le tabagisme ≥ 20 PA était associé à un risque de décès plus élevé quelles que soient les classifications utilisées. Par exemple selon ICON-S, les COP p16+ ayant un tabagisme ≥ 20 PA avaient un risque de décès 2.37 fois plus élevé par rapport à leurs homologues avec tabagisme < 20 PA (HR, IC [1.09; 5.15]). PMH-prono ne figure pas dans ce tableau car elle prend déjà en compte le tabagisme.

Figure 11 : Analyse univariée (log-rank) du temps jusqu'à progression des COP p16+ stratifiés selon les classifications comparées

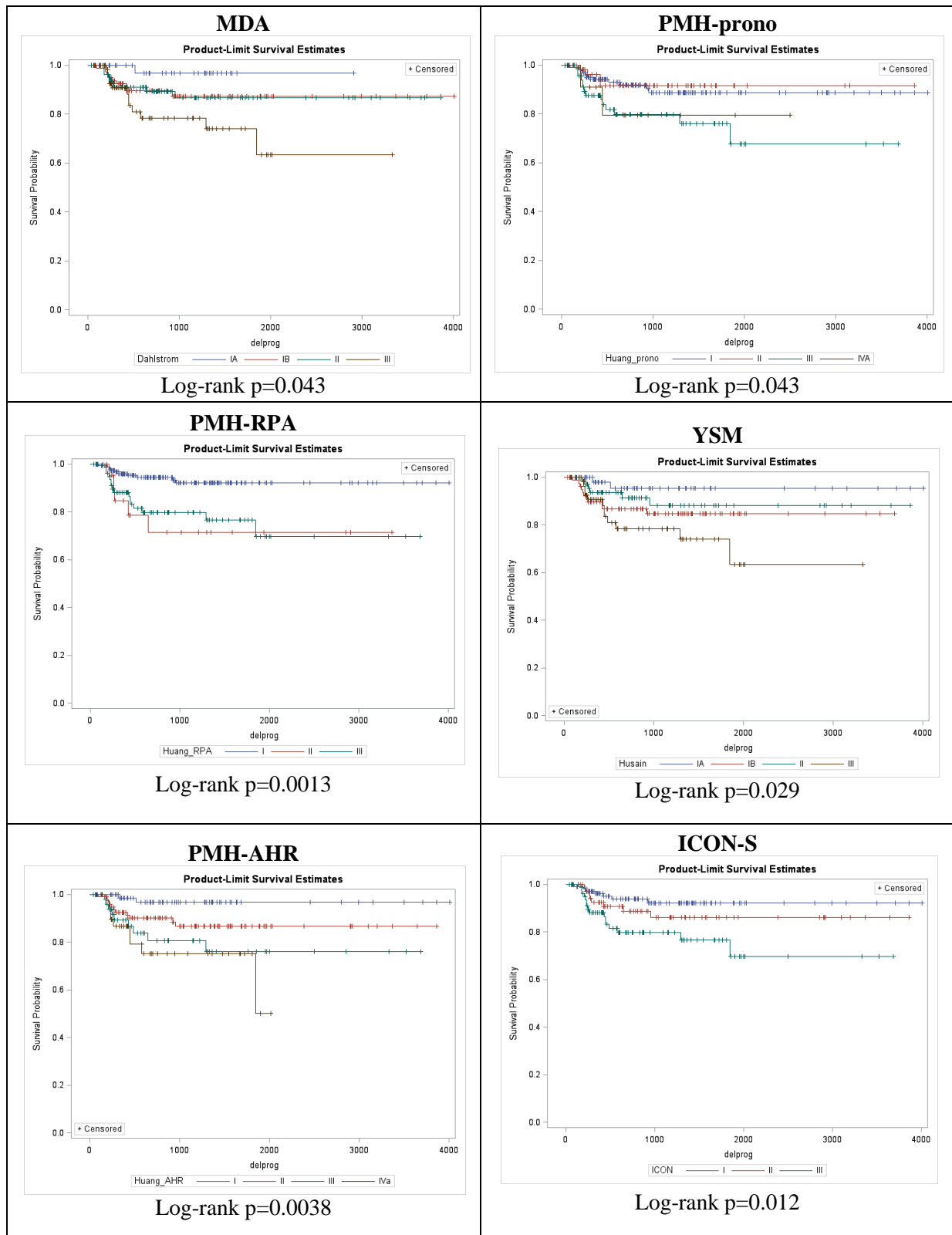


Tableau 11: Analyse multivariée du temps jusqu'à progression et évaluation des performances

	MDA	PMH-RPA	PMH-AHR	PMH-prono	YSM	ICON-S
I		1	1	1		1
Ia	1				1	
Ib	4.34 [0.55; 34.3]				3.84 [0.85; 17.3]	
II	4.51 [0.57; 35.6]	4.12 [1.41; 12.1]	4.13 [0.92; 18.7]	0.82 [0.26; 2.59]	2.55 [0.52; 12.7]	1.75 [0.64; 4.83]
III	9.13 [1.19; 70.3]	3.55 [1.61; 7.83]	7.31 [1.58; 33.9]	2.57 [1.17; 5.66]	6.41 [1.44; 28.7]	3.44 [1.41; 8.36]
IVa			9.95 [2.15; 46.1]	2.15 [0.48; 9.68]		
Wald Chi-Square	(3 df) 6.8333	(2 df) 11.5466	(3 df) 10.5180	(3 df) 7.4924	(3 df) 7.7405	(2 df) 7.9499
p-value	0.077	0.0031	0.0146	0.058	0.0517	0.0188
AIC	323.317	317.366	317.665	324.610	322.578	321.612
% explained variation	2.76	3.93	4.34	2.21	3.69	2.41
C index	0.614	0.660	0.675	0.618	0.641	0.635
Brier score	0.1160	0.1161	0.1123	0.1160	0.1146	0.1164

La discrimination entre les différents stades selon MDA, PMH-prono et YSM n'était pas significative pour le temps jusqu'à progression (test de Wald $p > 0.05$ pour ces 3 classifications).

ICON-S a permis de répartir les COP p16+ en stades statistiquement discriminants, de même que PMH-RPA et PMH-AHR.

PMH-RPA a de nouveau obtenu les meilleures performances pour 3 des 4 indicateurs de comparaison utilisés.

Tableau 12 : Analyse multivariée du temps jusqu'à progression ajustée sur l'âge et le tabagisme et évaluation des performances

	MDA	PMH-RPA	PMH-AHR	YSM	ICON-S
I		1	1		1
Ia	1			1	
Ib	4.49 [0.57; 35.5]			3.89 [0.86; 17.6]	
II	4.77 [0.60; 37.7]	4.51 [1.52; 13.4]	3.92 [0.87; 17.7]	2.49 [0.50; 12.4]	1.74 [0.63; 4.79]
III	8.94 [1.16; 69.2]	3.57 [1.62; 7.89]	7.60 [1.64; 35.2]	6.01 [1.34; 26.9]	3.44 [1.41; 8.3]
IVa			9.52 [2.05; 44.2]		
Wald Chi-Square	(3 df) 6.1647	(2 df) 12.1315	(3 df) 10.6637	(3 df) 7.0727	(2 df) 7.9427
p-value	0.1039	0.0023	0.0137	0.0696	0.0188
Age ≥70y	0.60 [0.18; 2.02]	0.71 [0.21; 2.40]	0.64 [0.19; 2.14]	0.65 [0.19; 2.17]	0.66 [0.20; 2.23]
p-value	0.41	0.58	0.47	0.48	0.51
Tabac ≥20 PY	1.79 [0.87; 3.70]	2.01 [0.97; 4.18]	1.84 [0.90; 3.80]	1.82 [0.88; 3.76]	1.84 [0.89; 3.80]
p-value	0.12	0.062	0.097	0.1042	0.0976
AIC	322.414	315.419	316.345	321.843	320.260
% explained variation	4.60	5.88	6.20	5.33	4.13
C index	0.659	0.703	0.704	0.674	0.661
Brier score	0.1172	0.1182	0.1142	0.1166	0.1181

Le tabagisme ≥ 20 PA et l'âge ≥ 70 ans n'avaient pas d'impact pronostique en analyse multivariée et ne modifiaient pas la performance des classifications après ajustement. PMH-prono ne figure pas dans ce tableau car elle prend déjà en compte le tabagisme. ICON-S permettait de discriminer entre les différents stades pour le temps jusqu'à progression (test de Wald $p=0.0188$) mais PMH-RPA et PMH-AHR obtenaient les meilleurs scores des indicateurs de comparaison.

3.3 - Impact du tabac sur la classification ICON-S

Le tabagisme apparaît aussi bien dans la littérature que dans nos résultats comme un facteur pronostique important influant sur la survie des COP p16+. En analyse multivariée ajustée (Tableau 9), les patients ayant un tabagisme ≥ 20 PA avaient un risque de décès 2.37 fois plus élevé par rapport à leurs homologues avec tabagisme < 20 PA (aHR, IC [1.09; 5.15]).

La 8^{ème} édition TNM a retenu la classification ICON-S pour les COP p16+. Nous avons donc voulu évaluer plus précisément l'impact du tabagisme en fonction des différents stades déterminés par ICON-S.

Les p16+ stade I (n=109/265 soit 41%) et stade II (n=73/265 soit 28%) avaient des survies globales à 3 ans et 5 ans similaires (94.1% et 90.0% à 3 ans, 90.6% et 90.9% à 5 ans respectivement) et des courbes de survie de Kaplan-Meier superposables, dues à un faible nombre d'événements dans ces stades : 9/182 décès de toutes causes et 15/182 progressions.

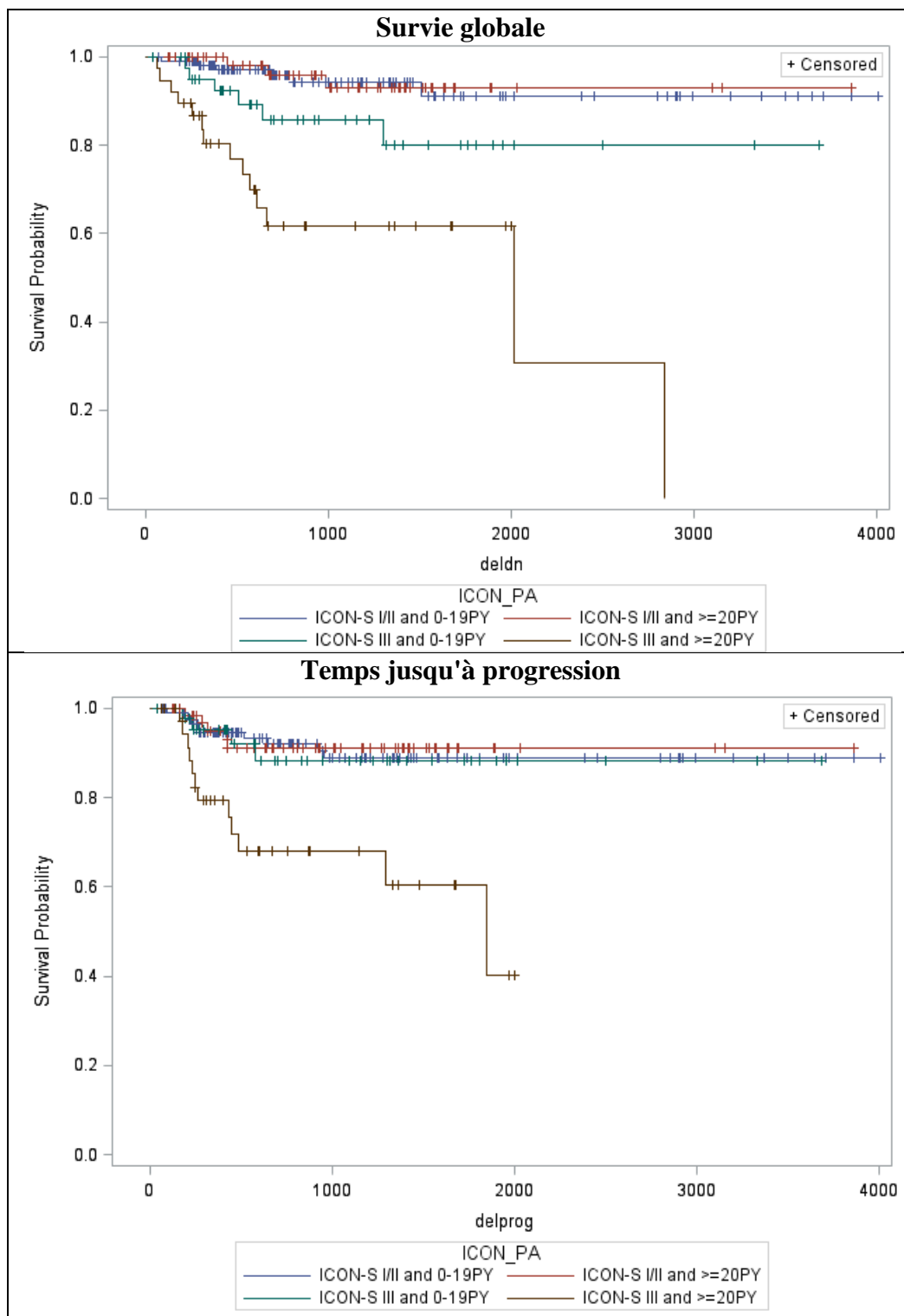
La répartition des patients (fumeurs ≥ 20 PA ou < 20 PA) entre les différents stades ICON-S était comparable (p=0.19, Tableau 12). Nous avons donc décidé de regrouper les patients des stades I et II (stade I/II, 181 patients) et de les comparer au stade III (81 patients) pour tester si le seuil de 20 PA impactait différemment la survie selon le stade.

Selon cette nouvelle analyse, le tabagisme ≥ 20 PA était associé à une réduction de la survie globale et du temps jusqu'à progression plus importante pour le stade III (HR=3.24 [95% CI= 1.24 ; 8.44]) que pour le stade I-II (HR=0.88 [95% CI= 0.22 ; 3.52]) et ce, de manière indépendante (test d'interaction p=0.15). Ce seuil était associé de manière similaire au stade III pour le temps jusqu'à progression (HR=4.20 [95% CI= 1.35 ; 13.1] pour le stade III contre HR=0.89 [95% CI= 0.30 ; 2.60] pour le stade I/II respectivement, test d'interaction p=0.054).

Tableau 13 : Proportion des patients (0-19 PA vs ≥ 20 PA) selon les stades ICON-S

	ICON-S I	ICON-S II	ICON-S III
0-19 PA	67 (62%)	49 (67%)	43 (53%)
≥ 20 PA	41 (38%)	24 (33%)	38 (47%)

Tableau 14 : Courbes de survie de Kaplan-Meier des stades I-II vs III stratifiées selon ICON-S en fonction du tabagisme <20 PA ou ≥20 PA



3.4 - Classifications simplifiées pour les p16+

Toutes les classifications comparées classaient les stades T4 dans le groupe de moins bon pronostic.

En revanche, le poids accordé aux autres critères anatomiques était variable. Les classifications considérant les stades N2c et N3 comme de mauvais pronostic (PMH-RPA, ICON-S et PMH-AHR) ont réalisé les meilleurs scores pour notre série. Comparativement, MDA et YSM privilégiaient le stade T davantage que le N pour les T1-T3 (sauf le stade II de MDA, T3N3) et ont été les moins efficaces pour déterminer la survie et le temps jusqu'à progression.

Les survies des stades "précoces" étaient comparables selon les différents modèles. Nous avons donc décidé de les regrouper pour définir des classifications simplifiées en deux stades, l'un de bon pronostic et l'autre plus péjoratif.

Tableau 15 : Stratification des p16+ selon les classifications simplifiées

	COP p16+
T4N2cN3	
Autre	160 (60%)
T4 ou N2c ou N3	105 (40%)
T4N3	
Autre	182 (69%)
T4 ou N3	83 (31%)
T4	
T1, T2, T3	206 (78%)
T4	59 (22%)

En analyse univariée, ces trois modèles simplifiés étaient capables de stratifier les p16+ en deux populations de survie distincte (log-rank $p < 0.001$ pour les trois).

En analyse multivariée, le stade "T4ouN3" était le plus performant. Le tabagisme (seuil 20 PA) était un facteur pronostique de survie pour les trois classifications ($p < 0.05$).

Pour le temps jusqu'à progression, le stade "T4 ou N2c ou N3" était plus déterminant selon les critères statistiques de comparaison. Tout comme dans l'analyse précédente, le tabagisme n'avait plus d'impact pronostique sur le TTP.

Tableau 16 : Analyse multivariée de la survie globale ajustée sur l'âge et le tabagisme selon les classifications simplifiées et évaluation des performances.

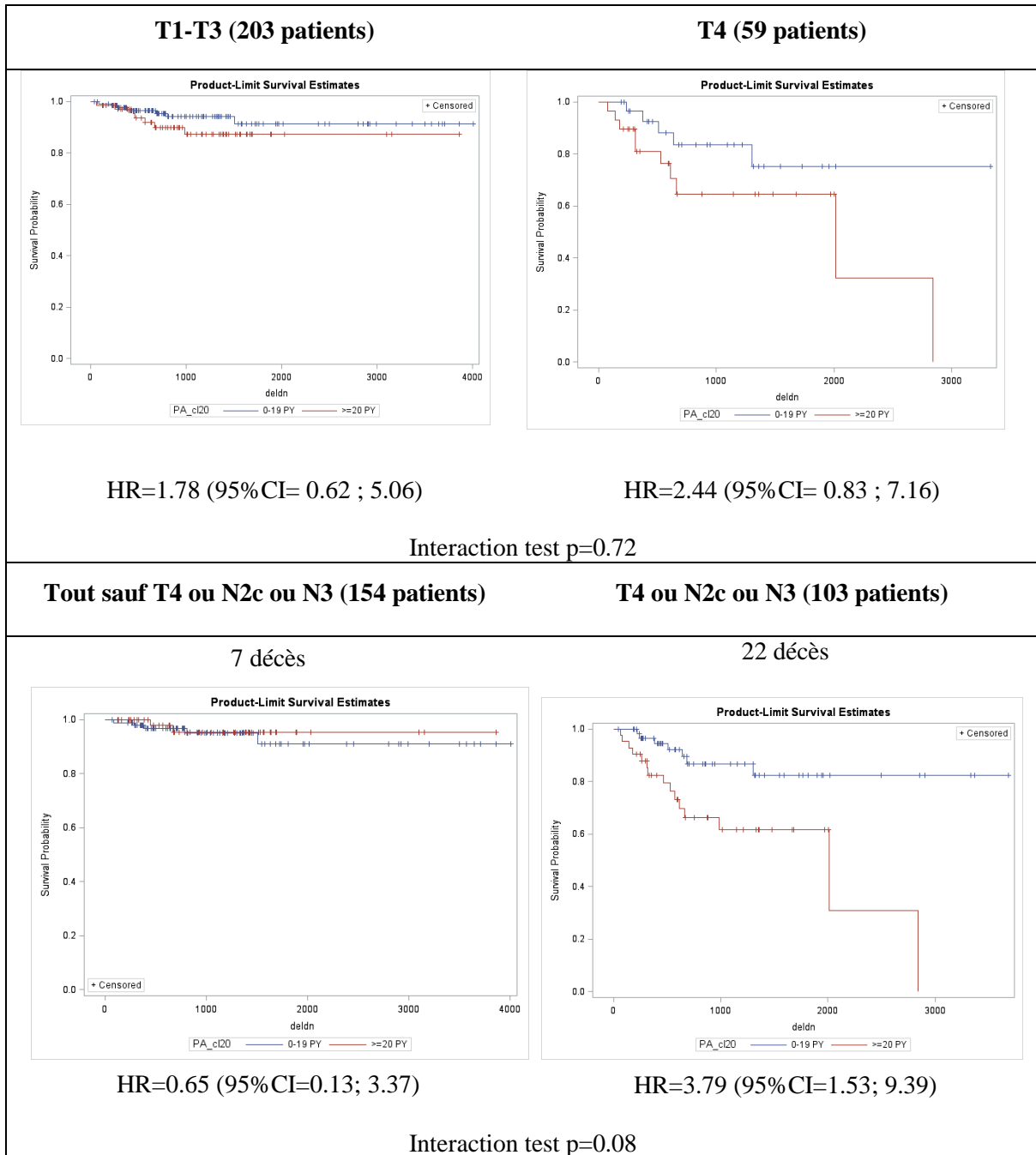
	T4N2cN3	T4N3	T4
Autre	1	1	1
T4 ou N2c ou N3	5.76 [2.45; 13.5]		
T4 ou N3		5.66 [2.57; 12.5]	
T4			3.99 [1.91; 8.33]
Wald Chi ²	(1 df) 16.1873	(1 df) 18.4571	(1 df) 13.6150
p-value	<0.0001	<.0001	0.0002
Age ≥70 ans	1.66 [0.61; 4.56]	1.44 [0.53; 3.95]	1.33 [0.49; 3.64]
p-value	0.32	0.48	0.58
Tabac ≥20 PA	2.71 [1.25; 5.88]	2.36 [1.09; 5.13]	2.30 [1.07; 4.97]
p-value	0.012	0.030	0.034
AIC	274.274	273.532	281.107
% explained variation	14.10	15.02	10.16
C index	0.743	0.744	0.695
Brier score	0.1237	0.1139	0.1089

Tableau 17 Analyse multivariée du temps jusqu'à progression ajustée sur l'âge et le tabagisme selon les classifications simplifiées et évaluation des performances

	T4N2cN3	T4N3	T4
Autre	1	1	1
T4 ou N2c ou N3	3.76 [1.77; 7.99]		
T4 ou N3		2.67 [1.31; 5.41]	
T4			2.30 [1.11; 4.77]
Wald Chi ²	(1 df) 11.8531	(1 df) 7.3709	(1 df) 4.9635
p-value	0.0006	0.0091	0.0259
Age ≥70 ans	0.69 [0.21; 2.32]	0.65 [0.19; 2.17]	0.62 [0.19; 2.09]
p-value	0.55	0.48	0.44
Tabac ≥20 PA	1.95 [0.95; 4.02]	1.83 [0.89; 3.77]	1.80 [0.87; 3.72]
p-value	0.069	0.101	0.111
AIC	313.611	319.394	321.991
% explained variation	5.77	3.79	3.05
C index	0.701	0.650	0.624
Brier score	0.1177	0.1180	0.1166

Nous avons également tenté de préciser l'effet du tabagisme en fonction de chaque stade de ces classifications simplifiées. Comme pour ICON-S (stade "T4 ou N3"), le tabagisme semble être de mauvais pronostic pour la survie globale des stades avancés plutôt que sur des précoces : les stades T4 avaient davantage de risque de décès au-delà de 20 PA (HR=2.44 [95%CI= 0.83 ; 7.16]) que les T1-T3 (HR=1.78 [95%CI= 0.62 ; 5.06]) (test d'interaction p=0.72) (Figure 13). Il en était de même pour le stade "T4 ou N2c ou N3" (HR=3.79 [95%CI=1.53; 9.39]) par rapport aux autres T et N (HR=0.65 [95%CI=0.13; 3.3]) (test d'interaction p=0.08) (Figure 14). Les résultats concernant le TTP figurent en annexes

Figure 12 : Courbes de survie de Kaplan-Meier (survie globale) des stades T4 vs T1-3 et [T4 ou N2c ou N3] vs autres, stratifiées en fonction du tabagisme < 20 PA ou ≥20 PA



4 - Discussion

La 7^{ème} édition de la TNM demeure la classification de référence pour les COP p16-. En revanche, elle est clairement inadaptée pour les COP p16+. En effet, la survie globale à 3 ans des COP p16+ était comparable pour tous les stades à l'exception du IVb qui se démarquait négativement (75%, 92.3%, 93.2%, 89.3% et 73% pour les stades I, II, III, IVa et IVb respectivement - il n'y avait que 5 patients dans le stade I sur les 265 COP P16+). De plus, la majorité des COP p16+ (66%) étaient classés en stade IV au lieu d'être répartis dans des stades plus précoces, qui auraient davantage reflété leur bon pronostic. En comparaison, moins de 50% des COP p16- classés stade IV étaient toujours en vie à 3 ans. Cette incohérence entre le nombre important de patients ayant un stade "avancé", mais bénéficiant néanmoins d'un pronostic favorable dépeint l'incapacité de la 7^{ème} édition de la classification TNM à attribuer aux COP p16+ un stade pronostique fiable dont dépend en partie la proposition thérapeutique.

Le stade ganglionnaire explique en partie cette inadéquation. Contrairement aux cancers traditionnels des VADS (liés à l'intoxication alcool-tabagique) pour lesquels l'atteinte ganglionnaire représente le facteur pronostique principal, les stades N1-2b des COP p16+ sont quasiment équivalents en terme d'impact sur la survie. Cela est d'autant plus marquant que les COP p16+ ont une très forte lymphophilie dès les premiers stades de leur développement (T1-T2). Le fait que les métastases ganglionnaires des COP p16+ soient volontiers kystiques pourrait expliquer l'impact pronostique limité d'adénopathies parfois volumineuses. En effet, la masse tumorale « réelle » d'une adénopathie kystique est nettement inférieure à celle d'une adénopathie équivalente non kystique. Dans notre série, 20 patients (8% des COP p16+) avaient un stade N2a et 85 patients (32%) avaient un stade N2b, suffisants à les classer en stade III ou IV alors que leur pronostic reste très favorable.

Ces considérations ont mené plusieurs équipes à considérer l'infection à HPV d'abord comme un facteur de stratification, puis à définir les COP HPV induits comme une entité nosologique indépendante devant bénéficier d'une classification propre. L'une des difficultés dans la mise au point d'une nouvelle classification est le choix de la cohorte d'étude afin de garantir la validité externe du modèle. Elle doit représenter tous les stades de la maladie, être exposée aux mêmes facteurs de risques et bénéficier des mêmes modalités de traitement que les populations concernées par le nouveau modèle.

La classification ICON-S a été élaborée à partir d'une cohorte d'étude de 661 COP HPV induits et validée sur 1907 patients avant d'être retenue en tant que 8^{ème} édition TNM (UICC/AJCC). Les auteurs ont regroupé dans les mêmes stades les groupes pronostiques ayant une survie comparable. Les T4a et T4b avaient une survie à 5 ans similaire en analyse univariée de 58% (51–65) et 57% (54–75) et ont constitué le stade T4 (T4a-b). Leur survie était significativement moindre que celles des stades T1/T2/T3 qui étaient de 89% (95% CI 87–92), 83% (80–87), et 76% (72–81) respectivement. De même, les stades N3 (adénopathie de plus de 6 cm) avaient une survie de 59% (51–69), bien plus faible que celles des stades ganglionnaires N0 à N2b (de 74% à 87%). Enfin, toutes les adénopathies homolatérales, simples ou multiples de moins de 6 cm étaient associées à une survie similaire (N1-N2b), et ont été regroupées en stade N1. Le stade N2c (adénopathie controlatérale ou bilatérale) était requalifié en N2. Les métastases à distance constituent le stade de moins bon pronostic⁵⁰ pour toutes les classifications, quel que soit le T ou le N (stade IV pour ICON-S).

La supériorité d'ICON-S par rapport à la 7^{ème} édition est désormais admise. Dans l'étude princeps qui comportait une cohorte de validation multicentrique internationale de 1907 patients, la survie globale à 5 ans selon ICON-S était de 93.6% pour le stade I (95% CI; 89.4–98.0%), 81.9% pour le stade II (95% CI; 73.7–91.1%) et 69.1% pour le stade III (95%; 57.9–82.6%). La 7^{ème} TNM produisait des survies de 88.9% pour les stades I/II (95% CI; 70.6–100%), 93.8% pour le stade III (95% CI; 85.9–100%), 86.4% pour le stade IVa (95% CI; 81.6–91.5%) et 62.3% pour le stade IVb (95% CI; 46.8–82.8%). Plusieurs études ont validé sa capacité à répartir les COP HPV+ en stades équilibrés, avec des pronostics de survie statistiquement distincts. Porceddu⁴² a montré qu'ICON-S était plus efficace que la 7^{ème} TNM, appliquées à une cohorte monocentrique de 279 patients p16+ traités par radiothérapie. Des résultats similaires ont été obtenus par Malm⁴³ sur une cohorte hétérogène de 435 patients traités par chirurgie (38%) ou par radiothérapie (62%), concluant ainsi à la supériorité de la classification ICON-S par rapport à la 7^{ème} TNM. Enfin Mizumachi⁴⁴ est arrivé à la même conclusion en se basant sur une cohorte monocentrique japonaise.

Néanmoins la stratification inter-stade de l'ICON-S demeure perfectible dans la mesure où les stades I et II avaient des survies comparables pour Malm et Mizumachi (avec un suivi médian respectif de 36 et 41 mois), ce qui fut également le cas pour les stades II et III dans l'étude de Porceddu (avec un suivi médian de 62 mois). Dans notre étude, nous avons été confrontés à ce

problème dans la mesure où L'ICON-S ne discriminait pas les stades I et II. En théorie, les stades I, II et III devraient avoir des survies progressivement moins favorables avec l'accroissement du stade.

D'autres classifications élaborées à partir de cohortes plus petites que l'ICON-S ou à partir de bases de données ont été proposées comme alternatives à la 7^{ème} TNM et ont toutes permis de répartir les patients dans des stades pronostiques plus pertinents. Pour comparer les performances des différents modèles, les auteurs ont pour la plupart utilisé les critères de Groome³⁹ qui attribuent un score selon la capacité d'un modèle à produire i) des stades équilibrés en terme d' effectif, ii) un pronostic homogène au sein de chaque stade et iii) des différences significatives de pronostic d'un stade à un autre.

Seules certaines de ces classifications ont été testées sur des cohortes différentes de celles ayant servi à les mettre au point et trois classifications alternatives uniquement ont été comparées à ICON-S. Dans l'étude de Malm, la classification MDA utilisant la stadification N du nasopharynx était moins efficiente qu'ICON-S comparées par le score AIC (389.27; 95% CI, 388.67- 389.86 [P<.001] contre 387.97; 95% CI, 387.38-388.56 [P<.001] respectivement). En revanche, sur la cohorte de Haughey³⁸ portant sur 292 p16+ tous traités par chirurgie (+/- traitement adjuvant), la classification PMH-RPA a démontré une meilleure capacité à discriminer en stades de pronostics distincts qu'ICON-S. Husain et al.⁵¹ avaient également obtenu de meilleurs résultats avec leur modèle (YSM) qu'avec ICON-S, et l'avaient présenté comme un candidat potentiel pour la 8^{ème} édition TNM. Ces études suggèrent qu'il existe certainement plusieurs définitions de stades pronostiques valables pour les COP p16+, mais ICON-S a été retenue en tant que nouvelle classification sans pour autant que sa supériorité par rapport à certains modèles prometteurs soit clairement prouvée dans des études indépendantes.

Une majorité des patients sont aujourd'hui traités par radiothérapie associée ou non à de la chimiothérapie, et cela se reflète bien dans les cohortes d'étude notamment d'ICON-S. Le développement croissant de la chirurgie robotisée trans-orale (trans-oral robotic surgery, TORS) permet à de plus en plus de patients d'être éligibles à un traitement chirurgical de première ligne. A la fin des années 2000, le pourcentage de COP opérés avait baissé, passant de 41.4% aux Etats-Unis en 1998 à 30.4% en 2009. Mais depuis que l'US Food and Drug

Administration a approuvé l'usage de la TORS en 2009, un regain pour le traitement chirurgical a été observé⁵² avec 34.8% de COP opérés en 2012.

La 8^{ème} édition TNM doit pouvoir s'appliquer à priori à l'ensemble des COP HPV induits indépendamment des modalités de traitement.

Il nous a donc paru légitime de comparer ICON-S aux principales classifications alternatives sur notre propre cohorte. Celle-ci diffère de la cohorte de validation ICON-S par plusieurs points. Tout d'abord, elle comporte davantage de patients traités par chirurgie (12% contre 2%). De plus, il s'agit d'une cohorte monocentrique de patients consécutifs pour lesquels la recherche de surexpression de p16 par IHC a été effectuée selon un protocole unique. La série de l'ICON-S, en revanche, provenait de 7 centres (5 Nord-Américains et 2 en Europe du nord), n'ayant testé que 65% du total de patients. Le statut HPV était défini par l'étude de l'expression de p16 par IHC ou la recherche d'ADN HPV par ISH selon les centres. Cette hétérogénéité constitue une limite importante de l'étude lorsque l'on sait que seul le critère p16 a été retenu pour la 8^{ème} TNM. Enfin, les habitudes de tabagisme dans la population générale sont très différentes en France⁵³. Dans notre série, 39% des p16+ ont notifié un tabagisme supérieur 20 PA et la consommation moyenne de tabac était de 18.5 PA (0-120) contre seulement 6 PA (0-25) dans la cohorte de ICON-S. Il s'agit là d'une différence majeure s'expliquant par le fait que la baisse de tabagisme a débuté plus tardivement et de façon moins marquée en France et plus globalement dans le sud de l'Europe qu'en Amérique du Nord⁵⁴.

Appliquée à la cohorte de l'IGR, la classification ICON-S (8^{ème} édition TNM) a permis de discriminer les COP p16+ en stades pronostiques ayant des survies globalement distinctes. Les stades I et II avaient une survie à 3 ans de 94.1% et 90.0%, contre 75.4% pour le stade III. Ces stades étaient bien équilibrés et comportaient 109 patients (41%), 73 patients (28%) et 83 patients (31%) respectivement. Tous les patients classés en stade III et une importante proportion du stade IV (T1-T3N0-N2c) de la 7^{ème} TNM ont été réassignés à des stades de pronostic plus favorables, rendant ainsi plus fidèlement compte du bon pronostic de ces patients.

En revanche, elle n'a pas été vraiment plus efficiente que les autres classifications analysées. La classification PMH-RPA a été la plus performante, sans toutefois se démarquer nettement étant donné que les scores obtenus étaient relativement proches de ceux de l'ICON-S.

PMH-RPA suivie d'ICON-S sont les classifications ayant obtenu les meilleurs scores pour l'estimation de la survie globale. Elles attribuent aux critères N3 ou T4 le plus mauvais pronostic (stade III) et ne diffèrent que par les stades T3N0-N2b qui sont classés en stade I dans la première et en stade II dans la seconde. Les T1-3N2c sont classés en stade II pour les deux. Or la survie des stades I et II selon ICON-S est similaire dans notre cohorte, tout comme dans d'autres séries de la littérature⁴³⁻⁴⁵. Ces analyses suggèrent qu'il n'y aurait pas de différence de survie pour les T1-3N0-2b et peuvent expliquer les meilleurs scores de PMH-RPA.

PMH-prono est à ce jour la seule classification spécifique aux COP HPV+ intégrant des facteurs non-anatomiques, à savoir l'âge (seuil 70 ans) et le tabac (seuil 20 PA) et à notre connaissance, elle n'a encore jamais été testée sur une autre cohorte que celle de l'étude princeps. Elle permet dans notre série une stratification satisfaisante pour la survie globale. Elle classe de fait tous les T4 (tout N) et tous les N3 (tout T) en stades de plus mauvais pronostic (III ou IVa selon l'âge > ou < 70 ans).

Les classifications de Husain (YSM) et Dahlstrom (MDA) ont obtenu les scores les moins concluants. Elles ont la particularité d'accorder davantage d'impact au stade T, et notamment T3, qu'au stade N. Par exemple selon YSM, les N3 peuvent être répartis en stade Ib (T1-2N3), stade II (T3N3) et stade III (T4N3) en fonction du T. Pour Dahlstrom, les stades N2a-c étaient tous regroupés en N2, sur le modèle du cancer du nasopharynx, et étaient classés Ia (T1N2), Ib (T2N2), II (T3N2) ou III (T4N2). Ces deux classifications ne rendent pas compte du très probable impact négatif du stade N2c sur la survie dans notre cohorte.

Il apparaît donc pour notre série que les stades T4, N2c ou N3 auraient l'impact pronostique le plus important pour la survie globale.

Les investigateurs d'ICON-S ont analysé l'impact pronostique des adénopathies cervicales basses sur le même modèle que le cancer du nasopharynx, également viro-induit. Cette atteinte ganglionnaire semblait réduire la survie (HR 1.82, 95% CI 1.22-2.70; p=0.003) et la survie sans progression (1.75, 1.17-2.60; p=0.007). Quant au nombre de ganglions pathologiques retrouvés à l'examen clinique ou radiologique, il n'influe pas sur la survie globale mais réduisait la survie sans rechute (1.67, 1.11-2.51; p=0.013) lorsqu'il était supérieur ou égal à 5. Seulement, ces conclusions n'étaient valables que pour les stades III. Il faudra déterminer s'il s'agit bien là de l'effet indépendant de la localisation et de

l'envahissement ganglionnaire ou bien plus probablement de celui d'un profil tumoral d'emblée plus agressif des stades III.

Le tabagisme est désormais reconnu par nombre d'études comme étant un facteur indépendant de mauvais pronostic pour les COP p16⁺^{48,55}. Il accroît de plus le risque de comorbidités et de secondes localisations^{21,55}, bien que les mécanismes exacts ne soient pas encore connus.

La détermination du seuil de tabagisme impactant la survie des COP HPV induits est variable selon les études. Gillison a identifié un seuil de 20 PA⁵⁶ à partir des données du RTOG 0129 (Radiation Therapy Oncology Group) qui est un essai clinique de phase III ne comportant que des COP de stades III et IV (selon la 7^{ème} TNM) traités par radiothérapie⁵⁷. En revanche, dans l'étude publiée par Ang à partir de la même cohorte, le seuil de 10 PA a été le meilleur facteur pronostic. Il a été intégré à la classification qu'il a proposé (cf Annexes).

Huang a noté un effet délétère du tabagisme avec un seuil à 20 PA mais uniquement pour les stades I (T1-T3N0-N2b) et II (T1-T3N2c) obtenus par RPA. Ils sont pris en compte dans la classification PMH-prono. L'étude ICON-S a également pointé l'effet délétère du tabagisme sans l'intégrer dans son modèle afin de constituer une classification purement anatomique.

Par contre, dans une l'étude de Porceddu (comparaison de la 7^{ème} TNM à ICON-S), seul le seuil de 10 PA a été testé et était n'avait pas d'impact sur la survie en analyse multivariée. Nous avons donc voulu préciser l'effet du tabagisme avec un seuil à 20 PA sur la survie en fonction des différents stades ICON-S.

Dans notre série, une consommation supérieure à 20 PA avait un impact pronostique significatif aussi bien pour la survie que pour le temps jusqu'à progression selon tous les modèles analysés. En particulier, lorsque les COP p16⁺ étaient stratifiés selon ICON-S, cet effet concernait davantage et de manière significative les patients en stade III que I/II (contrairement aux résultats de Huang). Il faut cependant souligner qu'en raison du pronostic particulièrement favorable des stades I/II (9 décès et 15 progressions sur 181 patients stade I/II), notre analyse peut manquer de puissance statistique afin de déceler un éventuel impact sur ces stades précoces. En effet, le principal écueil de notre étude est lié à la taille modeste de la cohorte. Celle-ci reste toutefois représentative au vu de la faible prévalence des COP HPV⁺ en France (environ 30% contre 60-80% aux Etats-Unis)¹³.

L'analyse des combinaisons de T et de N simplifiant les classifications en 2 stades anatomiques, "précoce" versus "avancé" montre que les stades anatomiques de mauvais pronostic (T4, N2c, N3) méritent d'être encore stratifiés sur le tabagisme. Un modèle séparant en "stades précoces" (T1-3N0-2b), "stades avancés" non-fumeurs (T4N2c-N3 < 20 PA) et "stades avancés" fumeurs (T4N2c-N3 >20 PA) pourrait discriminer davantage le sous-groupe ayant la moins bonne survie. De manière plus pragmatique, cela reviendrait à considérer dans le futur le tabagisme en tant que critère non-anatomique de stratification en particulier pour les stades III de la 8^{ème} édition TNM.

La classification TNM historique des cancers (AJCC/UICC) basée sur la progression tumorale par stades T N et M est désormais confrontée à la multiplicité de facteurs pronostiques permettant d'affiner l'appréciation de la gravité de la maladie et surtout de prédire la qualité de la réponse thérapeutique. Certains types tumoraux ont déjà intégré ces facteurs. Pour le cancer de la prostate, une stadification multicritères comportant les stades T, N, mais aussi un score histologique (Gleason) et un marqueur biologique (PSA, prostatic specific antigen) sont utilisés depuis plus de 10 ans. Les stades précoces bénéficient même d'une répartition en stades pronostiques spécifiques (classification de d'Amico). Pour le cancer du côlon, une équipe française a mis au point un outil histologique (Immunoscore®) mesurant la densité des populations lymphocytaires T CD8 et CD3 dans le stroma et à l'intérieur de la tumeur⁵⁸. Cet infiltrat lymphocytaire, coté de 0 à 4, est fortement corrélé au pronostic comme démontré dans de nombreuses études internationales⁵⁹. L'une des perspectives serait la création d'une "TNM-immune"⁶⁰ afin de mieux stratifier les patients tout en conservant la trame du TNM déjà utilisé.

Conclusion

La 8^{ème} édition de la classification TNM (AJCC/UICC) a reconnu la singularité des COP HPV+ par rapport aux HPV- en leur dédiant une classification spécifique. Il s'agit d'une classification anatomique, simple à mettre en œuvre. Elle permet de mieux rendre compte du bon pronostic des HPV+ en les répartissant davantage dans des stades précoces. Bien qu'il soit tout à fait démontré qu'elle surclasse la 7^{ème} TNM, cette classification n'a pas fait la preuve de sa supériorité par rapport à certains modèles proposés dans la littérature, notamment dans sa capacité à stratifier les stades précoces en groupes pronostiques suffisamment distincts et reste à ce titre perfectible.

De plus, le tabagisme n'a pas été retenu bien qu'il s'agisse d'un facteur influant la survie désormais avéré - y compris dans notre série et quelle que soit la classification comparée. D'autres types de cancers ont déjà intégré des indicateurs de stratification non-anatomiques permettant de mieux prédire la réponse thérapeutique des patients et il serait vraisemblable que la prochaine actualisation de la classification TNM des COP HPV+ en tienne également compte.

Velazquez et al⁶¹ ont proposé en 2014 un normogramme intégrant plusieurs critères non-anatomiques (sexe, hémoglobine, tabagisme 30 PA, comorbidités et statut HPV) combinés avec un regroupement des stades T et N. Un procédé sur les mêmes principes mais basé sur les stades anatomiques de la 8^{ème} TNM pourrait constituer une piste pour les prochaines éditions de la classification TNM.

Les modalités précises de l'intégration notamment du tabagisme dans des algorithmes pronostiques devront être précisées par les études futures. Elles devront mieux évaluer la validité de la 8^{ème} classification TNM selon les modalités thérapeutiques des patients, notamment en raison de la place croissante que prend la chirurgie robotisée trans-orale par rapport à la radiothérapie.

Bibliographie

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLO-BOCAN 2012 cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase No. 11. Lyon, France: *Int. Agency Res. Cancer* (2013).
2. Siegel, R., Naishadham, D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2012. *CA. Cancer J. Clin.* **62**, 10–29 (2012).
3. INCa. Les cancers en France. *Inca* 1–240 (2016).
4. Sturgis, E. M. & Cinciripini, P. M. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer* **110**, 1429–35 (2007).
5. Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Anderson, W. F. & Gillison, M. L. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J. Clin. Oncol.* **26**, 612–9 (2008).
6. Andrews, E., Seaman, W. T. & Webster-Cyriaque, J. Oropharyngeal carcinoma in non-smokers and non-drinkers: a role for HPV. *Oral Oncol.* **45**, 486–91 (2009).
7. Dahlstrand, H. M. & Dalianis, T. Presence and influence of human papillomaviruses (HPV) in tonsillar cancer. *Adv. Cancer Res.* **93**, 59–89 (2005).
8. D'Souza, G. *et al.* Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N. Engl. J. Med.* **356**, 1944–56 (2007).
9. Syrjänen, S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J. Clin. Pathol.* **57**, 449–55 (2004).
10. Rampias, T., Sasaki, C., Weinberger, P. & Psyrris, A. E6 and e7 gene silencing and transformed phenotype of human papillomavirus 16-positive oropharyngeal cancer cells. *J. Natl. Cancer Inst.* **101**, 412–23 (2009).
11. Chaturvedi, A. K. *et al.* Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J. Clin. Oncol.* **29**, 4294–301 (2011).
12. Smeets, S. J. *et al.* Immortalization of oral keratinocytes by functional inactivation of the p53 and pRb pathways. *Int. J. Cancer* **128**, 1596–605 (2011).
13. St Guily, J. L. *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and

- oral cavity cancer in France--The EDiTH VI study. *J. Clin. Virol.* **51**, 100–4 (2011).
14. Doorbar, J. The papillomavirus life cycle. *J. Clin. Virol.* **32 Suppl 1**, S7-15 (2005).
 15. Mirghani, H. & Saint-Guily, J. L. Papillomavirus humain et cancer de l'oropharynx. **0**, 1–12 (2015).
 16. D'Souza, G., Cullen, K., Bowie, J., Thorpe, R. & Fakhry, C. Differences in oral sexual behaviors by gender, age, and race explain observed differences in prevalence of oral human papillomavirus infection. *PLoS One* **9**, e86023 (2014).
 17. Gillison, M. L. *et al.* Prevalence of Oral HPV Infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* **307**, 693 (2012).
 18. Smith, E. M. *et al.* Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int. J. Cancer* **108**, 766–772 (2004).
 19. Kreimer, A. R. *et al.* The Epidemiology of Oral HPV Infection among a Multinational Sample of Healthy Men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **20**, 172–182 (2011).
 20. Rischin, D. *et al.* Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J. Clin. Oncol.* **28**, 4142–8 (2010).
 21. Ang *et al.* Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Eng J Med* **363**, 24–35 (2010).
 22. Fakhry, C. *et al.* Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.* **100**, 261–9 (2008).
 23. O'Sullivan, B. *et al.* Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J. Clin. Oncol.* **31**, 543–50 (2013).
 24. Haughey, B. H. & Sinha, P. Prognostic factors and survival unique to surgically treated p16+ oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* **122 Suppl 2**, S13-33 (2012).
 25. Hafkamp, H. C. *et al.* Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int. J. cancer* **122**, 2656–64 (2008).
 26. Pignon, J.-P., le Maître, A., Maillard, E., Bourhis, J. & MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother. Oncol.* **92**, 4–14 (2009).

27. Stransky, N. *et al.* The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* **333**, 1157–60 (2011).
28. Agrawal, N. *et al.* Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science* **333**, 1154–7 (2011).
29. Keck, M. K. *et al.* Integrative analysis of head and neck cancer identifies two biologically distinct HPV and three non-HPV subtypes. *Clin. Cancer Res.* **21**, 870–81 (2015).
30. Cancer Genome Atlas Network, M. S. *et al.* Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* **517**, 576–82 (2015).
31. PF, D. Cancer staging using anatomical markers. *Bull Inst Nat Hyg*
32. Amin, M. B. *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA. Cancer J. Clin.* **67**, 93–99 (2017).
33. Edge, S. B. & Compton, C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann. Surg. Oncol.* **17**, 1471–4 (2010).
34. Shaw, R. & Robinson, M. The increasing clinical relevance of human papillomavirus type 16 (HPV-16) infection in oropharyngeal cancer. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* **49**, 423–9 (2011).
35. Lassen, P. *et al.* The influence of HPV-associated p16-expression on accelerated fractionated radiotherapy in head and neck cancer: evaluation of the randomised DAHANCA 6&7 trial. *Radiother. Oncol.* **100**, 49–55 (2011).
36. Motz, K. *et al.* Changes in Unknown Primary Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck at Initial Presentation in the Era of Human Papillomavirus. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* **142**, 223–8 (2016).
37. Lydiatt, W. M. *et al.* Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA. Cancer J. Clin.* **67**, 122–137 (2017).
38. Haughey, B. *et al.* Pathology-based staging for HPV-positive squamous carcinoma of the oropharynx. *Oral Oncol.* **62**, 11–19 (2016).
39. Groome, P. A., Schulze, K., Boysen, M., Hall, S. F. & Mackillop, W. J. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity. *Head*

- Neck* **23**, 613–24 (2001).
40. Huang, S. H. *et al.* Refining American joint committee on cancer/union for international cancer control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas. *J. Clin. Oncol.* **33**, 836–845 (2015).
 41. O’Sullivan, B. *et al.* Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* **17**, 440–451 (2016).
 42. Porceddu, S. V. *et al.* Validation of the ICON-S staging for HPV-associated oropharyngeal carcinoma using a pre-defined treatment policy. *Oral Oncol.* **66**, 81–86 (2017).
 43. Malm, I.-J. *et al.* Evaluation of proposed staging systems for human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1–10 (2017).
doi:10.1002/cncr.30512
 44. Mizumachi, T. *et al.* Confirmation of the eighth edition of the AJCC/UICC TNM staging system for HPV-mediated oropharyngeal cancer in Japan. *Int. J. Clin. Oncol.* **22**, 682–689 (2017).
 45. Dahlstrom, K. R., Garden, A. S., William, W. J. N., Lim, M. Y. & Sturgis, E. M. Proposed staging system for patients with hpv-related oropharyngeal cancer based on nasopharyngeal cancer n categories. *J. Clin. Oncol.* **34**, 1848–1854 (2016).
 46. Peck, B. W. *et al.* Low risk of second primary malignancies among never smokers with human papillomavirus-associated index oropharyngeal cancers. *Head Neck* **35**, 794–799 (2013).
 47. Maxwell, J. H. *et al.* Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. *Clin. Cancer Res.* **16**, 1226–35 (2010).
 48. Granata, R. *et al.* Tumor stage, human papillomavirus and smoking status affect the survival of patients with oropharyngeal cancer: an Italian validation study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **23**, 1832–7 (2012).
 49. Melkane, A. E. *et al.* Human papillomavirus prevalence and prognostic implication in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Head Neck* **36**, 257–265 (2014).
 50. Huang, S. H. *et al.* Natural course of distant metastases following radiotherapy or

- chemoradiotherapy in HPV-related oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* **49**, 79–85 (2013).
51. Husain, Z. A. *et al.* A Comparison of Prognostic Ability of Staging Systems for Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncol.* **6510**, 1–8 (2016).
 52. Liederbach, E. *et al.* A Contemporary Analysis of Surgical Trends in the Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx from 1998 to 2012: A Report from the National Cancer Database. *Ann. Surg. Oncol.* **22**, 4422–31 (2015).
 53. Combes, J.-D., Chen, A. A. & Franceschi, S. Prevalence of human papillomavirus in cancer of the oropharynx by gender. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **23**, 2954–8 (2014).
 54. Hill, C. Trends in tobacco smoking and consequences on health in France. *Prev. Med. (Baltim).* **27**, 514–9
 55. Gillison, M. L. *et al.* Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J. Clin. Oncol.* **30**, 2102–11 (2012).
 56. Gillison, M. L. *et al.* Survival outcomes by tumor human papillomavirus (HPV) status in stage III-IV oropharyngeal cancer (OPC) in RTOG 0129. *J. Clin. Oncol.* **27**, 6003 (2009).
 57. Nguyen-Tan, P. F. *et al.* Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J. Clin. Oncol.* **32**, 3858–66 (2014).
 58. Galon, J. *et al.* Cancer classification using the Immunoscore: a worldwide task force. *J. Transl. Med.* **10**, 205 (2012).
 59. Mlecnik, B. *et al.* Comprehensive Intrametastatic Immune Quantification and Major Impact of Immunoscore on Survival. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **110**, (2018).
 60. Taube, J. M. Emerging Immunologic Biomarkers: Setting the (TNM-Immune) Stage. *Clin. Cancer Res.* **20**, 2023–2025 (2014).
 61. Rios Velazquez, E. *et al.* Externally validated HPV-based prognostic nomogram for oropharyngeal carcinoma patients yields more accurate predictions than TNM staging. *Radiother. Oncol.* **113**, 324–30 (2014).

62. Mirghani, H. *et al.* Human papilloma virus testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: what the clinician should know. *Oral Oncol.* **50**, 1–9 (2014).
63. Boscolo-Rizzo, P., Pawlita, M. & Holzinger, D. From HPV-positive towards HPV-driven oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Cancer Treat. Rev.* **42**, 24–29 (2016).

Annexes

Annexe 1 - Diagnostic des tumeurs HPV-induites

Les COP HPV+ possèdent une signature moléculaire distincte des COP HPV-. Outre la présence de l'ADN viral, l'infection HPV résulte notamment en l'expression de E6 et E7 et en la surexpression de p16.

Différentes techniques microbiologiques et stratégies de diagnostic ont été développées au cours des dernières années

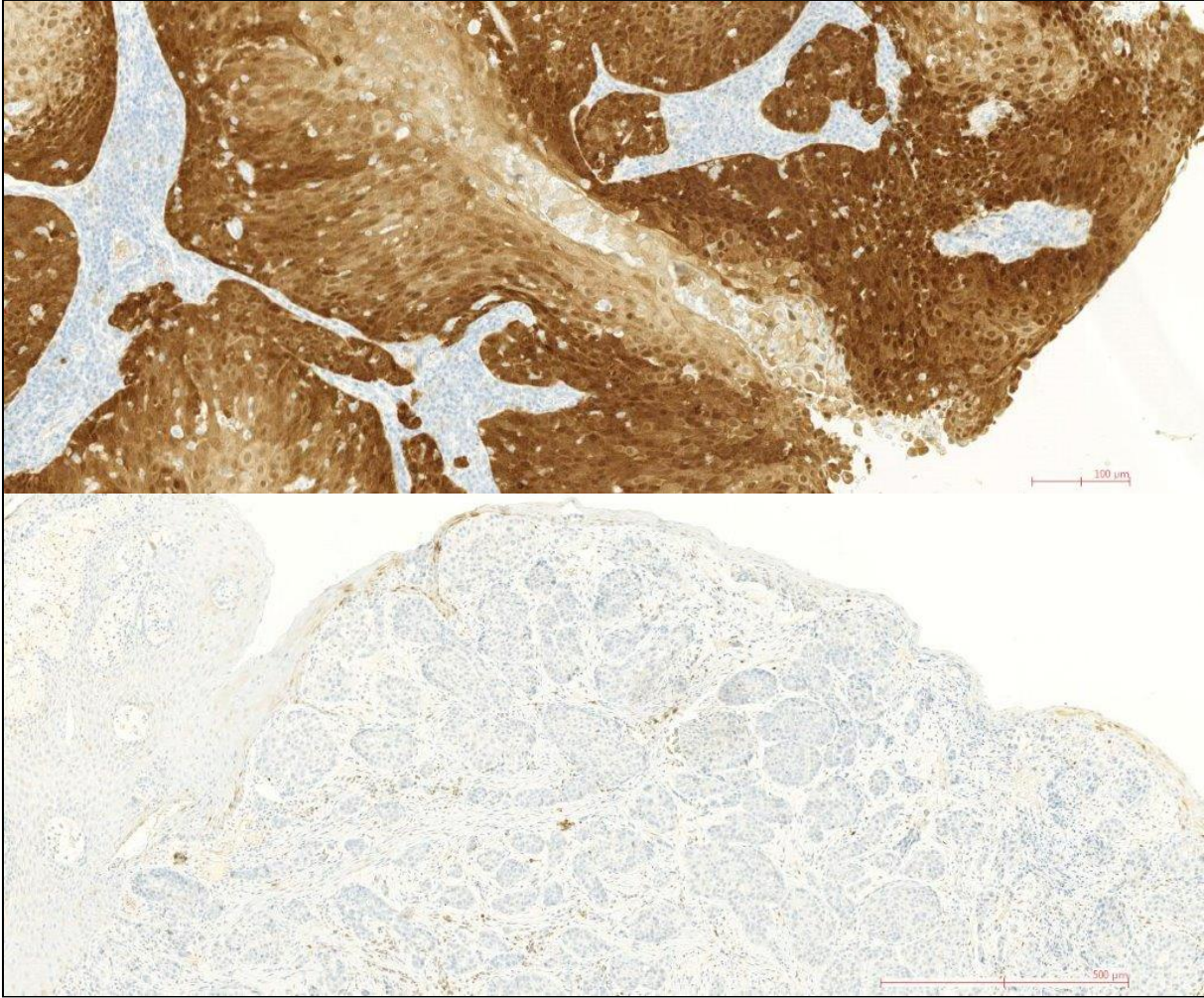
- surexpression de la protéine p16 en immunohistochimie : très sensible mais peu spécifique. Il s'agit en réalité d'une extrapolation de l'implication de l'HPV dans l'oncogenèse, mais cette technique est simple et accessible.

- identification de l'ADN viral par PCR ou hybridation in situ : très spécifique mais peu sensible

- recherche des transcrits viraux (ARNm) des oncogènes E6 et E7 par qRT-PCR : "gold standard" mais procédé plus long, coûteux et non-réalisable en routine à ce jour

La recherche de la surexpression de p16 en IHC est la technique la plus utilisée, même s'il existe un risque non négligeable de faux positifs et de faux négatifs^{62,63}.

Figure 13 : Immunohistochimie p16 positive (en haut) et négative (en bas)



Annexe 2 - Impact du statut p16

Nous avons analysé l'association du statut p16 avec la survie globale, la survie sans progression et le temps jusqu'à progression par la méthode de Kaplan-Meier. Comme attendu, les p16+ avaient une meilleure survie que les p16- (log-rank $p < 0.001$ pour les trois critères). Les taux de survie globale à 3 ans étaient de 87.4% (sd 2.4%) pour le groupe p16+ et de 40.4% (sd 4.9%) dans le groupe p16-. La survie sans progression et le temps jusqu'à progression à 3 ans étaient de 82% (sd 2.7%) et 86.7% (sd 2.4%) respectivement pour le premier groupe contre 43.4% (sd 4.6%) et 41.9% (sd 5.1%) pour le second.

Tableau 18 : Estimation de la survie à 3 et 5 ans selon le statut p16

	p16-	p16+	Log-rank p value
Survie globale			<0.0001
à 3 ans	40.4% (4.9)	87.4% (2.4)	
à 5 ans	26.6% (4.9)	85.1% (2.9)	
Temps jusqu'à progression			<0.0001
à 3 ans	41.9% (5.1)	86.7% (2.4)	
à 5 ans	41.9% (5.1)	85.7% (2.5)	

Figure 14: Courbes de survie de Kaplan-Meier selon le statut p16

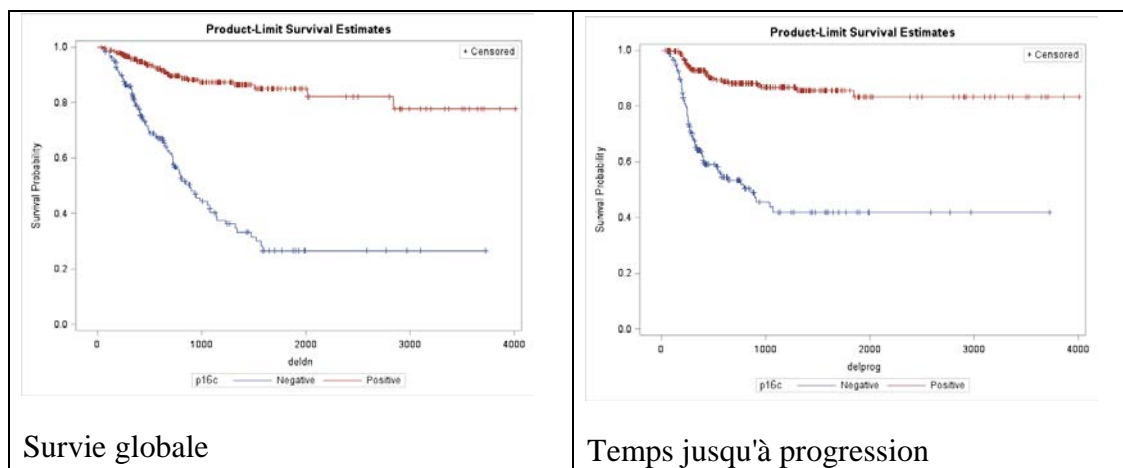


Tableau 19 : Analyse univariée (log-rank) de la survie globale des p16+ et p16- stratifiés selon des facteurs anatomiques et cliniques

	COP p16-	COP p16+
	Log-rank	Log-rank
Age (ans) - 20-49 - 50-59 - 60-69 - ≥70	p=0.8	p=0.32
Age (ans) - < 70 - ≥70	p=0.37	p=0.73
Sexe	p=0.93	p=0.82
Tabagisme - Oui - Non	p=0.34	p=0.23
Tabagisme (PA) - 0-10 - 11-19 - ≥20	p=0.96	p=0.046
Tabagisme (PA) - < 20 - ≥20	p=0.83	p=0.014
Localisation tumorale - Amygdale - Base de langue - SAG	p=0.82	p=0.80
Stade T (T1/T2/T3/T4a/T4b)	p=0.11	p<0.0001
Stade T - T1-T2 - T3 - T4	p=0.025	p<0.001
Stade N (N1/N2a/N2b/N2c/N3)	p=0.0007	p=0.0004
Stade N - N0 - N1-N2a - N2b - N2c-N3	p=0.0012	p=0.0003

Figure 15 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale des p16+ et p16- stratifiées selon des facteurs anatomiques et cliniques (1/3)

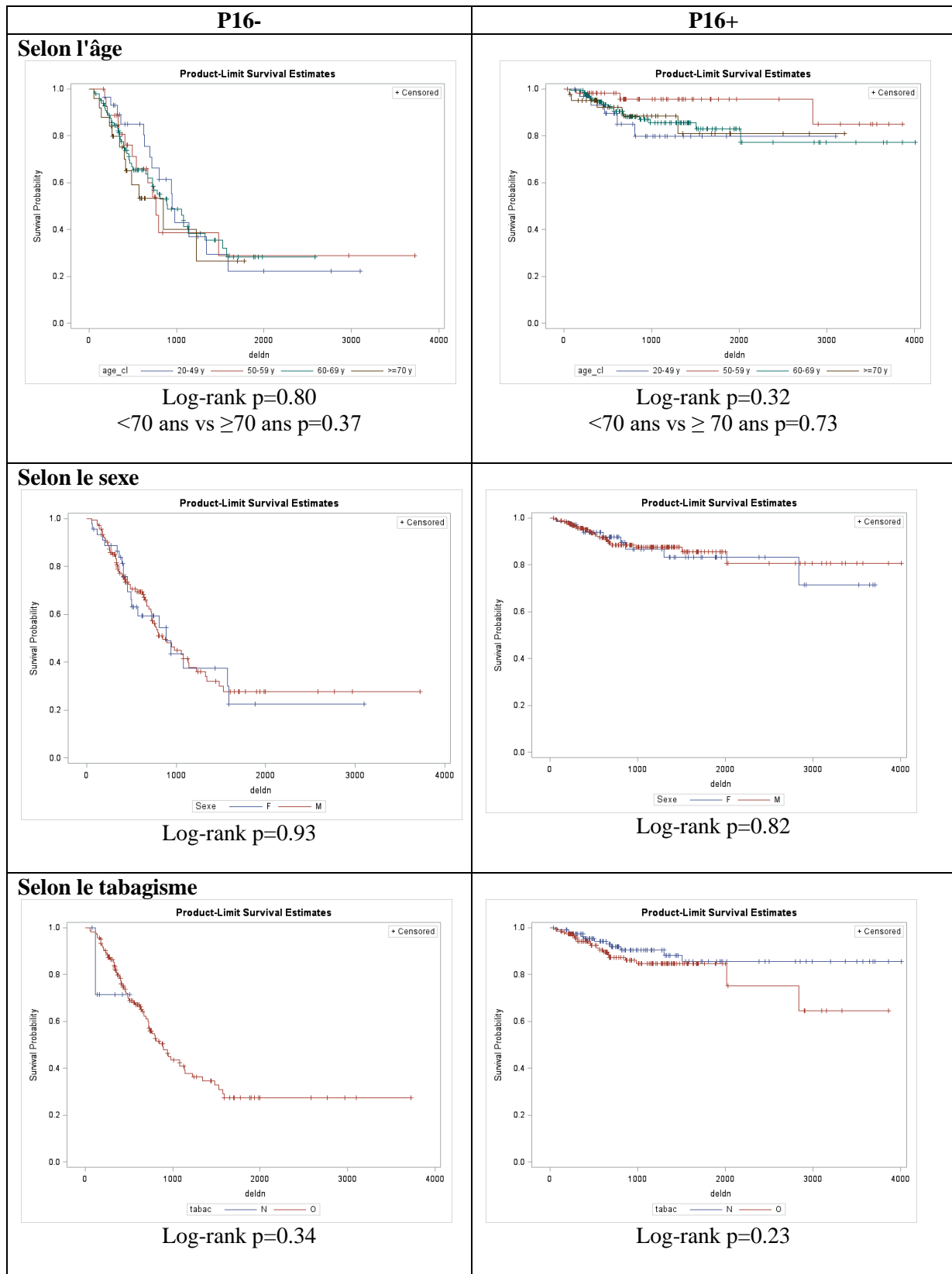


Figure 16 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale des p16+ et p16- stratifiées selon des facteurs anatomiques et cliniques (2/3)

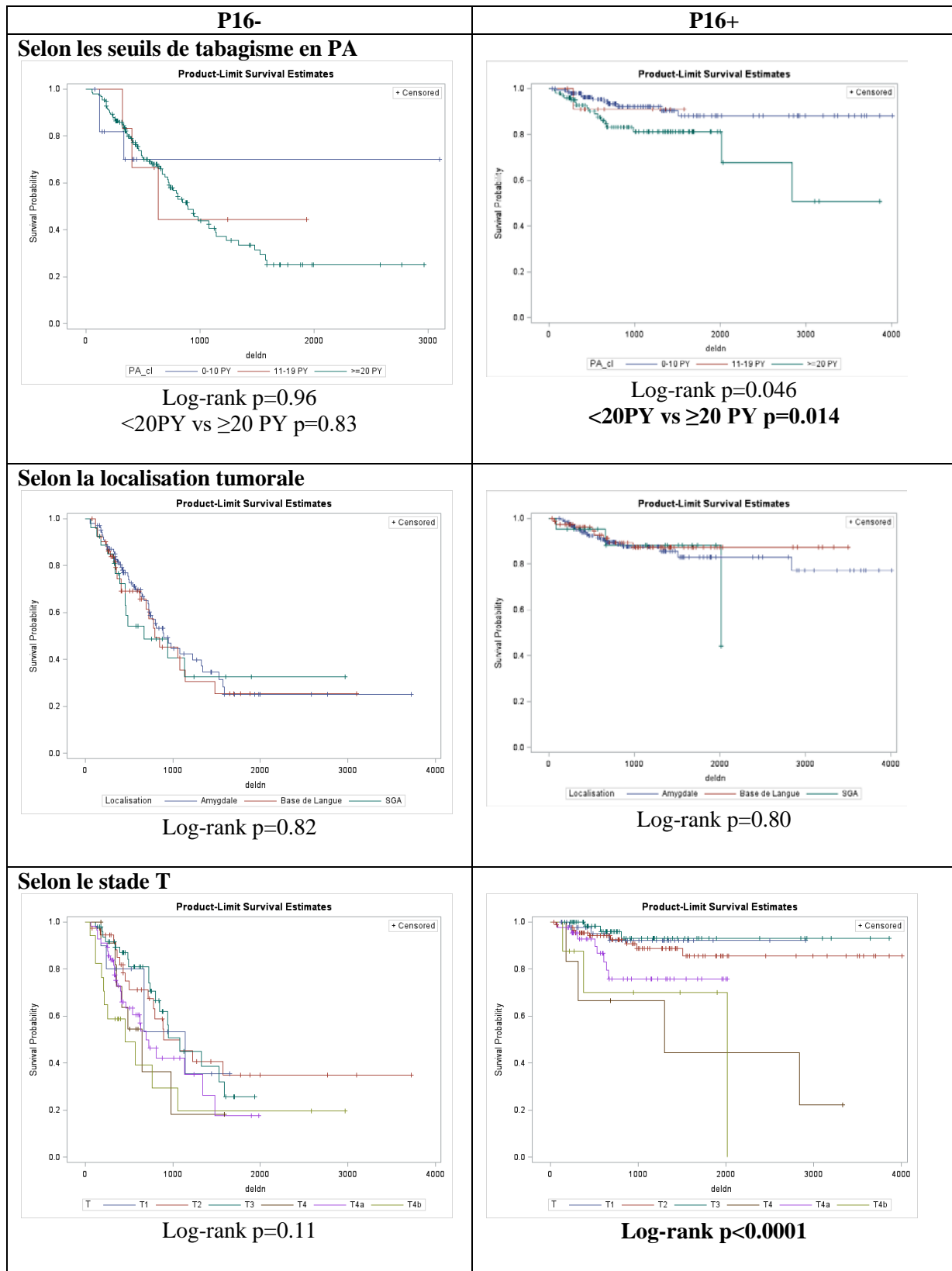


Figure 17 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale des p16+ et p16- stratifiées selon des facteurs anatomiques et cliniques (3/3)

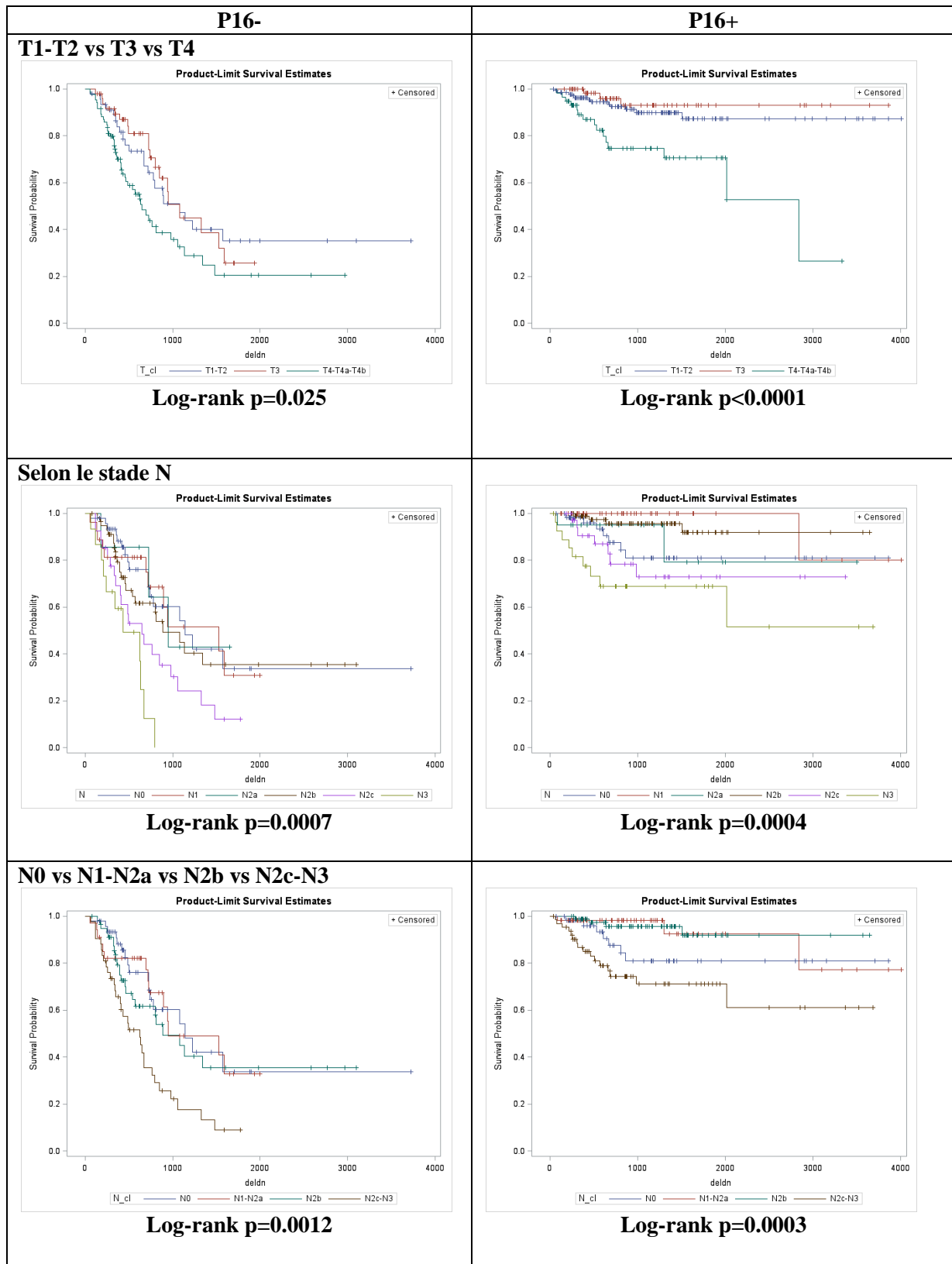


Tableau 20 : Analyse univariée (log-rank) du temps jusqu'à progression des p16+ et p16- stratifiés selon des facteurs anatomiques et cliniques

	COP p16-	COP p16+
	Log-rank	Log-rank
Age (ans) - 20-49 - 50-59 - 60-69 - ≥70	p=0.96	p=0.86
Age (ans) - < 70 - ≥70	p=0.86	p=0.39
Sexe	p=0.20	p=0.11
Tabagisme - Oui - Non	p=0.34	p=0.23
Tabagisme (PA) - 0-10 - 11-19 - ≥20	p=0.30	p=0.13
Tabagisme (PA) - < 20 - ≥20	p=0.15	p=0.042
Localisation tumorale - Amygdale - Base de langue - SAG	p=0.24	p=0.46
Stade T (T1/T2/T3/T4a/T4b)	p=0.50	p=0.15
Stade T - T1-T2 - T3 - T4	p=0.19	P=0.0045
Stade N (N1/N2a/N2b/N2c/N3)	p=0.0006	p=0.0017
Stade N - N0 - N1-N2a - N2b - N2c-N3	p=0.0002	p=0.0009

Figure 18 : Courbes de Kaplan-Meier du temps jusqu'à progression des p16+ et p16- stratifiées selon des facteurs anatomiques et cliniques (1/3)

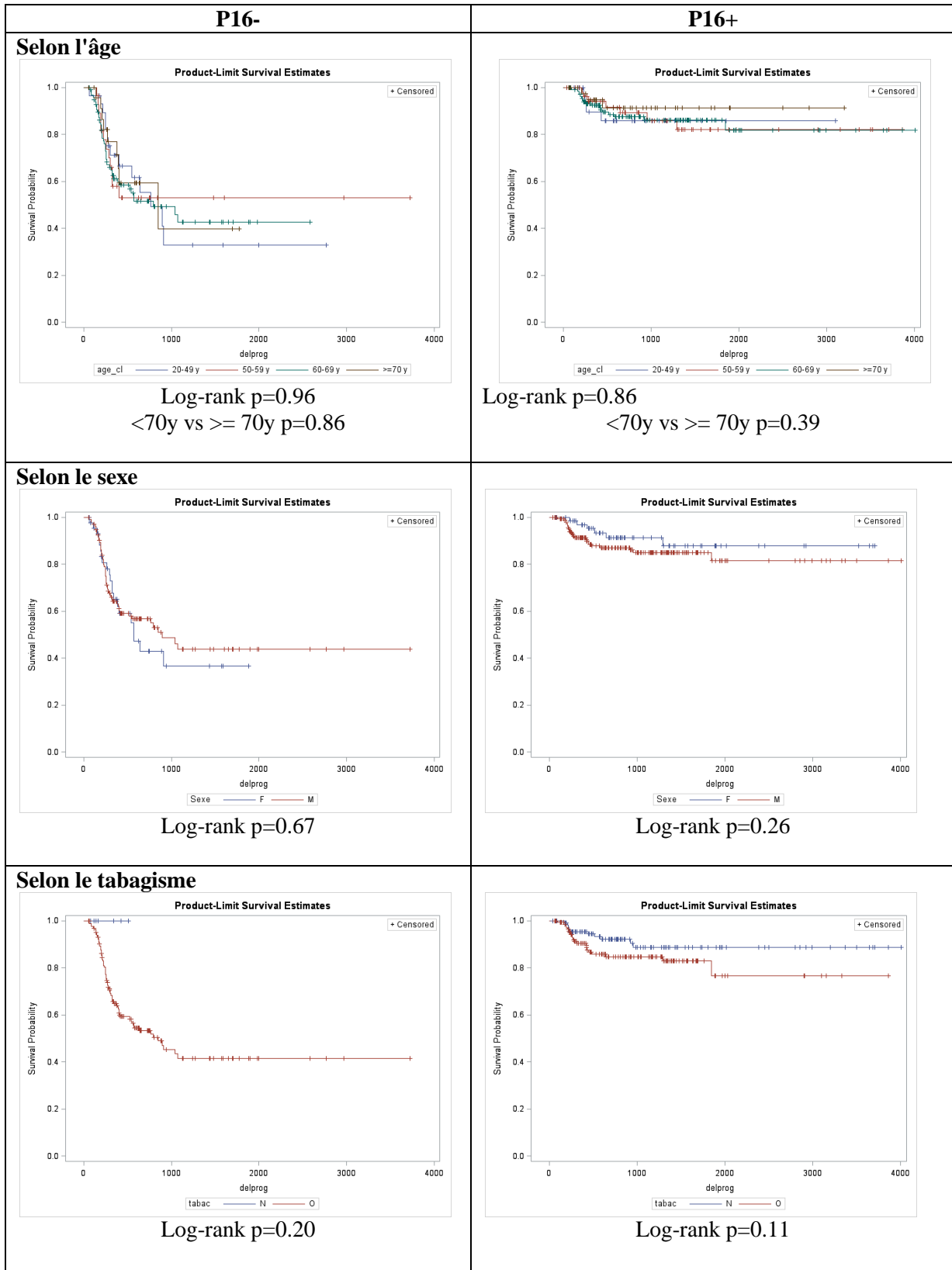


Figure 19 : Courbes de Kaplan-Meier du temps jusqu'à progression des p16+ et p16- stratifiées selon des facteurs anatomiques et cliniques (2/3)

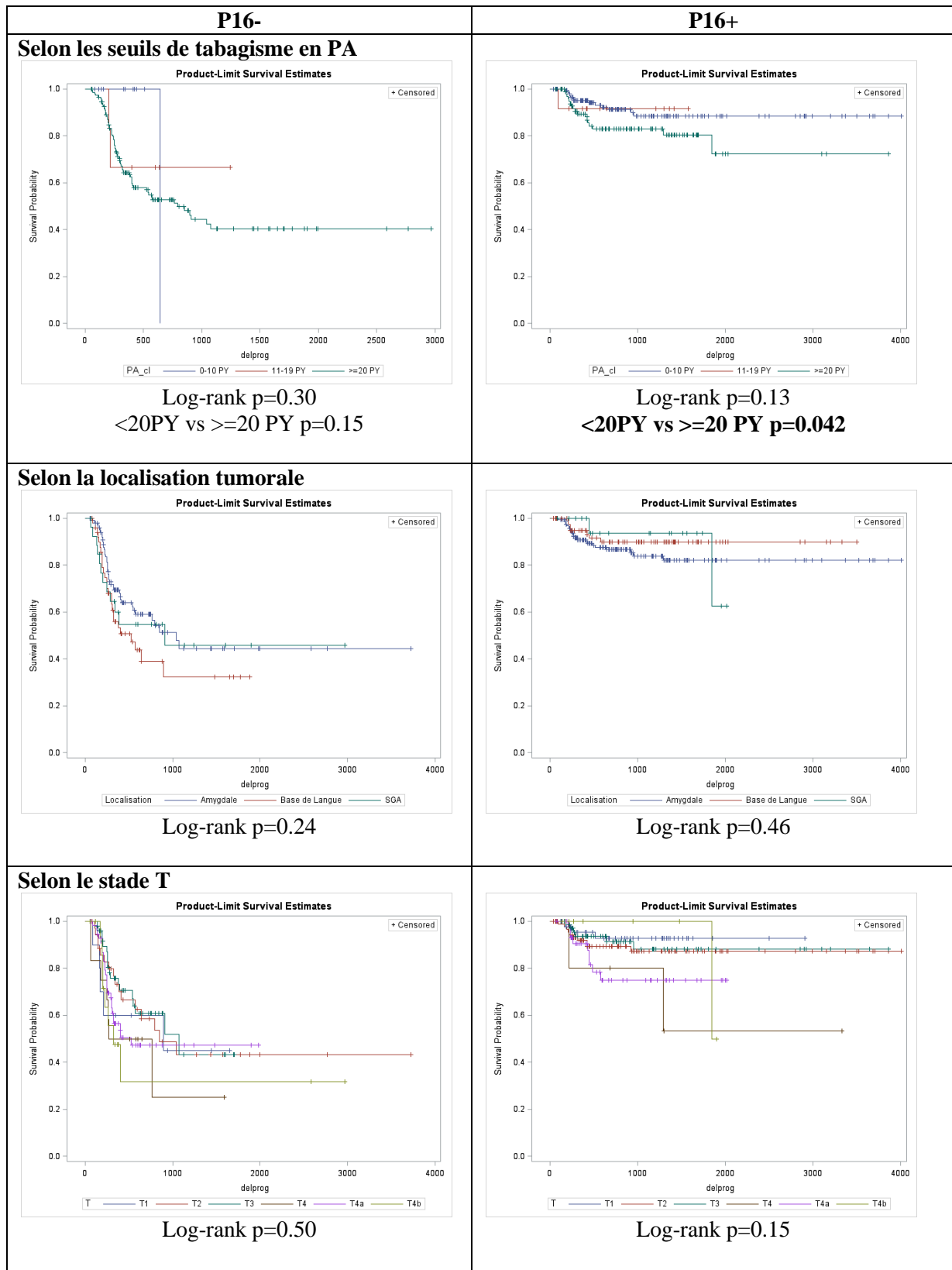
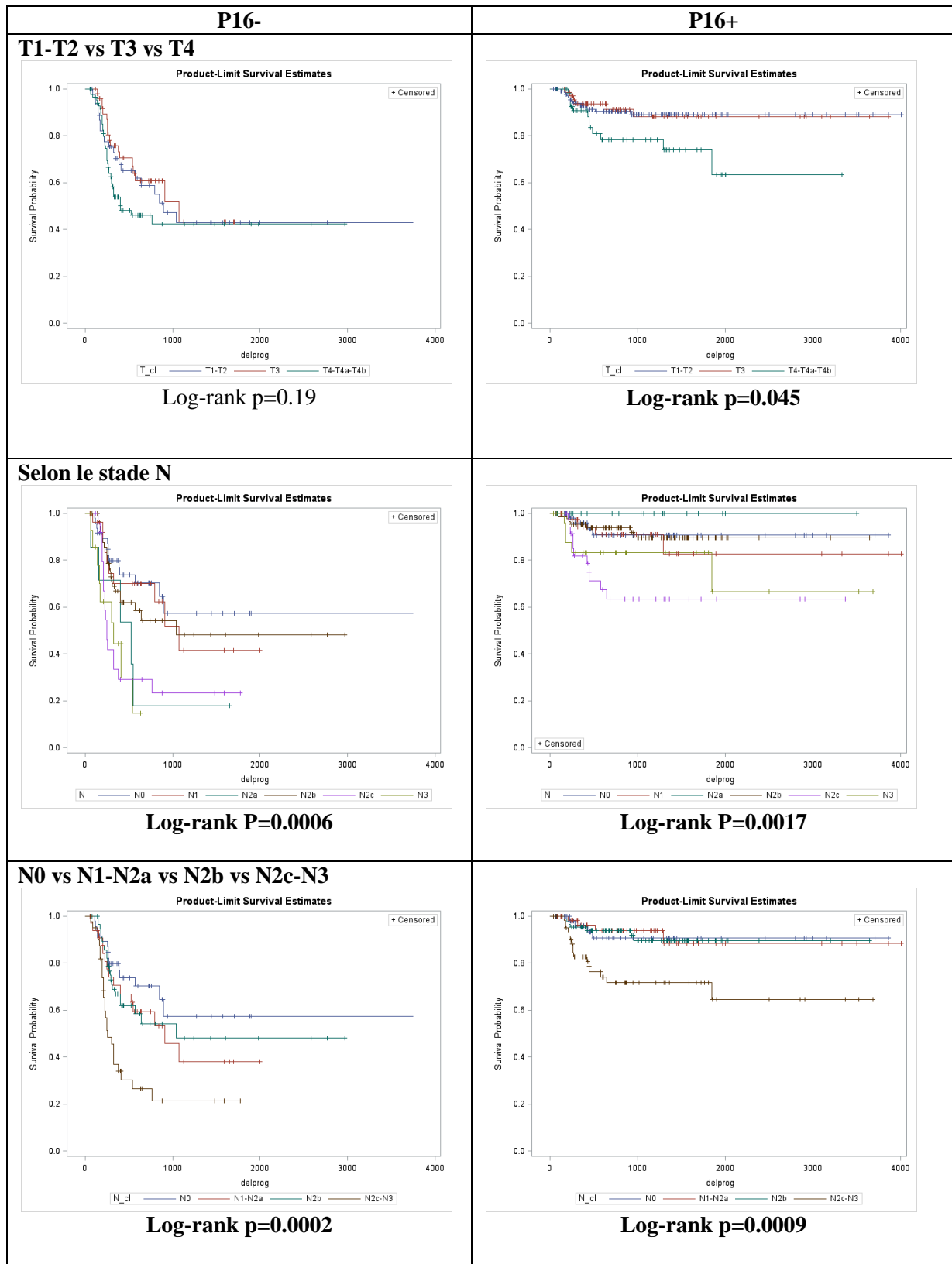


Figure 20 : Courbes de Kaplan-Meier du temps jusqu'à progression des p16+ et p16- stratifiés selon des facteurs anatomiques et cliniques (3/3)



Annexe 3 - Classification selon Ang et al. (2010)

La classification Ang²¹ a été réalisée à partir de la population d'un essai clinique randomisé américain conduit par le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 0129) visant à comparer le traitement par radiothérapie fractionnée standard à la radiothérapie fractionnée accélérée - combinées avec une chimiothérapie par Cisplatine concomitante – chez des patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS à un stade avancé (sauf nasopharynx)⁵⁷. Cette classification pronostique est adressée à tous les COP indépendamment de leur cause (HPV induit ou non).

433 patients présentaient un COP à un stade avancé (stade III ou IV selon la 7^{ème} version de la classification TNM) non-métastatique, dont 323 avaient un statut HPV connu (206 HPV+ et 117 HPV-). L'étude comparait la classification TNM en vigueur à la classification obtenue par RPA sur les critères de la survie globale à 3 ans et la survie sans progression.

Cette nouvelle classification se base sur 4 facteurs de stratification : stades T et N, statut HPV et tabagisme avec un seuil de 10 PA.

Figure 21 : Classification de Ang

COP					
HPV+			HPV-		
≤ 10 PA	> 10 PA		≤ 10 PA		> 10 PA
	N0-N2a	N2b-N3	T2-T3	T4	
Risque faible		Risque intermédiaire		Risque élevé	

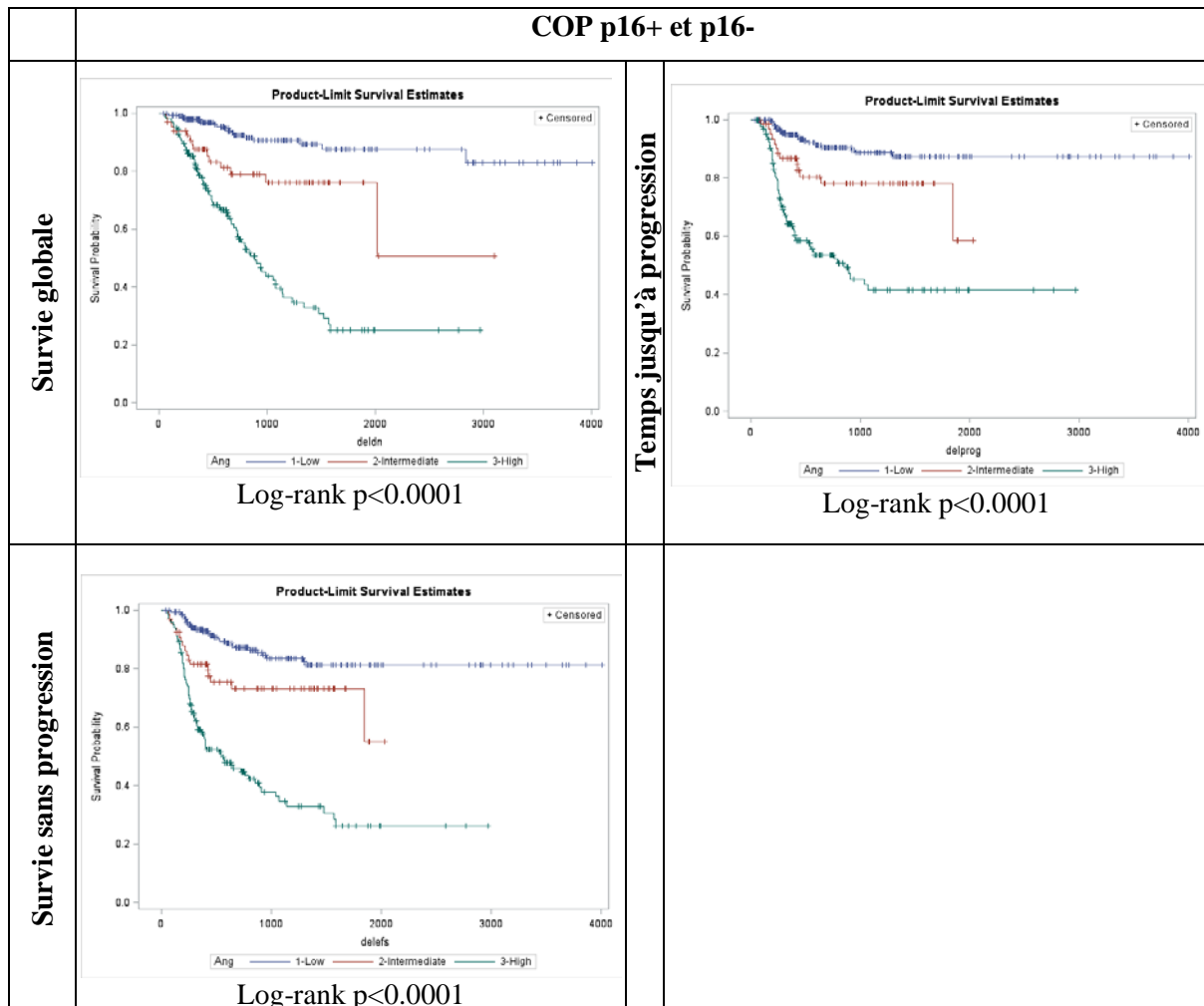
Cette classification a été appliquée à l'ensemble des COP qu'ils soient ou non HPV induits. Nous ne l'avons donc pas comparée aux autres classifications.

Elle a toutefois permis une répartition en 3 stades discriminants pour le temps jusqu'à progression, la survie globale et la survie sans progression (log-rank p<0.0001 pour les trois).

Figure 22 : Stratification des COP selon Ang

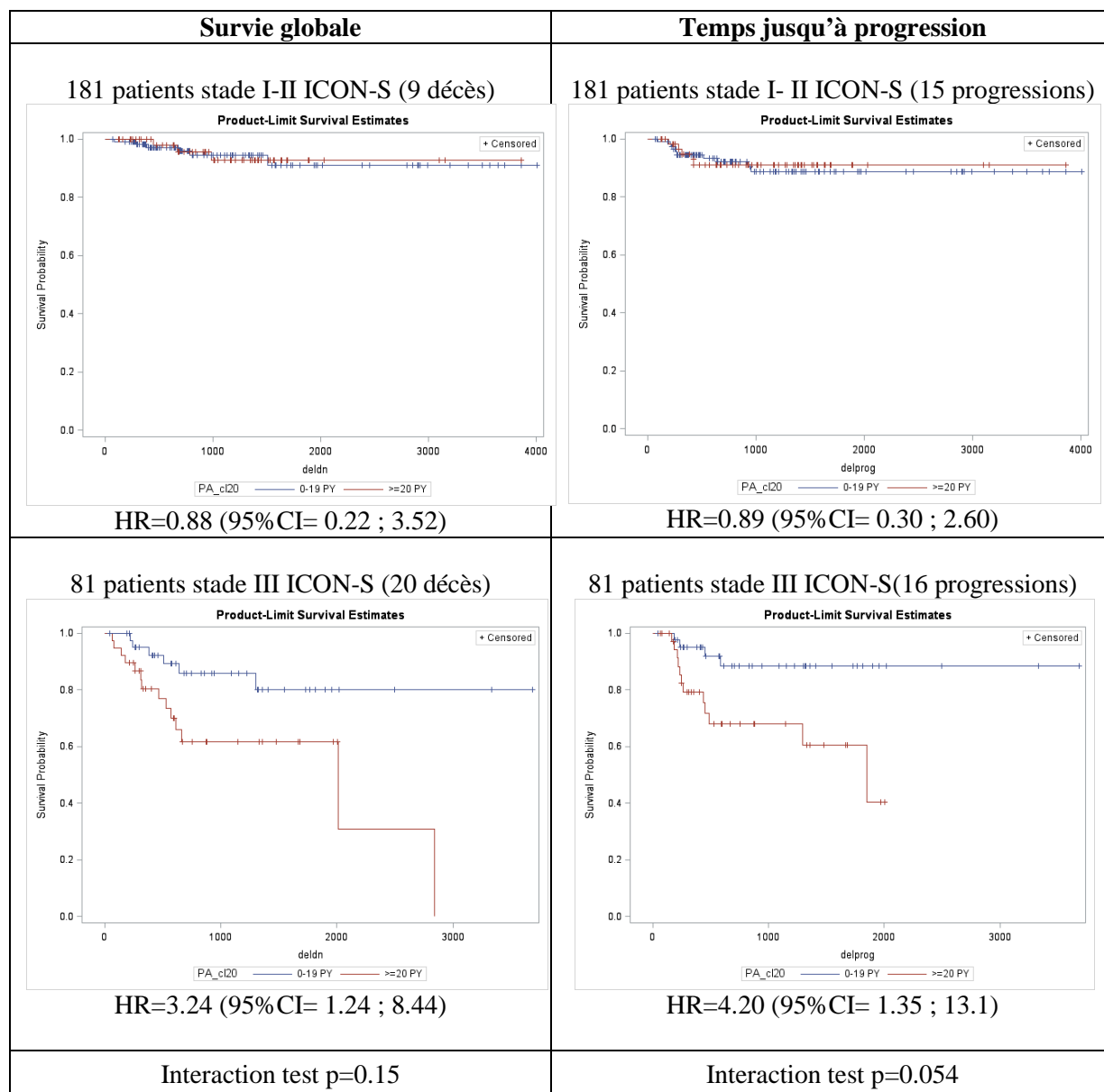
Stade de risque selon Ang	p16- n=182	p16+ n=265
Faible	0	204 (78%)
Intermédiaire	8 (5%)	59 (22%)
Élevé	167 (95%)	0
<i>Données manquantes (tabac PA)</i>	7	2

Figure 23 : Courbes de survie de Kaplan-Meier des COP stratifiés selon Ang



Annexe 4 - Impact du tabac sur ICON-S (analyses supplémentaires)

Figure 24 : Courbes de survie de Kaplan-Meier des stades I-II vs III stratifiées selon ICON-S en fonction du tabagisme <20 PA ou ≥20 PA



Annexe 5 - Classifications simplifiées

Figure 25 : Courbes de Kaplan-Meier selon les classifications simplifiées

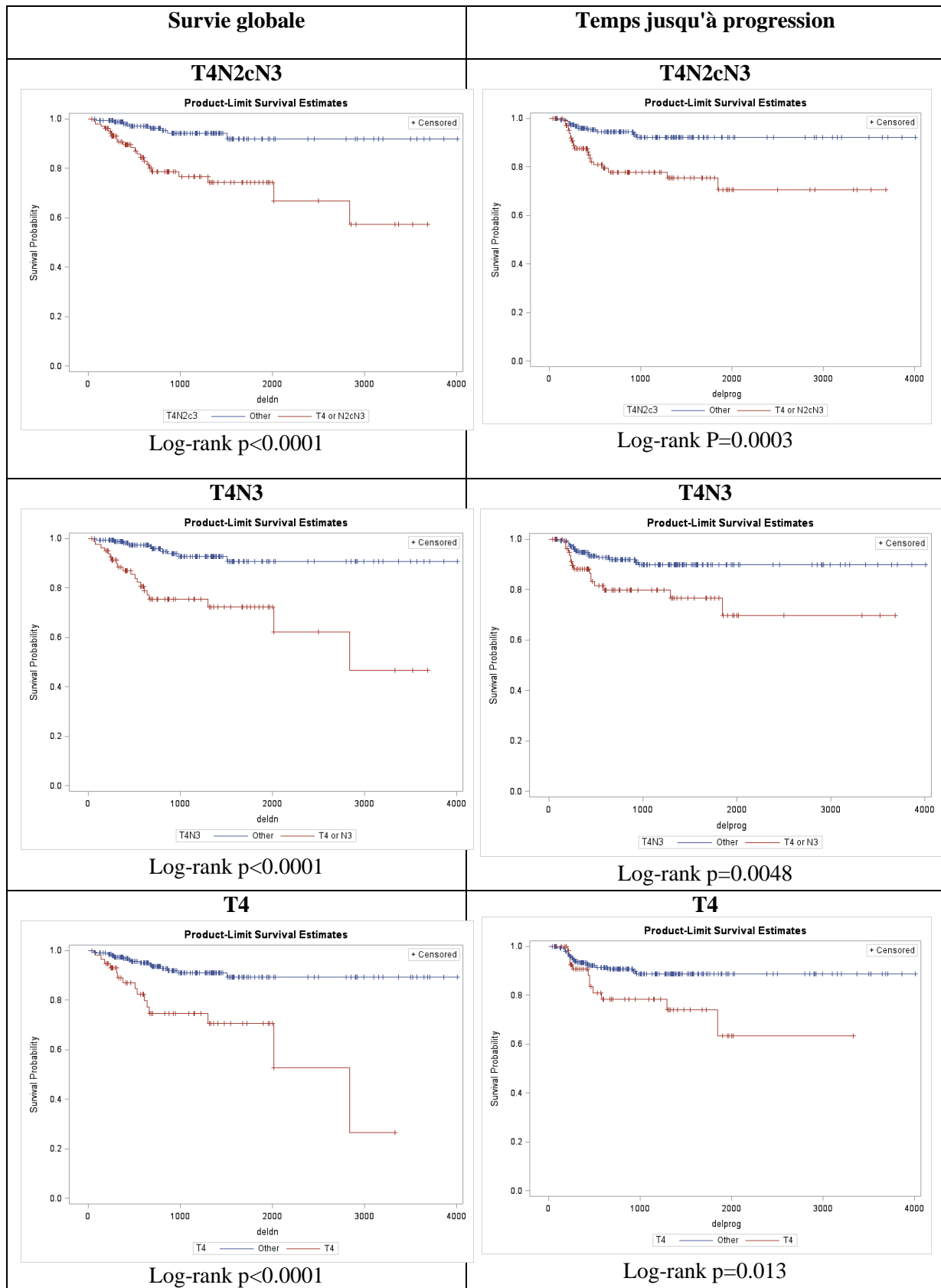


Tableau 21 : Analyse multivariée de la survie globale selon les classifications simplifiées

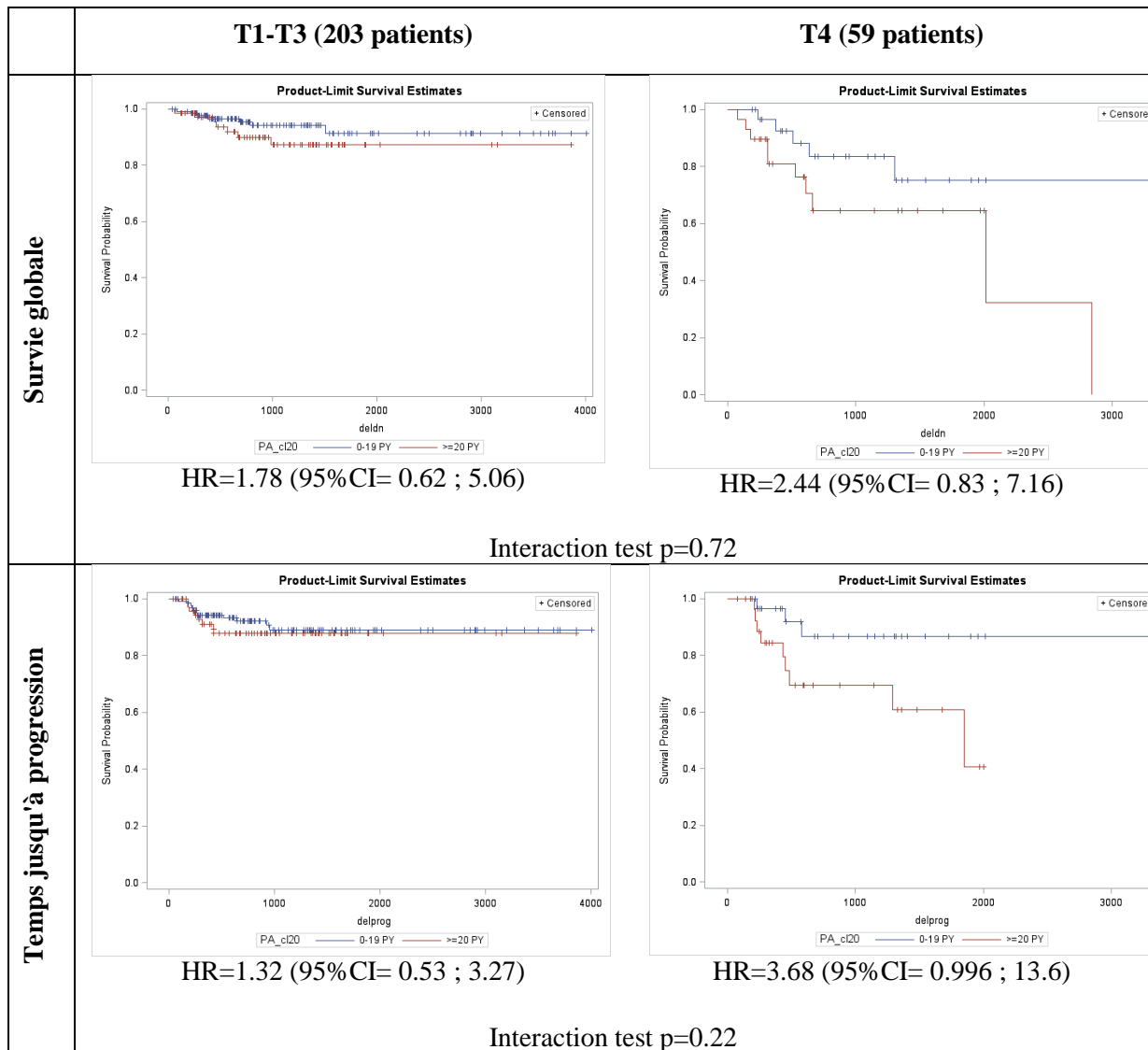
	T4N2cN3	T4N3	T4
Autre	1	1	1
T4 ou N2c ou N3	4.81 [2.14; 10.8]		
T4 ou N3		5.16 [2.41; 11.0]	
T4			4.18 [2.04; 8.58]
Wald Chi ²	(1 df) 14.4707	(1 df) 17.8758	(1 df) 15.2260
p-value	0.0001	<.0001	<.0001
AIC	290.273	287.909	293.092
% explained variation	8.92	10.75	7.48
C index	0.690	0.705	0.645
Brier score	0.1193	0.1102	0.1066

Tableau 22 : Analyse multivariée du temps jusqu'à progression selon les classifications simplifiées

	T4N2cN3	T4N3	T4
Autre	1	1	1
T4 ou N2c ou N3	3.67 [1.73; 7.80]		
T4 ou N3		2.65 [1.31; 5.37]	
T4			2.44 [1.18; 5.02]
Wald Chi ²	(1 df) 11.4292	(1 df) 7.3532	(1 df) 5.8203
p-value	0.0007	0.0067	0.0158
AIC	315.447	320.784	322.633
% explained variation	3.83	2.10	1.59
C index	0.656	0.612	0.573
Brier score	0.1156	0.1164	0.1152

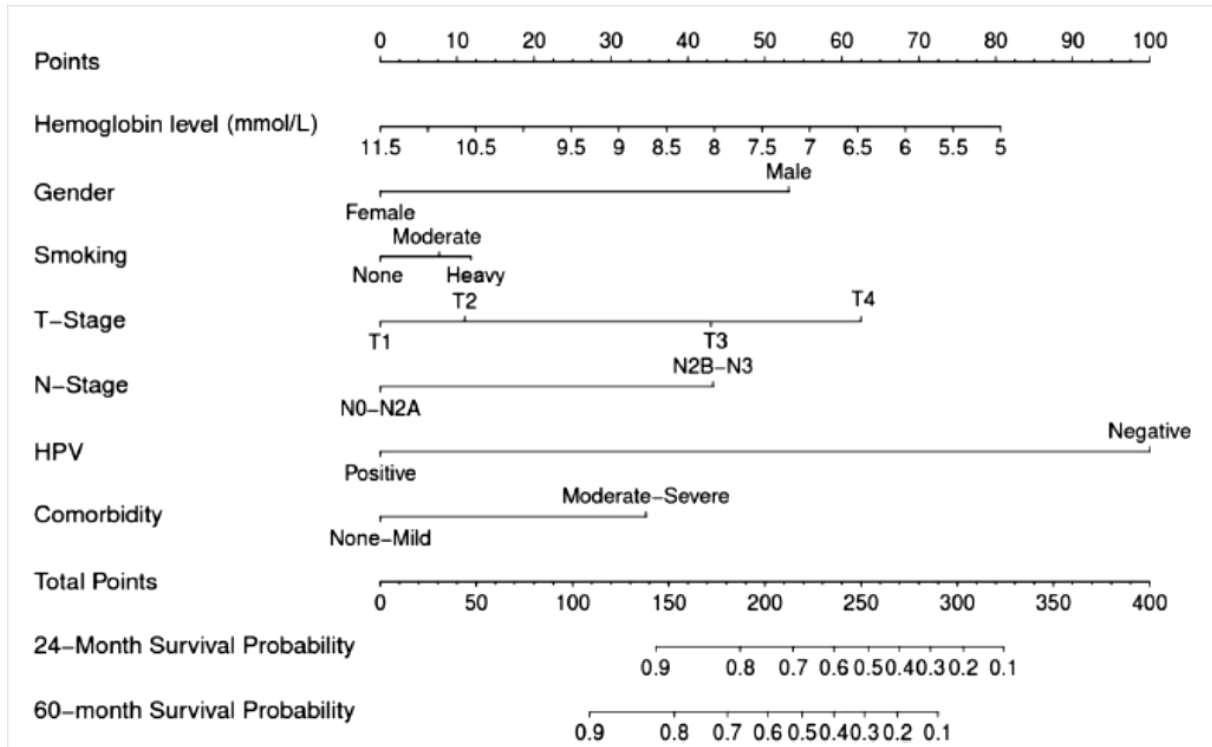
Annexe 6 - Impact pronostique du tabac (stade T4 vs T1-T3)

Figure 26 : Courbes de survie de Kaplan-Meier des stades T4 vs T1-3 stratifiées en fonction du tabagisme < 20 PA ou ≥20 PA



Annexe 7 – Normogramme selon Velazquez et al.

Figure 27 : Normogramme prédictif de la survie globale pour tout carcinome oropharyngé selon Velazquez et al.



Normogramme obtenu à partir d'une analyse multivariée. Chaque variable individuelle est associée à un score. La probabilité de survie globale est calculée en traçant une ligne verticale à partir de chaque valeur vers l'échelle de score supérieure « points ». Après avoir additionné manuellement les scores, le total obtenu « total points » correspond à la probabilité de survie globale estimée en traçant une nouvelle ligne verticale vers les échelles de score inférieures correspondantes (survie à 24 et 60 mois). Le tabagisme est coté « modéré » pour 0-30 PA et « sévère » au-delà.

Index des tableaux

TABLEAU 1 : 8 ^{EME} CLASSIFICATION TNM DES CANCERS DE L'OROPHARYNX P16+	16
TABLEAU 2 : ETUDES PRINCEPS DES CLASSIFICATIONS SPECIFIQUES AUX COP HPV+	18
TABLEAU 3 : ETUDES AYANT EVALUE LES CLASSIFICATIONS SPECIFIQUES AUX COP HPV+	19
TABLEAU 4 : STADIFICATION N DU NASOPHARYNX COMPAREE AUX AUTRES CANCERS SELON LA 7 ^{EME} TNM	23
TABLEAU 5 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA COHORTE	34
TABLEAU 6 : CARACTERISTIQUES DES TUMEURS.....	35
TABLEAU 7 : SUIVI DE LA COHORTE ET EVENEMENTS.....	36
TABLEAU 8 : STRATIFICATION DE LA COHORTE SELON LA 7 ^{EME} EDITION TNM AJCC.....	37
TABLEAU 9 : ANALYSE MULTIVARIEE DE LA SURVIE GLOBALE ET EVALUATION DES PERFORMANCES	46
TABLEAU 10: ANALYSE MULTIVARIEE DE LA SURVIE GLOBALE AJUSTEE SUR L'AGE ET LE TABAGISME ET EVALUATION DES PERFORMANCES	47
TABLEAU 11: ANALYSE MULTIVARIEE DU TEMPS JUSQU'A PROGRESSION ET EVALUATION DES PERFORMANCES	49
TABLEAU 12 : ANALYSE MULTIVARIEE DU TEMPS JUSQU'A PROGRESSION AJUSTEE SUR L'AGE ET LE TABAGISME ET EVALUATION DES PERFORMANCES	50
TABLEAU 13 : PROPORTION DES PATIENTS (0-19 PA VS ≥20 PA) SELON LES STADES ICON-S	51
TABLEAU 14 : COURBES DE SURVIE DE KAPLAN-MEIER DES STADES I-II VS III STRATIFIES SELON ICON-S EN FONCTION DU TABAGISME <20 PA OU ≥20 PA	52
TABLEAU 15 : STRATIFICATION DES P16+ SELON LES CLASSIFICATIONS SIMPLIFIEES.....	53
TABLEAU 16 : ANALYSE MULTIVARIEE DE LA SURVIE GLOBALE AJUSTEE SUR L'AGE ET LE TABAGISME SELON LES CLASSIFICATIONS SIMPLIFIEES ET EVALUATION DES PERFORMANCES.	54
TABLEAU 17 ANALYSE MULTIVARIEE DU TEMPS JUSQU'A PROGRESSION AJUSTEE SUR L'AGE ET LE TABAGISME SELON LES CLASSIFICATIONS SIMPLIFIEES ET EVALUATION DES PERFORMANCES	55
TABLEAU 18 : ESTIMATION DE LA SURVIE A 3 ET 5 ANS SELON LE STATUT P16	73
TABLEAU 19 : ANALYSE UNIVARIEE (LOG-RANK) DE LA SURVIE GLOBALE DES P16+ ET P16- STRATIFIES SELON DES FACTEURS ANATOMIQUES ET CLINIQUES	74
TABLEAU 20 : ANALYSE UNIVARIEE (LOG-RANK) DU TEMPS JUSQU'A PROGRESSION DES P16+ ET P16- STRATIFIES SELON DES FACTEURS ANATOMIQUES ET CLINIQUES	78
TABLEAU 21 : ANALYSE MULTIVARIEE DE LA SURVIE GLOBALE SELON LES CLASSIFICATIONS SIMPLIFIEES	86
TABLEAU 22 : ANALYSE MULTIVARIEE DU TEMPS JUSQU'A PROGRESSION SELON LES CLASSIFICATIONS SIMPLIFIEES	86

Index des figures

FIGURE 1 : REPRESENTATION SIMPLIFIEE DU GENOME DE L'HPV 16 (ISSUE DE L'ARTICLE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN ET CANCER DE L'OROPHARYNX DU TRAITE EMC OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 2016 ¹⁵).....	8
FIGURE 2 : CYCLE VIRAL DES PAPILLOMAVIRUS (ISSUE DE L'ARTICLE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN ET CANCER DE L'OROPHARYNX DU TRAITE EMC OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 2016)	9
FIGURE 3 : STADES PRONOSTIQUES SELON LES DIFFERENTES CLASSIFICATIONS.....	25
FIGURE 4 : DIAGRAMME DE SELECTION DES PATIENTS.....	33
FIGURE 5 : COURBES DE SURVIE DE KAPLAN-MEIER SELON LA 7 ^{EME} TNM AJCC.....	38
FIGURE 6 : IMPACT DU TABAGISME ET DE PARAMETRES CLINIQUES SUR LA SURVIE DES P16+	40
FIGURE 7 : IMPACT DU TABAGISME ET DE PARAMETRES CLINIQUES SUR LE TEMPS JUSQU'A PROGRESSION DES P16+	41
FIGURE 8 : STRATIFICATION DES COP P16+ SELON LES CLASSIFICATIONS COMPAREES.....	42
FIGURE 9 : REPARTITION SELON LES STADES N ET STADES PRONOSTIQUES D'APRES CHAQUE CLASSIFICATION	43
FIGURE 10 : ANALYSE UNIVARIEE (LOG-RANK) DE LA SURVIE GLOBALE DES COP P16+ STRATIFIES SELON LES CLASSIFICATIONS COMPAREES.....	45
FIGURE 11 : ANALYSE UNIVARIEE (LOG-RANK) DU TEMPS JUSQU'A PROGRESSION DES COP P16+ STRATIFIES SELON LES CLASSIFICATIONS COMPAREES.....	48
FIGURE 12 : COURBES DE SURVIE DE KAPLAN-MEIER (SURVIE GLOBALE) DES STADES T4 VS T1-3 ET [T4 OU N2C OU N3] VS AUTRES, STRATIFIES EN FONCTION DU TABAGISME < 20 PA OU ≥20 PA	56
FIGURE 13 : IMMUNOHISTOCHEMIE P16 POSITIVE (EN HAUT) ET NEGATIVE (EN BAS)	72
FIGURE 14 : COURBES DE SURVIE DE KAPLAN-MEIER SELON LE STATUT P16	73
FIGURE 15 : COURBES DE KAPLAN-MEIER DE LA SURVIE GLOBALE DES P16+ ET P16- STRATIFIES SELON DES FACTEURS ANATOMIQUES ET CLINIQUES (1/3).....	75
FIGURE 16 : COURBES DE KAPLAN-MEIER DE LA SURVIE GLOBALE DES P16+ ET P16- STRATIFIES SELON DES FACTEURS ANATOMIQUES ET CLINIQUES (2/3).....	76
FIGURE 17 : COURBES DE KAPLAN-MEIER DE LA SURVIE GLOBALE DES P16+ ET P16- STRATIFIES SELON DES FACTEURS ANATOMIQUES ET CLINIQUES (3/3).....	77
FIGURE 18 : COURBES DE KAPLAN-MEIER DU TEMPS JUSQU'A PROGRESSION DES P16+ ET P16- STRATIFIES SELON DES FACTEURS ANATOMIQUES ET CLINIQUES (1/3).....	79
FIGURE 19 : COURBES DE KAPLAN-MEIER DU TEMPS JUSQU'A PROGRESSION DES P16+ ET P16- STRATIFIES SELON DES FACTEURS ANATOMIQUES ET CLINIQUES (2/3).....	80
FIGURE 20 : COURBES DE KAPLAN-MEIER DU TEMPS JUSQU'A PROGRESSION DES P16+ ET P16- STRATIFIES SELON DES FACTEURS ANATOMIQUES ET CLINIQUES (3/3).....	81
FIGURE 21 : CLASSIFICATION DE ANG.....	82
FIGURE 22 : STRATIFICATION DES COP SELON ANG	83
FIGURE 23 : COURBES DE SURVIE DE KAPLAN-MEIER DES COP STRATIFIES SELON ANG.....	83
FIGURE 24 : COURBES DE SURVIE DE KAPLAN-MEIER DES STADES I-II VS III STRATIFIES SELON ICON-S EN FONCTION DU TABAGISME <20 PA OU ≥20 PA	84
FIGURE 25 : COURBES DE KAPLAN-MEIER SELON LES CLASSIFICATIONS SIMPLIFIEES	85
FIGURE 26 : COURBES DE SURVIE DE KAPLAN-MEIER DES STADES T4 VS T1-3 STRATIFIES EN FONCTION DU TABAGISME < 20 PA OU ≥20 PA.....	87
FIGURE 27 : NORMOGRAMME PREDICTIF DE LA SURVIE GLOBALE POUR TOUT CARCINOME OROPHARYNGE SELON VELAZQUEZ ET AL. 88	88

Lexique

RPA (recursive partitioning analysis) : analyse multivariée permettant d'élaborer un arbre décisionnel intuitif dans lequel une population est divisée en sous-groupes pronostiques grâce à des variables indépendantes.

AHR (adjusted hazard ratio, rapport des hasards ajusté) : expression du rapport entre les risques relatifs instantanés dans le groupe intervention et le groupe témoin quant au nombre d'évènements estimés durant toute la durée de l'étude. Il tient aussi compte des facteurs de confusion. Le rapport de hasards n'est fiable que si les courbes de survie divergent de manière régulière au fil du temps (proportion des risques instantanés). Il est calculé grâce au modèle de régression de Cox à partir des risques relatifs.

Log-rank (test de Mantel-Haenszel) : test de comparaison de courbes de survie qui ne se croisent pas. Il permet de tester une différence significative de survie entre deux groupes, mais il n'est pas possible d'estimer l'étendue de l'impact de cette différence entre ces deux groupes.

Test de Wald : test de l'effet d'une covariable, les autres étant dans le modèle. S'il n'est pas significatif, cela ne veut pas dire qu'il ne le serait pas dans le modèle constitué uniquement de cette covariable

Abréviations

ADN: acide désoxyribonucléique

ADP: adénopathie

AHR: adjusted hazard ratio

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BDL: base de langue

COP: carcinome oro-pharyngé

EGFR: Epidermal Growth Factor

FIGO: Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique

HPV: papillomavirus humains

HPV-: statut HPV négatif

HPV+: statut HPV positif

IASLC: The International Association for the Study of Lung Cancer

ICD: International Classification of Disease for Oncology

ICON-S: International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging

IGR: Institut Gustave Roussy

IHC: immunohistochimie

ISH: in-situ hybridation (hybridation in situ)

IST: infection sexuellement transmissible

NCDB: National Cancer DataBase

OS: overall survival, survie globale

p16: p16INK4A

PA: paquet-année

PFS: progression-free survival, survie sans progression

PSA: Prostate Specific Antigen

RPA: recursive partitioning analysis

SAG: sillon amygdalo-glosse

TORS: trans-oral robotic surgery, chirurgie robotisée trans-orale

TTP: time to progression, temps jusqu'à progression

UICC: Union for International Cancer Control

VADS: voies aero-digestives supérieures

Titre : 8^{ème} édition de la classification TNM des cancers de l'oropharynx HPV induits : évaluation de la performance et étude de l'impact pronostique du tabagisme

Résumé :

Les carcinomes de l'oropharynx induits par les papillomavirus oncogènes (COP HPV+) représentent une entité distincte au sein des cancers des VADS. La 7^{ème} classification TNM de l'American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) est devenue insuffisante pour rendre compte de leur pronostic, bien plus favorable que celui des COP HPV- .

Plusieurs classifications spécifiques aux COP HPV+ ont été publiées mais certaines n'ont jamais été validées de façon indépendante. Celle qui a été retenue en tant que 8^{ème} édition de la TNM a été mise au point par un consortium international (ICON-S). Les stades T et N y sont refondés et regroupés en 3 stades (I/II/III), rendant mieux compte du pronostic des patients.

Cette nouvelle édition doit entrer en vigueur en 2018, bien que peu d'équipes aient évalué ses performances. De plus, elle est basée uniquement sur des critères anatomiques ; le tabagisme n'y figure pas bien que son impact sur la survie soit désormais établi.

Dans notre étude, la 8^{ème} TNM a permis de mieux stratifier les COP HPV+ que la 7^{ème} TNM mais n'a pas surpassé certaines classifications « concurrentes ». De plus, le pronostic des stades I et II était comparable, seul le stade III avait une survie significativement moins favorable. Le tabagisme au-delà de 20 paquets-années a significativement majoré le risque de décès, en particulier pour les stades "avancés" T4/N2c/N3.

Nos résultats suggèrent que la 8^{ème} TNM pourrait être améliorée pour pouvoir s'appliquer à l'ensemble les COP HPV+. L'intégration de critères non-anatomiques, permettant de mieux rendre compte de l'individualité de chaque patient, peut constituer l'une des pistes pour la mise au point de classifications ultérieures.

Mots clés : classification ; pronostic ; cancer ; oropharynx ; HPV ; tabac ; p16

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