

Année 2018

Université de Nice – Sophia Antipolis  
Faculté de médecine de Nice

**THESE**

Pour l'obtention du grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Discipline : Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale

*Présentée et soutenue publiquement*

Le vendredi 7 septembre 2018

**Dorian CULIÉ**

Né le 9 janvier 1989 à Montauban (82)

Stratégie thérapeutique des cancers de l'oropharynx :  
Étude multicentrique rétrospective

Directeur de thèse : Pr. A. BOZEC

**Jury**

Pr. J. SANTINI (Président)

Pr A. BOZEC (Directeur)

Pr. L. CASTILLO

Dr. O. DASSONVILLE

Pr. H. MIRGHANI

Pr. F. PEYRADE



Faculté de Médecine

## Avant-propos et Remerciements

### **Aux membres du jury qui me font l'honneur de juger ce travail :**

Au Pr. J. Santini, pour votre enseignement clinique riche et pointu, vos connaissances infaillibles en anatomie, votre apprentissage de la recherche de la perfection, de l'art du geste précis et du beau. Je suis très fier d'être un de vos élèves, j'espère en être un jour à la hauteur.

Au Pr. L. Castillo, pour vos qualités pédagogiques, votre facilité chirurgicale et votre enseignement en rhinologie. Merci également pour votre bienveillance, votre soutien et vos précieux conseils pour orienter ma formation.

Au Dr O. Dassonville, pour ton enseignement de cette discipline de la carcinologie, mais surtout pour ta bienveillance, ton attention, ton paternalisme et ton apprentissage. J'espère un jour acquérir ton aisance et ta dextérité chirurgicale. Tes qualités de chirurgien et d'homme sont des exemples pour moi. Le sens du compagnonnage auprès de toi prend tout son sens. Tout élève de chirurgie aspire à trouver son maître. Je suis très fier d'être ton élève.

Au Dr A. Bozec, pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail, comme tous les autres travaux, mais surtout pour me former, m'enseigner, me guider et m'accompagner dans ce parcours. Pour tes qualités intellectuelles et humaines qui sont tout aussi intéressantes à partager à l'hôpital qu'en dehors. Travailler à tes côtés est une vraie chance. Merci pour tout.

Au Pr F.Peyrade, pour m'avoir donné ce sujet de travail, que je ne pouvais refuser ! Pour votre enseignement de la cancérologie, de la prise en charge globale du patient et de la recherche clinique. Merci pour votre aide et vos connaissances pour avoir lancé ce travail. J'espère pouvoir continuer à travailler avec vous pour le rentabiliser, ainsi que sur d'autres projets.

Au Dr. H. Mirghani, pour ton accueil dans ce grand monde de l'IGR, pour ton enseignement au bloc, tes réponses à toutes mes questions sur ce grand domaine dont tu es expert, ces longues discussions en salle de garde et au bloc. J'espère pouvoir continuer à travailler avec toi dans l'avenir.

**A l'ensemble des personnes qui ont permis la réalisation de ce travail :**

A tous les médecins qui m'ont accueilli dans leurs services, pris le temps de m'expliquer le fonctionnement de leurs dossiers, et qui ont partagé leurs données :

- Toulouse : Pr. S. Vergez, Dr. A. Dupres-Bories, Dr. A. Modesto
- Montpellier : Pr. R. Garrel
- Nîmes : Pr. B. Lallemand, Dr. G. Chambon
- Marseille : Pr. N. Fakhry, Dr. L. Santini
- Toulon : Dr. B. Guelfucci, Dr. A. Bizeau
- Villejuif : Dr. P. Gorphe, Dr. J. Guerlain

Aux techniciens des différents centre d'anatomopathologie qui ont techniqué les lames, aux médecins anatomopathologistes qui ont pris du temps pour effectuer les lectures :

- Toulouse : Dr. T. Galissier
- Montpellier : Pr. V. Coste
- Nîmes : Pr. P. Roger, Dr. AS Ramay, Suzy
- Toulon : Dr. F. Chapel, Dr. F. Jourdan-Soulier
- Villejuif : Dr. A. Ben-Lakhdar,
- Nice : Dr A.Sudaka, pour avoir également pris le temps de me montrer ces lames au microscope

A l'équipe de biostatistique du Centre Antoine Lacassagne, pour votre travail colossal, vos connaissances, vos disponibilités à toute épreuve et votre bonne humeur : Dr. E. Chamorey, J. Viotti, R. Schiappa. Il nous reste encore beaucoup de boulot !

Au comité scientifique du centre Antoine Lacassagne, et aux *Journées rencontres en cancérologie médecin-patients*, pour avoir sélectionné et soutenu ce projet en attribuant cette bourse qui a permis la faisabilité de l'étude.

Au comité scientifique du GETTEC qui a soutenu ce projet, qui l'a amélioré en modifiant le protocole et a permis d'inclure de nouveaux centres.

**A mes Maitres d'internat, par ordre chronologique.**

Aux Prs. P. Paquis, M. Lonjon et D. Fontaine qui m'ont accueilli pour mon premier semestre en Neurochirurgie. Je vous remercie pour votre enseignement de la rigueur chirurgicale, de la nécessité du travail permanent, de l'évaluation du poids des décisions et de la nécessité de faire respecter son point de vue.

Au Pr Hassen-Kodja, E. Jean-Baptiste, aux Drs Declémy, Dr Mousnier, pour leur aisance technique, leur sang-froid à tout épreuve, leur apprentissage du geste rapide et efficace, et surtout leur bienveillance à mon égard.

Au Dr Gilles Poissonnet, pour tes qualités tant humaines que chirurgicales. Aussi habile avec un scalpel qu'avec un crayon entre les mains, ta minutie, ton sens du détail, ta recherche constante de la perfection et de l'esthétique sont de vrais exemples. Je suis très fier de pouvoir apprendre à tes côtés.

Au Dr J-C Riss, le meilleur de tous les assistants ;) . Merci pour ta bienveillance, ton écoute, ton enseignement. Merci aussi et surtout pour tes qualités humaines aussi profondes et sincères que ton humour vif et incisif. Merci de m'avoir fait confiance.

Au Dr. N. Guevara, pour ton enseignement en otologie, pour lequel je ne partais pas avec de l'avance !

Au Pr F. Demard, pour votre attention à l'égard du plus jeune d'entre nous au sein de cet institut dont vous êtes à l'origine. Je suis très fier de faire partie de cette école niçoise que vous avez construit et fait rayonner.

Au Dr C. Savoldelli, pour ton enseignement de la traumatologie lors des gardes, ta disponibilité et surtout pour avoir introduit le full-contact à l'institut !

Au Dr G. Odin, pour ton aide précieuse en garde et en lendemain de garde, ton efficacité et ton pragmatisme chirurgical, ton sens de l'humour.

Au Dr N. Vincent, pour tes connaissances et ta gentillesse au quotidien.

Au Pr Hannoun-Levi, aux Drs K. Benezery, A. Leysalles et D. Lam-Cham-kee pour votre enseignement de la radiothérapie et de la cancérologie de manière générale, même après la première métastase, dans la bonne humeur et avec le sourire (peut-être un peu moins Dany quand même ;) )!

Aux plasticiens de l'IGR, les Drs Alkhashnam, De Fremicourt , Bennis, Kolb, Honart, Struck, Schaff pour leur enseignement de leur techniques et indications de chirurgie reconstructrices, leur disponibilités et leur soutien houblonné au Campanile de Villejuif !

Au Dr S.Temam pour m'avoir accueilli dans le service de carcinologie cervico-faciale de l'IGR. Même si ce n'était pas « Disneyland » merci de m'avoir autant enseigné, autant sur la prise en charge en dehors du bloc opératoire qu'au cours de vos (parfois chargées !) consultations.

Au Dr Janot, pour votre gentillesse, disponibilité, polyvalence et vos connaissances inépuisables, ainsi que pour la dissection au bistouri !

Au Dr Moya Plana, merci pour ton enseignement dans ces domaines pointus, ta bonne humeur, ton humour et ta « tolérance » envers les gens « des régions ». Pour ta reconnaissance de la suprématie du rugby castrais également.

Au Dr P. Gorphe, pour ton enseignement chirurgical, surtout robotique, ainsi que pour ton aide pour ce travail et les autres. J'espère que nous pourrons continuer à collaborer dans l'avenir.

Au Dr D. Hartl, pour ta gentillesse, tes réponses à toutes mes questions, ton enseignement en matière de chirurgie thyroïdienne.

Aux Drs. I. Breuskin, et R. Obongo, pour votre gentillesse.

Au Dr. J. Guerlain, pour ton amitié, ta sympathie, tes connaissances, les plaisirs de passer de bons moments au bloc et autour de bières (et ton titillement du X !).

Au Pr. Lacau Saint Guily, pour m'avoir accueilli dans votre service de l'Hôpital Tenon, pour votre enseignement tant au bloc qu'au lit du patient ou au tableau. J'ai beaucoup appris à vos côtés, que ce soit sur le plan de la carcinologie ou du rapport avec les patients. Cela a été un honneur d'être à vos côtés pour mon dernier semestre d'internat.

Au Pr Baujat, pour votre enseignement pointu en cancérologie, votre polyvalence, votre technique chirurgicale. Merci également pour votre disponibilité et pour partager tous vos trucs-et-astuces de bloc !

Au Pr Perrié, pour votre disponibilité et votre enseignement dans les domaines de la chirurgie thyroïdienne, de la cancérologie et de la déglutition.

Au Dr Jafari, pour ta gentillesse, ton franc-parler, tes qualités de chirurgien et ton implication dans ma transition vers le post-internat. Je te conduirai faire les boutiques à Nice quand tu le souhaites !

Au Dr. Angelard pour la transmission de sa grande expérience en cancérologie des VADS.

Au Drs Burgess, Simmonet et Villepelet pour leurs disponibilités, leurs gentillesse et leurs partages de leurs larges connaissances dans tous les domaines.

Au Dr. X. Charles et tous les ORL de Castres (Drs Mylonas, Laur), pour leurs gentillesse et avoir participer à me donner envie de faire cette belle spécialité.

A Gérard Milano, pour m'avoir accueilli, initié et guidé dans le monde de la recherche. Travailler à vos côtés était d'une grande richesse, j'espère pouvoir continuer à le faire ainsi avec vous dans l'avenir.

A Nathalie Ebran, pour ton aide plus que précieuse, ta patience, et tout le temps que tu m'as accordé,

A toute l'équipe pour l'accueil, l'aide que vous avez pu m'apporter, votre participation à la chasse aux œufs et l'HH à l'azote : Laurence, Fabienne, Evelyne, Marion, Eddy.

A toutes les équipes soignantes qui m'ont accompagné et beaucoup appris au cours de mon internat : l'équipe du bloc de l'IUFC, les services d'hospitalisation du A4 et I4, le service du bloc de Neurochirurgie du pavillon G, les équipes du bloc de St Roch et Pasteur, le service de radiothérapie, l'équipe du bloc et de salle de l'IGR, de Tenon.

A tous les ORL qui m'ont fait l'honneur de me confier leur cabinet : Drs JM Vallicioni, F. Braccini, P. Madhyoun, B. Carlotti, X. Charles.

### **A mes compagnons d'internat :**

Les tous premiers, Marie pour ta gentillesse, ton sourire, ta compagnie dans ce premier semestre où l'on ne s'est pas ménagé tant au travail que dans le vieux Nice. Merci à Nassim et Florent pour leurs aides et conseils dans ces débuts

A mes compagnons de vasculaire, Olivier R., Benjamin B., Vincent L., on aura bien profité des derniers moments de St Roch, et des quelques parties de ping-pong !

A Jonathan, véritable grand frère tant à l'hôpital et qu'en dehors. Ta détermination au travail a toujours été un exemple à suivre, tu m'as beaucoup appris.

A Olivier C., j'ai vraiment été gâté niveau co-internes plasticiens ! Merci pour ton amitié et gentillesse, tu es quelqu'un d'exceptionnel. J'ai beaucoup appris, et rit à tes côtés. J'espère que nous allons développer plein de choses ensemble.

A Riadh B. et Etienne B., interCHU avec qui j'ai passés deux excellents semestres.

A Clair V., ton humour décalé, ta gentillesse, travailler et prendre des ptits-dèj a été un vrai plaisir.

A Benjamin P, la vraie star de l'institut. Bosser avec toi est un vrai plaisir, presque autant que de passer des soirées !

A Florent M., attaquant au fort potentiel, membre actif de notre génération d'internes d'ORL dont le talent se révèle la nuit tombée.

A Mélodie R-B., avec qui on a réussi à être dans la même promo (de 2) sans jamais faire un stage ensemble ! Merci pour ton amitié, ta douceur et ton humour. Je te souhaite tout le meilleur.

A Franck, A., la vérité, le meilleur d'entre nous. Merci d'être et d'avoir été là pot. Ne m'oublie pas lors de l'achat du bateau.

A Boris, pour ta coolitude et ton humour,

A Edouard, le plus ORL des ophtalmos,

A Benoit D., le seul à essayer de rivaliser avec moi niveau masse musculaire et niveau sportif.

A tous les autres internes d'ORL : Raphaëlle, Roxanne, Agathe, Grégoire

A Julien B, dit Juju le suisse, pour toutes ces excellentes petites aventures passées et à venir.

A Aurélie et Rémi qui m'ont accompagné dans le monde de la radiothérapie, et tout particulièrement à Aurélie pour tous ces conseils informatiques et tuto youtubes.

A mes compagnons de Master 2 de l'IPC et des cytokines : Angélique, Aurélie, Sophie, Nicolas, Benjamin, Jonathan.

A mes compagnons de lutte du bendo du 94 de l'IGR : Charlotte, Florianne, Chrystelle, Hela, David, Lucas, Arnaud, Nordal le L, et bien sûr Youyou, pasqu'après tout on s'en balek, comme Nordal.

A mes compagnons de Tenon, Marine, Fabienne, Maxime, et le meilleur d'entre nous, Emilien.

## **A ma famille et amis,**

A mes parents, Chantal et Jean-Claude, pour leurs exemples de travail et d'humanité, leurs sacrifices et le soutien infailible dont ils ont fait preuve au cours de toutes ces années. C'est uniquement grâce à vous si j'ai pu faire cela, du premier jour à aujourd'hui.

A mes grands-parents, Antoinette, Denise, Jean et Léon, qui doivent être tellement fier de là où ils sont.

A mes sœurs et beau frères, Charlène, Adeline, Frédéric et Anthony, et tous les petits qui en découlent : Héloïse, Louis, Nathan, Alice, Maud (et les autres à venir !), pour leurs soutiens, leurs compréhensions et leurs amours.

A tous mes tantes, oncles, cousins, cousines, petit-cousins et petite-cousines pour leurs soutiens et leurs compréhensions pour tous ces événements de famille manqués.

A ma belle-famille, Nadine, Mitou, Dany, Amandine, Alain et Mathias pour leurs soutiens, leurs confiances et bienveillances, et tous ces moments de détente que vous nous avez offert pour pouvoir tenir le rythme !

A mes amis Castrais,

Julien G, G-G-G-UNIT, pour tous ces bons moments depuis les bancs barraliens.

A l'équipe de 4, Jan Kiki, Arnaud et Vincent, pour cette amitié profonde, and the biggest house on the mountain.

A mes amis toulousains,

Clément et Rémi avant tout, pour ces années de faculté inoubliables, intenses, drôles et insouciantes, pour la casbah d'Aït Ben-Haddou aussi.. Et bien sûr toute l'équipe des meufs avec Maryia, Jess, Walou, Liza, Safa, Anna. Merci pour tout.

A mes amis niçois

A l'équipe du 52,

Julien C. (no scrum, no win), Robin, Pierre (allez l'OM) et Jérémy pour ces moments de centre aéré de l'Archet et les folles soirée du 52! Et bien sûr à Camille et Elise (Mummy) !

A Steph Guivarc'h

A Rania, pour ton soutien, tes cours en petit groupe à l'archet, ta force de travail (et de caractère), ta détermination exemplaire.

A Karim, ami et partenaire de squash que je ne vais pas tarder à battre.

A Patrick et Joel, fine crème de l'ACTR, toujours là pour les bons et les mauvais coups.

A Eva, Faustine et Victor, merci pour ces moments de rigolade, passés et à venir.

A Valérie et Bruno C. pour leur amitié, leur aide et bienveillance et les apéros-pointus !

A toi, Jennifer, mon amour ma merveille, pour ton soutien au cours de ces dernières années, et surtout derniers mois. Tu as été d'une patience, d'une compréhension et d'une bienveillance que l'on n'imaginait pas tous les deux. Encore une épreuve que nous avons réussi à franchir à deux, les premières d'un long chemin. Merci d'être là chaque jour, de m'ouvrir au monde et à l'autre, de m'emmener ailleurs. J'ai une chance exceptionnelle de pouvoir partager ma vie avec toi, je t'aime.

## Plan

◆ <b>Introduction générale</b>	<b>p.9</b>
◆ <b>Partie I : Évaluation de l'impact de p16 et des autres facteurs cliniques sur la décision thérapeutique</b>	<b>p.13</b>
1) Introduction	p.13
2) Matériel et méthode	p.13
3) Résultats	p.16
1- Caractéristiques cliniques des patients	p.16
2- Facteurs influençant la décision thérapeutique dans la population générale.	p.19
3- Facteurs cliniques influençant le choix de la stratégie thérapeutique dans les groupes de tumeurs p16-positif et p16-négatifs	p.21
4) Discussion	p.24
5) Conclusion	p.27
◆ <b>Partie II : Évaluation de l'impact de la stratégie thérapeutique sur les résultats carcinologiques et fonctionnels</b>	<b>p.28</b>
1) Introduction	p.28
2) Matériel et méthode	p.29
3) Résultats	p.33
1) Description de la population	p.33
2) Résultats carcinologiques	p.37
a) Population globale	p.37
1. Tous stades	p.37
2. Stades précoces	p.39
3. Stades localement avancés	p.41
b) Population p16+	p.43
1. Tous stades	p.45
2. Stades précoces	p.47
3. Stades localement avancés	p.49
c) Population p16-	p.51
1. Tous stades	p.53
2. Stades précoces	p.55
3. Stades localement avancés	p.57
3) Résultats fonctionnels	p.59
3) Discussion	p.60
4) Conclusion	p.68
◆ <b>Conclusion générale</b>	<b>p.69</b>
◆ <b>Bibliographie</b>	<b>p.70</b>
◆ <b>Liste des abréviations</b>	<b>p.78</b>
◆ <b>Annexes</b>	<b>p.79</b>
Annexe 1 : score de la TNM de la 7ème classification UICC-AJCC	p.79
Annexe 2 : score de l'American Society of Anesthesiology	p.80
Annexe 3 : score de KFI	p.80
Annexe 4 : score de DOSS	p.81
Annexe 5 : publication dans l'European Journal of Surgical oncology	p.82
◆ <b>Résumé</b>	<b>p.83</b>

## Introduction Générale

Les cancers de l'oropharynx représentent environ 25%<sup>1,2</sup> des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS), dont la quasi-totalité sont des carcinomes épidermoïdes. Les signes d'appel conduisant au diagnostic sont généralement une odynophagie avec otalgie réflexe ou une masse cervicale prévalente. Les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx (CEO) font partie des rares cancers pour dont l'incidence a augmenté au cours des dix dernières années. Cette augmentation a été particulièrement observée dans les pays développés (Amérique du Nord, Australie, Europe de l'Ouest et du Nord), chez les hommes et les sujets jeunes (<60ans)<sup>3,4</sup>. Certaines prévisions suggèrent que cette augmentation va s'accroître au cours des prochaines années, faisant du CEO le premier cancer des VADS (35% des cas), avec une augmentation estimée de l'incidence de 239% entre 2011 et 2025<sup>5</sup>.

Évoquée dès les années 70, l'implication du papillomavirus (Human papillomavirus – HPV) dans la carcinogenèse des CEO a été démontrée par de nombreuses études au début des années 2000<sup>6-11</sup>. Le virus HPV a ainsi été reconnu agent carcinogène des CEO par l'agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) en 2009<sup>12</sup>. On distingue de ce fait deux grandes catégories au sein des CEO : les CEO HPV-induits et non HPV-induits. Ils se distinguent l'un de l'autre par des différences épidémiologiques, biologiques, histologiques et pronostiques.

Le caractère HPV-induit d'un CEO au moment de son diagnostic peut être déterminé de multiples façons (Hybridation ADN in situ, Hybridation in situ ARN, PCR-ADN, RT-PCR ARN). La recherche de la sur-expression de la protéine p16 en immunohistochimie demeure néanmoins la technique la plus utilisée en routine de par son coût peu élevé, sa sensibilité, sa facilité et sa rapidité de réalisation<sup>13-16</sup>. Néanmoins, le statut p16 n'est qu'un reflet indirect du statut HPV dont il n'est pas totalement spécifique.

Les CEO HPV-induits représentent une proportion variable de l'ensemble des CEO en fonction de la zone géographique étudiée: 80% des cas et plus pour l'Europe et l'Amérique du Nord<sup>11,17-19</sup>, contre 10 à 30% dans les pays de l'Europe du Sud<sup>20,21</sup>. Ils surviennent dans une population plus jeune avec moins de comorbidités que les CEO non liés à l'HPV. Il existe toujours une prédominance masculine. Le virus HPV se transmettant par voie sexuelle, les patients porteurs d'un CEO HPV-induits ont un nombre de partenaires sexuels plus important et une pratique du sexe oral plus fréquent que ceux porteurs d'un CEO non-HPV induit<sup>6,19,22,23</sup>. C'est l'augmentation de l'incidence des CEO HPV-induits au cours de ces dernières années qui explique l'augmentation de l'incidence globale des CEO<sup>24,25</sup>. Les CEO HPV-induits sont de meilleur pronostic que les

cancers non-HPV-induits, en étant plus radio- et chimio sensible. Les CEO non HPV-induits présentent quant à eux comme principal facteur de risque une intoxication alcoolo-tabagique importante. Ils surviennent dans une population avec plus de comorbidités et un âge plus élevé, et leur pronostic est plus défavorable que celui des cancers HPV-induits<sup>26-28</sup>.

Historiquement, le premier traitement à avoir été utilisé dans la prise en charge des CEO est le traitement chirurgical au tout début du XXème siècle<sup>29</sup>. On peut ainsi citer le mémoire original de Jean-Louis Faure dans une communication faite à l'Association française de chirurgie de 1902 et publiée dans les *Annales des maladies de l'oreille et du larynx* de mars 1903<sup>30</sup> : « *Je ne veux pas discuter ici des indications de l'extirpation des tumeurs malignes de l'arrière-gorge, amygdales, pharynx, base de langue, voile du palais. Je comprends que l'on refuse systématiquement de les opérer ; mais je n'ai pas encore le courage de m'en abstenir et lorsque j'ai quelques espoirs de pouvoir faire une extirpation complète je préfère tenter la fortune* ». Les progrès des techniques chirurgicales ont par la suite permis d'améliorer les résultats carcinologiques avec une morbi-mortalité opératoire acceptable. La radiothérapie externe a quant à elle pris une place de plus en plus importante dans le traitement des cancers des VADS. La stratégie de préservation d'organe appliquée au début des années 1990 aux les cancers du larynx a été progressivement transposée aux CEO sans qu'aucune étude randomisée n'ait comparée les stratégies chirurgicales et non chirurgicales dans cette localisation anatomique<sup>31</sup>. A ce jour, il n'existe pas de consensus quant à la place de la chirurgie première dans la prise en charge thérapeutique initiale des CEO<sup>32</sup>.

De façon générale on peut dire que les cancers métastatiques au diagnostic sont orientés vers une stratégie thérapeutique médicale palliative associée à des soins de support adaptés. Les patients porteurs d'un CEO extirpable mais dont l'état général ne permet pas d'envisager une chirurgie d'exérèse sont traités par radiothérapie exclusive, alors que ceux porteurs d'un CEO jugé non résecable mais en bon état général reçoivent le plus souvent une radiochimiothérapie concomitante. Pour ce qui est des CEO extirpables survenant chez des patients opérables, il existe donc deux attitudes thérapeutiques possibles : une stratégie chirurgicale éventuellement suivie d'un traitement adjuvant et une stratégie non chirurgicale basée essentiellement sur la radiothérapie associée en fonction du stade tumoral à la chimiothérapie ou à une thérapie ciblée. Il n'existe toujours pas de consensus pour orienter les patients vers l'une ou l'autre de ces deux stratégies. Les tumeurs de faible stade (T1-T2, N0 voir N1) sont ainsi être traitées par un traitement unimodal : radiothérapie ou chirurgie exclusive. Un traitement adjuvant par radiothérapie (+/- traitement systémique) pourra éventuellement être proposé en cas de critères histopathologiques

défavorables au niveau de la pièce opératoire (marges d'exérèse positives, métastases ganglionnaires, adénopathie en rupture capsulaire, présence d'embolies vasculaires et d'engainements périnerveux...). Les tumeurs de stade avancé (T3-T4,  $\geq$ N1) sont traitées par un traitement multimodal : radiothérapie associée à une thérapie systémique (sels de platines ou cetuximab) pour la stratégie non chirurgicale ou chirurgie suivie de radiothérapie (+/- chimiothérapie en cas de critères histopathologiques défavorables).

Il n'existe pas actuellement de critère validé permettant d'orienter le traitement des CEO opérables vers une stratégie chirurgicale ou non chirurgicale. En particulier, il n'y a pas de recommandations thérapeutiques spécifiques en fonction du statut HPV des CEO. Néanmoins, sur la base d'études de faible niveau de preuve, ne retrouvant pas de différence significative en termes de survie entre ces deux stratégies thérapeutiques, une majorité de centres oriente les patients porteurs d'un CEO vers un traitement non chirurgical. Ces études sont principalement rétrospectives, monocentriques et américaines et ont inclus des patients pour lesquels le statut HPV de la tumeur n'était pas connu<sup>33-40</sup>. La réalité est que l'on ne peut encore rien conclure de ces études rétrospectives ayant comparé les stratégies chirurgicales et non chirurgicales dans le cadre des CEO. En effet, la plupart d'entre elles ont comparé les résultats de séries chirurgicales anciennes avec ceux de patients traités par des techniques modernes de radiothérapie (+/- chimiothérapie concomitante). Ces études ne tiennent pas compte des progrès effectués par la chirurgie et de ceux des traitements adjuvants postopératoires. De plus, les patients des séries chirurgicales et non chirurgicales ne sont pas du tout comparables en termes de stade tumoral et probablement de statut HPV. En effet, des études épidémiologiques publiées a posteriori mettent cependant en évidence une proportion importante et croissante de CEO HPV-induit dans les périodes et les zones géographiques concernées par ces études d'équivalence thérapeutique<sup>3,41-44</sup>. Pourtant, les CEO HPV-induits représentent actuellement un domaine d'intérêt majeur en matière de recherche médicale, ainsi qu'un sujet de préoccupation de l'opinion publique<sup>45</sup>.

C'est ainsi qu'est née l'idée de ce travail lors d'une réunion du Groupe de Réflexion en Oncologie Céphalique (GRROC). Face à des avis divergents autour de la prise en charge d'un CEO, il a alors été proposé de colliger l'ensemble des cas de CEO de la région afin d'analyser les pratiques et les résultats dans les différents centres. Par la suite, ce travail a été présenté et validé par le Groupe d'Étude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC), ce qui a permis d'inclure deux nouveaux centres, l'Institut Gustave Roussy et l'Institut Universitaire de Cancérologie de

Toulouse. Ce travail a également été soutenu par le comité scientifique du Centre Antoine Lacassagne qui a attribué une bourse pour assurer sa faisabilité.

Nous allons donc dans cette étude, menée au sein de plusieurs centres français, analyser les facteurs cliniques influençant la décision thérapeutique pour les CEO en tenant compte du statut p16 de la tumeur. Puis, dans une seconde partie de notre étude, nous évaluerons dans une seconde partie les résultats carcinologiques et fonctionnels des stratégies chirurgicale et non chirurgicale en fonction du statut p16.

# Partie I : Évaluation de l'impact du statut p16 et des autres facteurs cliniques sur la décision thérapeutique

## 1- Introduction

Il n'existe donc pas de consensus international concernant le choix du traitement des CEO opérables, quel que soit leur statut p16 ou HPV<sup>46,47</sup>. La stratégie thérapeutique est ainsi toujours controversé, particulièrement concernant le rôle des approches chirurgicales et non-chirurgicales<sup>46,47</sup>.

Cette décision thérapeutique doit être prise au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) comprenant des médecins de plusieurs spécialités : chirurgien, oncologue, radiothérapeute, radiologue, anatomopathologiste, anesthésiste, médecin nucléaire, onco-gériatre... Cette RCP évalue ainsi la situation clinique de chaque patient au cas par cas afin de prendre la décision la plus adaptée en fonction du terrain, de la tumeur et des souhaits du patient<sup>48,49</sup>. Cela aboutit donc à une grande variabilité dans la prise en charge thérapeutique de ces patients en fonction des équipes médicales et de leurs expertises respectives.

Le but de cette partie de l'étude était d'analyser l'impact du statut p16 de la tumeur et des autres facteurs cliniques sur la décision thérapeutique chez les patients atteints d'un CEO opérable.

## 2 - Matériel et méthodes

### Patients

Cette étude rétrospective a été validée auprès du conseil scientifique du groupe d'étude collaboratif GETTEC (Groupe d'Étude des Tumeurs de la Tête et du Cou).

Le protocole de recherche a été revu et validé par les comités d'éthique institutionnels avant le début de l'étude. Cette étude a été réalisée en accord avec la déclaration d'Helsinki.

Les critères d'inclusions des patients étaient les suivants :

- Diagnostic de CEO entre 2009 et 2014
- Statut p16 déterminé avant la RCP
- Stratégie thérapeutique déterminé par des RCP d'un des 6 centres référents du Sud de la France (Nice, Toulon, Marseille, Nîmes, Montpellier et Toulouse)
- Prise en charge curative
- Tumeur jugée résécable par la RCP

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- Antécédent de cancer de la tête et du cou
- Antécédent de radiothérapie de la tête et du cou
- Curage cervical réalisé avant la radiothérapie ou la radiochimiothérapie
- Tumeur non résécable : stade clinique T4b, N3 non-résécable
- Patient considéré comme inopérable en raison de son état général altéré
- Multiples localisations tumorales au diagnostic
- Patient métastatique au diagnostic

### **Données étudiées**

Toutes les données ont été collectées dans chaque centre par le même investigateur.

Les données médicales enregistrées étaient : sexe, date de naissance, date de diagnostic, comorbidités : score de l'*American Society of Anesthesiologists* (ASA), score de *Kaplan-Feinstein Index* (KFI), la consommation de tabac et d'alcool, le stade TNM selon la classification 2009 de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC), la sous-localisation anatomique de la tumeur (paroi pharyngée latérale, base de langue, paroi pharyngée postérieure, voile, sillon amygdalo-glosse), l'extension de la tumeur (cavité orale, larynx/hypopharynx), la stratégie thérapeutique (stratégie chirurgicale vs non-chirurgicale) et le centre de prise en charge.

Le statut p16 de la tumeur était déterminé en fonction du niveau d'expression de la protéine p16 déterminée en immunohistochimie à partir des biopsies de la tumeur fixées dans le formol et incluses en paraffine pour être testées en immunohistochimie pour la protéine p16. Comme il est recommandé, les tumeurs étaient classées p16-positives en cas de fixation forte, diffuse nucléaire et cytoplasmique sur plus de 70% des cellules tumorales. Elles étaient classées p16-négatives en cas d'absence de fixation, de fixation variable ou hétérogène.

Les patients étaient classés en deux groupes selon la stratégie thérapeutique utilisée :

- *Stratégie chirurgicale* : les patients recevaient un traitement premier par chirurgie sur la tumeur et les aires ganglionnaires, éventuellement suivi par radiothérapie externe (RTE) +/- chimiothérapie concomitante (décision de RCP en fonction notamment du stade tumoral et de l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire)
- *Stratégie non-chirurgicale* : les patients recevaient un traitement par radiothérapie éventuellement associée à un traitement systémique (chimiothérapie d'induction, chimiothérapie par sels de platine ou cetuximab concomitante à la RTE).

### *Analyses statistiques*

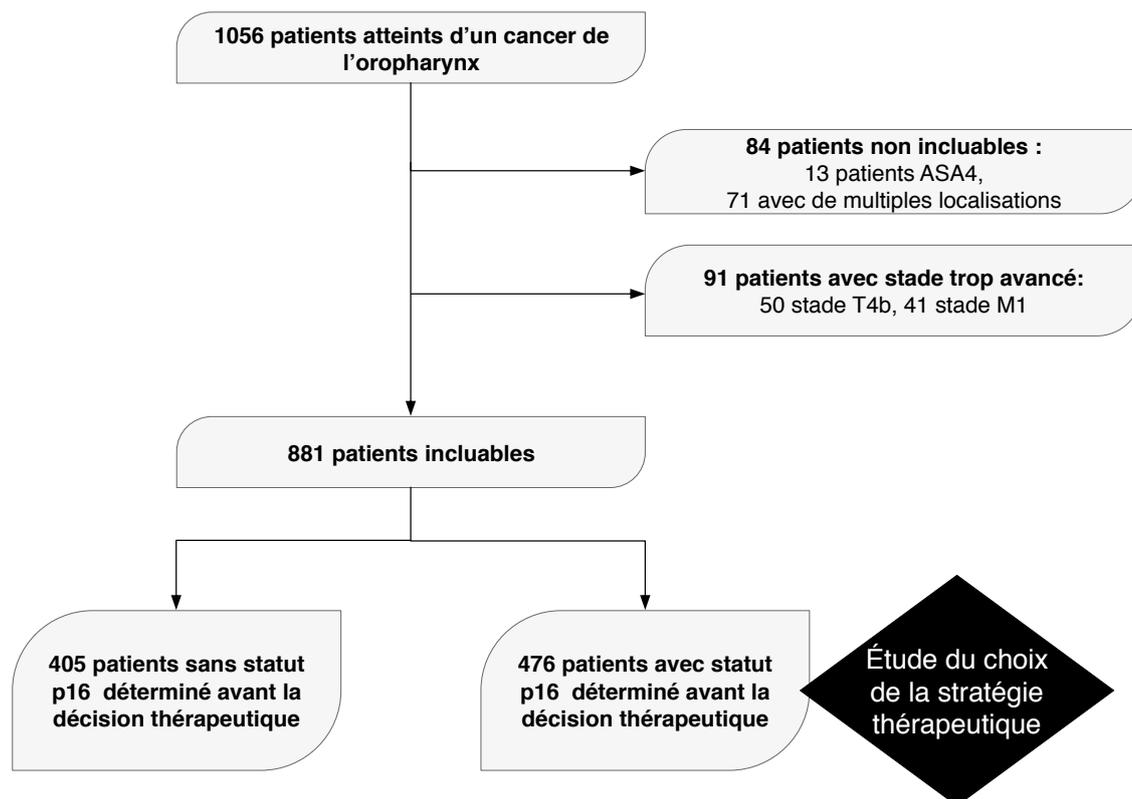
Les caractéristiques cliniques des patients ont été comparées entre les groupes p16-positif et p16-négatif. Nous avons analysé l'impact sur la décision thérapeutique (choix d'une stratégie chirurgicale vs non-chirurgicale) du statut p16 de la tumeur (statut p16 positif vs négatif) et des facteurs cliniques suivants : sexe, âge, score ASA (<3 vs. ≥3), score KFI (<2 vs. ≥2), tabagisme (<10 vs. ≥10 Paquets-Années), stade T (<3 vs. ≥3), stade N (<2a vs. ≥2a), sous-localisation anatomique (paroi pharyngée latérale, base de langue, paroi pharyngée postérieure, voile, sillon amygdalo-glosse), extension tumorale (cavité orale, larynx/hypopharynx), centre de traitement. Les analyses univariées ont été réalisées à l'aide de tests Chi<sup>2</sup>, confirmés par des tests exacts de Fisher pour les variables qualitatives (toutes sauf l'âge du patient) et utilisant le test de Student pour les variables quantitatives (âge). Toutes les variables associées à un  $p \leq 0.05$  en analyse univariée ont été incluses dans un modèle de régression logistique pour les analyses multivariées. Toutes les analyses ont été réalisées avec un risque alpha de 5% et un intervalle de confiance de 95% par l'équipe de biostatistiques du Centre Antoine Lacassagne en utilisant le logiciel R.3.0.1 sur Windows.

### 3 – Résultats

#### 1- Caractéristiques cliniques des patients

Au total, 1056 patients ont été pris en charge pour un CEO dans les différents centres participant à cette étude pendant la période étudiée. Les patients exclus sont répertoriés dans la Figure 1. 881 patients étaient incluables, dont 405 avec un statut p16 indéterminé avant la RCP.

Cette étude comporte ainsi 476 patients (354 hommes et 122 femmes, âge moyen de 61,6+/- 9,4 ans), dont 244 cas (51%) de CEO p16-positifs. Leurs principales caractéristiques cliniques sont résumées dans le Tableau 1. En comparaison avec les patients dont la tumeur était p16-négatif, les patients avec une tumeur p16-positif avaient un niveau de comorbidité inférieur (score ASA et KFI), une consommation tabagique inférieure, un stade N plus élevé, une atteinte plus fréquente de la paroi pharyngée latérale, une atteinte moins fréquente de la paroi pharyngée postérieure et du voile, ainsi qu'une extension moins fréquente au larynx ou à l'hypopharynx.



**Figure 1 :** Flowchart de la sélection des patients pour l'étude concernant les facteurs influençant le choix de la stratégie thérapeutique (ASA : American Society of Anesthesiologists)

Sur l'ensemble de la cohorte, 223 (47%) patients ont reçu un traitement chirurgical et 253 (53%) patients ont reçu un traitement non-chirurgical. Sur les 223 patients traités par chirurgie, 39 (17%) n'ont pas reçu de traitement adjuvant, 71 (32%) ont reçu une radiothérapie post-opératoire seule, 113 (51%) ont reçu en post-opératoire une radiothérapie potentialisée par chimiothérapie. Parmi les 253 patients qui ont reçu un traitement non-chirurgical, 51 (20%) ont reçu de la radiothérapie seule, 134 (53%) ont reçu une radiothérapie potentialisée (cisplatine ou cetuximab) et 68 (27%) ont reçu une chimiothérapie d'induction suivi par radiothérapie +/- potentialisée.

**Tableau 1** : Caractéristiques cliniques des patients

Caractéristiques cliniques	Tous patients N=476 (%)	P16 positif N= 244 (%)	P16 négatif N=232 (%)	Valeurs de p
<b>Sexe</b> : hommes/femmes	354 (74) / 122 (26)	178 (73) / 66 (27)	176 (76) / 56 (24)	0,53
<b>Age</b> : moyenne +/- ET	61,5 +/- 9,4	62,5 +/- 9,9	60,4 +/-8,6	0,76
<b>Score ASA</b> : <3 / ≥3	360 (76) / 116 (24)	195 (80) / 49 (20)	165 (71) / 67 (29)	0,05
<b>Score KFI</b> : <2 / ≥2	376 (79) / 100 (21)	206 (84) / 38 (16)	170 (73) / 62 (27)	0,004
<b>Consommation tabac</b> : <10 PA/≥10 PA	157 (33) / 319 (67)	128 (52) / 116 (48)	29 (13) / 203 (87)	<0,001
<b>Stade T</b> : <3 / ≥3	256 (54) / 220 (46)	132 (54) / 112 (46)	124 (53) / 108 (47)	0,96
<b>Stade N</b> : <2a / ≥2a	206 (43) / 270 (57)	88 (36) / 156 (64)	118 (51) / 114 (49)	0,001
<b>Site tumoral</b> : BDL / PPL / SAG / PPP / VL	178 (37) / 318 (67) / 192(40) / 27 (6) / 136 (29)	90 (37) / 179 (73) / 97 (40) / 5 (2) / 51 (21)	88 (38) / 139 (60) / 95 (41) / 22 (10) / 85 (37)	0,88 / 0,003 / 0,86 / <0,001 / <0,001
<b>Extension tumorale</b> : CB / HPL	40 (8) / 31 (7)	18 (7) / 8 (3)	22 (10) / 23 (10)	0,51 / 0,006

ET : écart-type ; ASA : american society of anesthesiologist ; KFI : Kaplan Feinstein Index ; PA : paquets-années ; Site tumorale BDL : base de langue ; PPL : paroi pharyngé latérale ; SAG : sillon amygdalo-glosse ; PPP : paroi pharyngé postérieure ; VL : voile ; Extension tumorale CB : cavité buccale ; HPL hypopharynx ou larynx. Valeurs de p : comparaison entre groupes p16 positifs et p16 négatifs

## **2- Facteurs influençant la décision thérapeutique dans la population générale.**

Ces facteurs sont présentés dans le tableau 2. En analyse univariée, les patients avec des tumeurs p16 positives tendaient à recevoir plus souvent un traitement non-chirurgical que les patients avec une tumeur p16-négative (55% vs 45%,  $p=0,10$ ). L'impact du statut p16 sur la décision thérapeutique n'a pas été confirmé en analyse multivariée ( $p=0,18$ ). Cependant, l'analyse multivariée a identifié 5 facteurs indépendants significatifs influençant significativement le choix de la stratégie thérapeutique : le stade T (stade  $T \geq 3$  orientant vers une stratégie non-chirurgicale ;  $p < 0,001$  ; OR=4,3, intervalle de confiance (IC) à 95% = 1,1 – 2,9), le stade N (stade  $N \geq 2a$  orientant vers un traitement non-chirurgical ;  $p=0,02$ , OR=1,8, IC95%= 1,1 – 2,9) l'envahissement du sillon amygdalo-glosse (orientant vers un traitement chirurgical ;  $p=0,002$ , OR= 0,49, IC95%= 0,30 – 0,60), l'extension vers la cavité orale (orientant vers une stratégie chirurgicale ;  $p < 0,009$  ; OR=0,25, IC95%=0,10 – 0,60) et le centre de prise en charge ( $p < 0,001$ ). Le taux de patients orientés vers une stratégie chirurgicale variait de 9 à 74% en fonction du centre de prise en charge. Lorsque le centre de prise en charge était retiré du modèle de régression logistique, le statut p16 avait une tendance à influencer la stratégie thérapeutique (tumeurs p16-positives orientés vers un traitement non-chirurgical) bien que la valeur de  $p$  n'ait pas atteint le seuil de significativité ( $p=0,07$ ).

**Tableau 2 :** Facteurs influençant la stratégie thérapeutique dans la population générale

Caractéristiques cliniques	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale	Valeurs de p AU	Valeurs de p AM
	N= 223 (%)	N= 253 (%)		
<b>Sexe</b> : hommes/femmes	167 (75) / 56 (25)	187 (74) / 66 (26)	0,89	-
<b>Age</b> : moyenne +/- ET	60,4 +/- 9,0	61,7 +/- 9,3	0,80	-
<b>Score ASA</b> : <3 / ≥3	175 (78) / 48 (22)	185 (73) / 68 (27)	0,11	-
<b>Score KFI</b> : <2 / ≥2	182 (82) / 41 (18)	194 (77) / 59 (23)	0,23	-
<b>Consommation tabac</b> : <10 PA / ≥10PA	68 (30) / 155 (70)	89 (35) / 164 (65)	0,32	-
<b>Stade T</b> : <3 / ≥3	153 (69) / 70 (31)	103 (41) / 150 (59)	<0,001	<0,001
<b>Stade N</b> : <2a / ≥2a	116 (52) / 107 (48)	90 (36) / 163 (64)	<0,001	0,002
<b>Site tumoral</b> : BDL / PPL / SAG/ PPP / VL	77 (35) / 152 (68) / 103 (46) / 12 (5) / 63 (28)	101 (40) / 166 (66) / 89 (35) / 15 (6) / 73 (29)	0,26 / 0,62 / 0,02 / 0,95 / 0,96	- / - / 0,002 / - / -
<b>Extension tumorale</b> : CB / HPL	28 (13) / 13 (6)	12 (5) / 18 (7)	0,004 / 0,70	0,009 / -
<b>Statut p16</b> : positif/négatif	105 (47) / 118 (53)	139 (55) / 114 (45)	0,10	-
<b>Centre de prise en charge</b>	-	-	<0,001	<0,001

*ET : écart-type ; ASA : american society of anesthesiologist ; KFI : Kaplan Feinstein Index ; PA : paquets-années ; Site tumorale BDL : base de langue ; PPL : paroi pharyngé latérale ; SAG : sillon amygdalo-glosse ; PPP : paroi pharyngé postérieure ; VL : voile ; Extension tumorale CB : cavité buccale ; HPL hypopharynx ou larynx. Valeurs de p : comparaison entre les groupes de stratégie chirurgicale et non chirurgicales en analyse univariée (AU) et multivariée (AM)*

### **3- Facteurs cliniques influençant le choix de la stratégie thérapeutique dans les groupes de tumeurs p16-positif et p16-négatif**

Ces facteurs sont répertoriés dans les tableaux 3 et 4. L'analyse multivariée a mis en évidence les deux mêmes facteurs influençant de manière statistiquement significative la stratégie thérapeutique dans chacun des groupes : le stade T (stade  $T \geq 3$  orientant vers une stratégie non-chirurgicale ;  $p < 0,001$  dans les deux groupes ;  $OR = 3,2$ ,  $IC95\% = 1,7-5,9$  dans le groupe p16 positif et  $OR = 3,4$ ,  $IC95\% = 1,8-6,5$  dans le groupe p16-négatif) et le centre de prise en charge ( $p < 0,001$  dans chacun des groupes). Le taux de patients orientés vers une stratégie chirurgicale variait de 10 à 69% dans le groupe p16-positif et de 6 à 78 % dans le groupe p16-négatif, en fonction des centres.

**Tableau 3** : Facteurs influençant la stratégie thérapeutique dans la population p16 positif

Caractéristiques cliniques	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale	Valeurs de p	Valeurs de p
	N= (%)	N= 139 (%)	(AU)	(AM)
<b>Sexe</b> : hommes/femmes	83 (79) / 22 (21)	95 (68) / 44 (32)	0,09	-
<b>Age</b> : moyenne +/- ET	62,6 +/- 9,1	62,5 +/- 10,6	0,95	-
<b>Score ASA</b> : <3 / ≥3	87 (83) / 18 (17)	108 (78) / 31 (22)	0,45	-
<b>Score KFI</b> : <2 / ≥2	92 (88) / 13 (12)	114 (82) / 25 (18)	0,31	-
<b>Consommation tabac</b> : <10 PA / ≥10 PA	55 (52) / 50 (48)	73 (53) / 66 (47)	0,99	--
<b>Stade T</b> : <3 / ≥3	73 (70) / 32 (30)	59 (42) / 80 (58)	<0,001	<0,001
<b>Stade N</b> : <2a / ≥2a	42 (40) / 63 (60)	46 (33) / 93 (67)	0,31	-
<b>Site tumoral</b> : BDL / PPL / SAG / PPP / VL	35 (33) / 77 (73) / 47(46) / 4(4) / 18 (17)	55 (40) / 102 (73) / 50 (36) / 1 (1) / 33 (24)	0,39 / 0,99 / 0,21 / 0,17 / 0,27	- / - / - / - / 0,23
<b>Extension tumorale</b> : CB / HPL	12 (11) / 0 (0)	6 (4) / 8 (6)	0,07 / 0,01	- / 0,23
<b>Centre de prise en charge</b>	-	-	<0,001	<0,001

ET : écart-type ; ASA : american society of anesthesiologist ; KFI : Kaplan Feinstein Index ; PA : paquets-années ; Site tumorale BDL : base de langue ; PPL : paroi pharyngé latérale ; SAG : sillon amygdalo-glosse ; PPP : paroi pharyngé postérieure ; VL : voile ; Extension tumorale CB : cavité buccale ; HPL hypopharynx ou larynx. Valeurs de p : comparaison entre les groupes de stratégie chirurgicale et non chirurgicales en analyse univariée (AU) et multivariée (AM) Tableau 4 Facteurs influençant la stratégie thérapeutique dans la population p 16 négatif

**Tableau 4 :** Facteurs influençant la stratégie thérapeutique dans la population p 16 négatif

Caractéristiques cliniques	Stratégie chirurgicale N= 118 (%)	Stratégie non chirurgicale N= 114 (%)	Valeurs de p (AU)	Valeurs de p (AM)
<b>Sexe :</b> hommes/femmes	84 (71) / 34 (29)	92 (81) / 22 (19)	0,12	-
<b>Age :</b> moyenne +/- ET	60,0 +/- 8,6	60,9 +/- 8,6	0,94	-
<b>Score ASA :</b> <3 / ≥3	90 (76) / 28 (24)	75 (66) / 39 (34)	0,12	-
<b>Score KFI :</b> <2 / ≥2	90 (76) / 28 (24)	80 (70) / 34 (30)	0,37	-
<b>Consommation tabac :</b> <10 PA/ ≥10PA	13 (11) / 105 (89)	16 (14) / 98 (86)	0,62	-
<b>Stade T :</b> <3 / ≥3	80 (68) / 38 (32)	44 (39) / 70 (61)	<0,001	<0,001
<b>Stade N :</b> <2a / ≥2a	74 (63) / 44 (37)	44 (39) / 70 (61)	<0,001	0,19
<b>Site tumoral :</b> BDL / PPL / SAG / PPP / VL	42 (36) / 75 (64) / 56 (47) / 8 (7) / 45 (38)	46 (40) / 64 (56) / 39 (34) / 14 (12) / 40 (35)	0,54 / 0,30 / 0,06 / 0,23 / 0,73	- / - / - / - / -
<b>Extension tumorale :</b> CB / HPL	28 (13) / 13 (6)	12 (5) / 18 (7)	0,06 / 0,72	- / -
<b>Centre de prise en charge</b>	-	-	<0,001	<0,001

ET : écart-type ; ASA : american society of anesthesiologist ; KFI : Kaplan Feinstein Index ; PA : paquets-années ; Site tumorale BDL : base de langue ; PPL : paroi pharyngé latérale ; SAG : sillon amygdalo-glosse ; PPP : paroi pharyngé postérieure ; VL : voile ; Extension tumorale CB : cavité buccale ; HPL hypopharynx ou larynx. Valeurs de p : comparaison entre les groupes de stratégie chirurgicale et non chirurgicales en analyse univariée (AU) et multivariée (AM)

## 4 – Discussion

Les CEO HPV-positif et HPV-négatif sont deux entités pathologiques distinctes, avec des particularités moléculaires, histologiques et cliniques différentes<sup>49,50</sup>. Les CEO HPV-induits sont plus radio- et chimio-sensibles, et sont de meilleur pronostic<sup>49,51–53</sup>. Même si plusieurs études ont évalué des stratégies de désescalade thérapeutique pour les tumeurs HPV-induites, à ce jour, les recommandations thérapeutiques pour les CEO HPV positifs et négatifs ne sont pas différentes<sup>54,55</sup>.

Le choix de la stratégie thérapeutique défini en RCP représente la pierre angulaire de la carcinologie cervico-faciale puisqu'il est essentiel d'obtenir les meilleurs résultats possibles en termes de survie, mais aussi en termes de préservation fonctionnelle et de qualité de vie<sup>56</sup>. Les guides de recommandations nationaux et internationaux basés sur l'*Evidence Based Medicine* en cancérologie cervico-faciale ne répondent pas toujours aux questions de décision thérapeutique auxquelles les praticiens doivent faire face au quotidien. Cela est particulièrement vrai pour les CEO, pour lesquels il n'existe pas de consensus sur les modalités du traitement du cancer initial, et tout particulièrement sur le choix entre une stratégie chirurgicale ou non-chirurgicale<sup>56</sup>. Chez les patients atteints d'un CEO, les critères qui doivent orienter la stratégie thérapeutique ne sont pas clairement définis, et une grande variabilité dans les pratiques cliniques a été observée entre les différents centres.

Dans notre étude, les principales différences cliniques observées entre les groupes de patients p16-positif et p16-négatif sont en concordance avec les données de la littérature. Ainsi, les tumeurs p16-positives étaient associées à un plus faible niveau de comorbidités, à une consommation moyenne de tabac moindre et un stade N en moyenne plus important que les tumeurs p16-négatives<sup>22,57</sup>. Nous avons observé également la distribution classique des tumeurs sur les différentes sous-localisations, avec des tumeurs p16-positives touchant plus fréquemment l'amygdale palatine<sup>22,57</sup>.

Dans cette étude, nous n'avons pas retrouvé d'impact sur la décision thérapeutique de plusieurs facteurs démographiques ou relatifs à l'état de santé général des patients comme le sexe, le score ASA, le score KFI ou la consommation de tabac. En pratique clinique, les patients considérés comme inopérables en raison de leur âge avancé ou de leur mauvais état général sont donc prioritairement orientés vers une stratégie non-chirurgicale, et ne reçoivent le plus souvent qu'une radiothérapie seule. Dans notre étude nous avons décidé d'exclure ces patients non éligibles à la chirurgie pour lesquels la question du choix thérapeutique ne se posait pas.

C'est donc probablement la raison pour laquelle l'âge et les comorbidités n'ont pas semblé influencer la décision thérapeutique.

Dans notre série, il y avait une tendance à orienter les patients avec un statut p16 positif vers une stratégie non-chirurgicale. En effet, le taux de patients avec une tumeur p16-positif était respectivement de 47% et 55% dans les groupes traitement chirurgical et traitement non-chirurgical. Cette différence n'était cependant pas statistiquement significative. A ce jour, le statut p16 de la tumeur est considéré comme le facteur pronostique le plus important dans les CEO<sup>58,59</sup>. De plus, les tumeurs HPV positives sont connues pour être plus radio- et chimio-sensibles que celles CEO HPV-négatives<sup>57,60</sup>. Dans ce sens, les bénéfices potentiels d'un traitement chirurgical apparaissent moins importants pour les patients avec des tumeurs HPV-positives que pour ceux avec des tumeurs HPV-négatives. Cependant, à ce jour, le statut HPV, quel que soit sa méthode de détection, n'est pas considéré comme un facteur prédictif de réponse à une stratégie thérapeutique. Ainsi, Bonner et al. ont récemment ré-analysé les données de deux études prospectives randomisées sur des patients traités par thérapie ciblée (cetuximab) pour un cancer des VADS soit localement avancé (IMCL-9815 trial) soit récidivant et/ou métastatique (étude EXTREME) de la tête et du cou<sup>61</sup>. Ils n'ont pu mettre en évidence aucune interaction entre le statut p16 ou HPV des tumeurs et les effets des différents traitements. L'ajout du cetuximab apportait un bénéfice quel que soit le statut HPV de la tumeur. De la même manière, dans une autre revue récente de la littérature sur l'intérêt du statut HPV dans la décision thérapeutique, Vermorken suggérait que, bien que le statut HPV (et l'expression de p16) ait une valeur pronostique, à la fois pour les patients avec un cancer localement avancé et pour ceux avec un cancer récidivant et/ou métastatique, il n'y avait que très peu d'information sur sa valeur prédictive<sup>62</sup>. Il concluait ainsi que le résultat des tests de recherche d'HPV ne devraient pas modifier la stratégie thérapeutique en dehors d'essais cliniques<sup>62</sup>.

Dans cette étude, nous avons mis en évidence que le stade tumoral était un des principaux facteurs influençant la décision thérapeutique. Contrairement au stade N, qui était influençait significativement la stratégie thérapeutique uniquement dans la population générale, le stade T était un facteur prédictif indépendant de la décision thérapeutique à la fois dans la population générale, mais aussi dans les populations p16-positive et p16-négative. En effet, le taux de patients recevant un traitement chirurgical premier était inférieur pour les tumeurs localement avancées (T $\geq$ 3) que pour les tumeurs de stade précoce (31% vs 69%). Un résultat similaire a été rapporté par Cracchiolo et al. qui, dans une étude sur 8768 patients avec des CEO de stade précoce traités aux USA entre 2004 et 2013, ont montré que 68% des patients avaient

reçu un traitement chirurgical premier<sup>63</sup>. De plus, ces auteurs ont montré que cette proportion avait augmenté de 56% à 82% entre 2004 et 2013. Cette évolution pouvait être expliquée par un abord plus facile de ces tumeurs grâce au développement, pendant cette période, de la chirurgie robotique trans-orale des CEO<sup>63,64</sup>. Le but de cette partie de l'étude n'était pas d'évaluer les voies d'abord chirurgicales des CEO. Cependant, on peut supposer que les RCP recommandaient généralement un traitement chirurgical premier pour les patients atteints d'un CEO de stade précoce du fait du faible taux de morbidité chirurgicale et de la possibilité d'éviter les effets secondaires tardifs de la radiothérapie<sup>64,65</sup>.

Parallèlement au stade T, la sous localisation anatomique de la tumeur et ses extensions avaient aussi un impact significatif sur le choix de la stratégie thérapeutique dans notre étude. De manière intéressante, nous avons trouvé que l'invasion du sillon amygdalo-glosse et l'extension de la tumeur à la cavité orale étaient deux facteurs prédictifs indépendants de recours à une stratégie chirurgicale. Bien qu'il existe un large consensus international pour traiter chirurgicalement les CEO envahissant la cavité orale, l'impact de l'atteinte du sillon amygdalo-glosse sur le choix de la stratégie thérapeutique n'avait jusqu'alors pas été clairement établi. Malgré ce manque de données publiées, il est largement accepté par la majorité des équipes de carcinologie cervico-faciale françaises que l'atteinte du sillon amygdalo-glosse est associée à un taux d'échec plus important des traitements non chirurgicaux<sup>65</sup>.

Notre étude a mis en évidence que le centre de traitement était l'un des facteurs les plus importants qui influençait la décision thérapeutique, à la fois dans la population globale mais aussi dans les populations p16-négative et p16-positif. En effet, nous avons trouvé une disparité considérable dans le taux de recours à une stratégie chirurgicale entre les différents centres (entre 9 et 74%). Nous ne pensons pas que les variations ethniques, démographiques ou socio-économiques entre les patients de ces différents centres du Sud de la France soient susceptibles d'expliquer de telles différences, mais plutôt qu'elles reflètent les variations d'un centre à l'autre dans le choix de leurs stratégies thérapeutiques en pratique clinique. A notre connaissance, il s'agit de la première étude rapportant une telle disparité géographique dans la prise en charge des CEO entre différents centres.

Dans les deux dernières décennies, la prise en charge des CEO a considérablement évolué, de la chirurgie ouverte vers la radiothérapie. Plus récemment, les avancées réalisées dans les techniques chirurgicales comme la reconstruction par lambeau libre micro-anastomosé et la chirurgie transorale robot-assistée, tout comme le développement de la radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT), ont une fois encore modifié l'équilibre entre les deux stratégies<sup>65</sup>. De plus, des données publiées récemment recommandent de reconsidérer le rôle

de la chirurgie première chez les patients porteurs de CEO, même localement avancé. Kamran et al., par exemple, dans une étude portant sur 22 676 patients avec des CEO localement avancés traités entre 2004 et 2013, ont démontré que la chirurgie suivie de radiothérapie +/- chimiothérapie était associée à une meilleure survie globale comparé au traitement basé sur la radiothérapie, même en les stratifiant sur le statut HPV<sup>66</sup>.

Notre étude présente plusieurs limites et biais, particulièrement par sa nature rétrospective. Comme nous l'avons mentionné plus haut, l'expression de la protéine p16 n'est qu'un marqueur indirect et une technique non spécifique pour évaluer le statut HPV des CEO. Cependant, l'expression de p16 est souvent le seul indicateur du caractère HPV induit des tumeurs utilisable dans les études rétrospectives et en pratique clinique. Le nombre de patients inclus dans cette étude sur une durée de 5 ans reflète le volume modéré de patients traités dans les centres participants. Cependant, ce nombre est approprié avec les objectifs de notre étude. Les forces de notre étude comprennent le caractère multicentrique, le statut p16 déterminé pour chacun des patients et l'évaluation de possibles facteurs confondants dans le choix de la stratégie thérapeutique grâce à l'utilisation d'un modèle multivarié de régression logistique.

## **5 – Conclusion**

Dans cette partie de l'étude, nous avons mis en évidence une tendance non-significative à orienter les patients atteints d'un CEO p16-postif vers un traitement non chirurgical. Nous avons montré que le stade, la localisation anatomique précise et les extensions de la tumeur sont les principaux déterminants du choix de la stratégie thérapeutique. Les patients avec un CEO de stade précoce étaient d'avantage dirigés vers une prise en charge chirurgicale première que ceux atteints d'un CEO de stade localement avancé. A côté des caractéristiques cliniques de la tumeur, le centre de prise en charge était le facteur ayant le plus d'impact sur la décision thérapeutique, avec des variations considérables entre les différents centres.

Nous allons donc étudier dans la deuxième partie de ce travail si l'utilisation de l'une ou l'autre de ces stratégies thérapeutiques (chirurgicale vs. non chirurgicale) avait un impact sur la survie des patients en fonction du statut p16 de la tumeur.

## **Partie II : Évaluation de l'impact de la stratégie thérapeutique sur les résultats carcinologiques et fonctionnels**

### **1- Introduction**

Comme nous l'avons vu précédemment, il n'existe pas à ce jour d'étude de haut niveau de preuve ayant comparé les stratégies chirurgicales et non-chirurgicales dans la prise en charge des CEO. La seule étude ayant tenté de comparer ces stratégies de manière prospective a dû être close de manière prématurée par manque d'inclusion, conduisant à l'absence de résultats significatifs<sup>67</sup>. La plupart des études sur le sujet correspondent ainsi à la comparaison rétrospectives de séries chirurgicales et non-chirurgicales ne montrant pas de différence significative en termes de survies<sup>27</sup>. Certaines études ont cependant rapporté un résultat fonctionnel supérieur pour les patients traités par radiothérapie +/- chimiothérapie<sup>68,69</sup>. Un des principaux biais de ces études est qu'elles comparent les résultats de séries chirurgicales anciennes avec ceux de techniques modernes d'irradiation. Elles ne prennent donc pas en compte les avancées accomplies sur le plan chirurgical (voies d'abord moins invasives, chirurgie robotique, reconstruction par lambeaux libres...) ainsi que les progrès des traitements postopératoires (RTE conformationnelle avec modulation d'intensité, chimiothérapie concomitante...). De plus, dans la plupart de ces études, le statut HPV des CEO n'était pas connu alors qu'il est probable que le taux de tumeurs HPV-positives ne soit pas comparable dans les groupes chirurgicaux et non-chirurgicaux<sup>70</sup>. Les CEO HPV induits et non HPV-induits sont pourtant deux entités qui diffèrent en de nombreux points, tant moléculaires, épidémiologiques, cliniques que pronostiques<sup>71</sup>.

L'objectif de cette deuxième partie de notre étude était donc d'évaluer, dans une large cohorte multicentrique, l'impact du choix de la stratégie thérapeutique et des autres facteurs cliniques sur les résultats carcinologiques et fonctionnels des patients en tenant compte du statut p16 de la tumeur.

## 2 - Matériel et méthodes

### Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique réalisée dans sept centres de référence dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes des VADS :

- Centre Antoine Lacassagne, Institut Universitaire de la Face et du Cou, Nice
- Hôpital Sainte Musse, Toulon
- Hôpital de la Conception, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
- Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes
- Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier
- Centre Hospitalier Universitaire et Institut Universitaire de Cancérologie de Toulouse
- Institut Gustave Roussy, Villejuif

Cette étude a été validée auprès du conseil scientifique du groupe d'étude collaboratif GETTEC (Groupe d'Étude des Tumeurs de la Tête et du Cou).

Le protocole de recherche a été revu et validé par les comités d'éthique institutionnels avant le début de l'étude. Cette étude a été réalisée en accord avec la déclaration d'Helsinki.

Les critères d'inclusions des patients étaient les suivants :

- Diagnostic de CEO entre 2009 et 2014
- Statut p16 déterminé
- Stratégie thérapeutique déterminée par des RCP d'un des sept centres participants
- Prise en charge curative
- Tumeur jugée résécable par la RCP

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- Antécédent de cancer de la tête et du cou
- Antécédent de radiothérapie de la tête et du cou
- Curage cervical réalisé avant la radiothérapie ou la radiochimiothérapie
- Tumeur non résecable : stade clinique T4b, N3 non-résécable
- Multiples localisations tumorales au diagnostic
- Patient métastatique au diagnostic
- Patient considéré comme inopérable en raison de son état général altéré
- Délai de suivi inférieur à 3 mois après diagnostic

### Données étudiées

Toutes les données ont été collectées dans chaque centre par le même investigateur du mois de janvier 2016 au mois de janvier 2018.

Les données médicales enregistrées étaient : sexe, date de naissance, date de diagnostic, comorbidités : score de l'*American Society of Anesthesiologists* (ASA), score de *Kaplan-Feinstein Index* (KFI), consommation de tabac et d'alcool, stade TNM selon la septième classification 2009 de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC), sous-localisation anatomique de la tumeur (paroi pharyngée latérale, base de langue, paroi pharyngée postérieure, voile, sillon amygdalo-glosse), extension de la tumeur (cavité orale, larynx/hypopharynx), stratégie thérapeutique (stratégie chirurgicale vs non-chirurgicale), centre de prise en charge, pour les patients ayant été traités par chirurgie : réalisation d'une radiothérapie ou radiochimiothérapie post-opératoire. Pour les patients pour lesquels les données étaient évaluables (patients vivants avec données disponibles en l'absence de survenue d'événement altérant la pertinence du résultat, comme une récurrence locale ou locorégionale), les résultats fonctionnels étaient relevés un an (+/-3 mois) après la fin du traitement: niveau de dysphagie (score DOSS : dysphagia outcomes and severity scale– cf annexe), port d'une sonde d'alimentation, port d'une trachéotomie, présence d'une xérostomie.

Dans le suivi, la date d'une éventuelle récurrence ainsi que son type (locale, locorégionale, métastatique) étaient relevés. La date des dernières nouvelles correspondait soit à la survenue du décès, soit à la date de dernière consultation. Le statut de la maladie (rémission ou récurrence) était reporté pour les patients vivants aux dernières nouvelles. Pour les patients décédés, le lien du décès avec la maladie cancéreuse initiale était précisé.

Le statut p16 était déterminé en fonction du niveau d'expression de la protéine p16 en immunohistochimie à partir soit sur des biopsies initiales, soit de la pièce d'exérèse en cas de chirurgie. Les tissus étaient fixés dans le formol avant d'être inclus en paraffine. Comme il est recommandé, les tumeurs étaient classées p16-positives en cas de fixation forte, diffuse nucléaire et cytoplasmique sur plus de 70% des cellules tumorales. Elles étaient classées p16-négatives en cas d'absence de fixation, de fixation variable ou hétérogène. Pour les patients pour lesquels le statut p16 n'avait pas encore été établi, l'étude immunohistochimique était réalisée a posteriori spécifiquement pour cette étude.

Les patients étaient classés en deux groupes selon la stratégie thérapeutique utilisée :

- *Stratégie chirurgicale* : les patients recevaient un traitement premier par chirurgie sur la tumeur et les aires ganglionnaires, éventuellement suivie d'une RTE +/- chimiothérapie si concomitante (décision de RCP en fonction notamment du stade tumoral et de l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire)
- *Stratégie non-chirurgicale* : les patients recevaient un traitement par radiothérapie éventuellement associé à un traitement systémique (chimiothérapie d'induction, chimiothérapie par sels de platine ou thérapie ciblée concomitante à la RTE).

### *Analyses statistiques*

Les caractéristiques cliniques des patients ont été comparées entre les groupes p16-positif et p16-négatif en analyse univariée à l'aide de tests du Chi-2, confirmés par des tests exacts de Fisher pour les variables qualitatives et de tests de Student pour les variables quantitatives. Pour l'ensemble des patients et pour chacun des deux sous-groupes (population p16+ et p16-), nous avons comparé les caractéristiques cliniques des patients traités selon une stratégie chirurgicale ou non chirurgicale en analyse univariée (test Chi-2, confirmé par des tests exacts de Fisher pour les variables qualitatives et de tests Student pour les variables quantitatives).

Nous avons ensuite analysé l'impact sur les résultats carcinologiques (survies globale, spécifique et sans récurrence à 3 ans et à 5 ans) de la stratégie thérapeutique utilisée (chirurgicale vs. non-chirurgicale) et des facteurs suivants : sexe, âge, score ASA (<3 vs. ≥3), score KFI (<2 vs. ≥2), le tabagisme (<10 vs. ≥10 Paquets-Années), la consommation d'alcool (oui vs non),

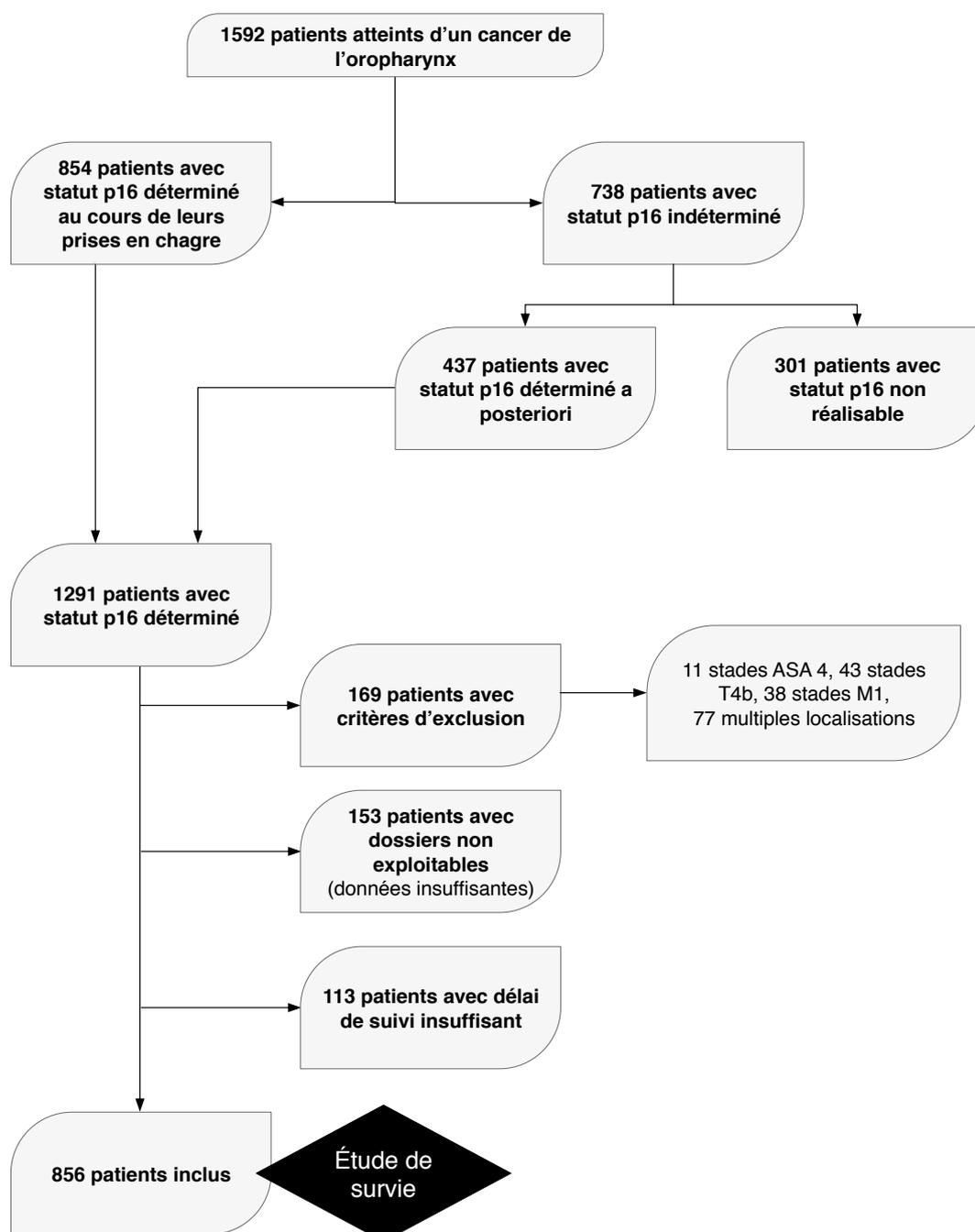
stade T (<3 vs. ≥3), stade N (<2a vs. ≥2a), sous-localisation anatomique (paroi pharyngée latérale, base de langue, paroi pharyngée postérieure, voile, sillon amygdalo-glosse), extension tumorale (cavité orale, larynx/hypopharynx). Les analyses univariées ont été réalisées à l'aide de tests du logrank. Toutes les variables associées à un  $p \leq 0,05$  en analyse univariée ont été incluses dans un modèle de Cox pour les analyses multivariées.

Toutes les analyses étaient réalisées avec un risque alpha de 5% ou un intervalle de confiance de 95% par l'équipe de biostatistiques du Centre Antoine Lacassagne à l'aide du logiciel R.3.0.1 sur Windows.

### 3 – Résultats

#### 1 : Description de la population

Au total, 1592 patients ont été pris en charge pour un CEO dans les différents centres participant à cette étude pendant la période étudiée. La répartition des patients selon leur statut p16 défini lors de leur prise en charge ou à posteriori, ainsi que les critères d'exclusions sont répertoriés dans la figure 2.



**Figure 2** : Flowchart de la sélection des patients concernant l'étude sur la survie des CEO

Cette étude comporte 856 patients (636 hommes et 220 femmes, âge moyen de 60,9 +/- 9,4 ans), dont 382 cas (44,6 %) de CEO p16-positifs. Leurs principales caractéristiques cliniques sont résumées dans le Tableau 5. En comparaison avec les patients dont la tumeur était p16-négative, les patients avec une tumeur p16-positif avaient moins de comorbidité, une intoxication alcool-tabagique moindre, un stade T moins élevé et un stade N plus élevé. Les CEO p16 positifs atteignaient plus fréquemment la paroi pharyngée latérale, et de manière moins fréquente la paroi pharyngée postérieure et le voile. Ils avaient également une extension moins fréquente au pharyngo-larynx.

Sur l'ensemble des patients, 340 (39,7%) ont reçu un traitement chirurgical et 516 (60,3%) ont reçu un traitement non-chirurgical. Sur les 340 patients traités par chirurgie, 53 (15,6 %) n'ont pas reçu de traitement adjuvant, 110 (32,4 %) ont reçu une radiothérapie post-opératoire seule et 177 (52,1 %) ont reçu une radiochimiothérapie post-opératoire. Sur les 516 patients qui ont reçu un traitement non-chirurgical, 89 (17,2 %) ont reçu de la radiothérapie seule, 427 (82,8 %) ont reçu une radiothérapie potentialisée (dont 317 par sels de platine, 110 par cetuximab) et 117 (22,7 %) ont reçu une chimiothérapie d'induction suivi par radiochimiothérapie.

Les caractéristiques cliniques des patients en fonction de la stratégie thérapeutique utilisée sont répertoriées dans le tableau 6.

**Tableau 5 :** Caractéristiques cliniques des patients dans la population globale et en fonction du statut p16

Caractéristiques cliniques	Tous patients N= 856 (%)	P16 positif N= 382 (%)	P16 négatif N= 474(%)	Analyse univariée Valeurs de p
<b>Sexe</b> : hommes/femmes	636 (74) / 220 (26)	280 (73) / 102 (27)	356 (75) / 118 (25)	NS
<b>Age</b> : moyenne +/- ET	60,9 +/- 9,4	61,6 +/- 9,9	60,3 +/- 9,0	NS
<b>Score ASA</b> : <3 / ≥3	682 (80) / 174 (20)	328 (86) / 54 (14)	354 (75) / 120 (25)	<0,0001
<b>Score KFI</b> : <2 / ≥2	673 (79) / 178 (21)	319 (84) / 59 (15)	354 (75) / 119 (25)	<0,001
<b>Consommation tabac</b> : <10PA / >10 PA	248(29) / 608 (71)	198 (52) / 184 (48)	50 (11) / 424 (89)	<0,0001
<b>Consommation alcool</b> : oui/non	435 (51) / 416 (49)	95 (25) / 283 (74)	340 (72) / 133 (28)	<0,0001
<b>Stade T</b> : <3 / ≥3	416 (49) / 440 (51)	214 (56) / 168 (44)	202 (43) / 272 (57)	<0,001
<b>Stade N</b> : <2a / ≥2a	364 (43) / 492 (57)	132 (35) / 250 (65)	232 (49) / 242 (51)	<0,0001
<b>Site tumoral</b> : BDL/ PPL/ SAG / PPP / VL	340 (40) / 530 (62) / 282 (33) / 36 (4) / 202 (24)	143 (37) / 271 (71) / 118 (31) / 6 (2) / 63 (17)	197 (42) / 259 (55) / 164 (35) / 30 (6) / 139 (29)	NS/<0,0001 /NS/0,001/<0,0001
<b>Extension tumorale</b> : CB / HPL	57 (7) / 51 (6)	20 (5) / 5 (1)	37 (8) / 46 (10)	NS / <0,001

ET : écart-type ; ASA : american society of anesthesiologist ; KFI : Kaplan Feinstein Index ; PA : paquets-années ; Site tumorale BDL : base de langue ; PPL : paroi pharyngé latérale ; SAG : sillon amygdalo-glosse ; PPP : paroi pharyngé postérieure ; VL : voile ; Extension tumorale CB : cavité buccale ; HPL hypopharynx ou larynx ; NS : non significatif. Valeurs de p : comparaison entre groupes p16 positifs et p16 négatifs

**Tableau 6 :** Caractéristiques cliniques des patients en fonction de la stratégie thérapeutique utilisée

Caractéristiques cliniques	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale	Valeurs de p AU
	N= 340 (%)	N= 516 (%)	
<b>Sexe</b> : Hommes/femmes	256 (75) / 84 (25)	380 (74) / 136 (26)	NS
<b>Age</b> : moyenne +/- ET	60,3 +/- 8,7	61,2 +/- 9,8	NS
<b>Score ASA</b> : <3 / ≥3	282 (83) / 58 (17)	400 (77) / 116 (23)	0,07
<b>Score KFI</b> : <2 / ≥2	281 (83) / 59 (17)	392 (76) / 119 (23)	0,05
<b>Consommation tabac</b> : <10PA / ≥10 PA	89 (26) / 251 (74)	159 (31) / 357 (69)	NS
<b>Consommation alcool</b> : oui / non	158 (47) / 182 (53)	258 (50) / 253 (49)	NS
<b>Stade T</b> : <3 / ≥3	209 (62) / 131 (38)	207 (40) / 309 (60)	<0,0001
<b>Stade N</b> : <2a / ≥2a	175 (51) / 165 (49)	189 (37) / 327 (63)	0,02
<b>Stade TN</b> : I-II / III-IV	76 (22) / 264 (78)	71 (14) / 445 (86)	0,002
<b>Site tumoral</b> : BDL / PPL / SAG/ PPP / VL	123 (36) / 209 (62) / 139 (41) / 14 (4) / 82 (24)	217 (42) / 321 (62) / 143 (28) / 21 (4) / 120 (23)	NS / NS / <0,0001 / NS / NS
<b>Extension tumorale</b> : CB / HPL	37 (11) / 7 (2)	20 (4) / 44 (8)	<0,001 / 0,04
<b>Statut p16</b> : positif / négatif	144 (42) / 196 (58)	238 (46) / 278 (54)	NS
<b>RTE adjuvante</b> : oui / non	287 (84) / 53 (16)	-	-
<b>CT adjuvante</b> : oui / non	177 (52) / 163 (48)	427 (83) / 89 (17)	-

*ET : écart-type ; ASA : american society of anesthesiologist ; KFI : Kaplan Feinstein Index ; PA : paquets-années ; Site tumorale BDL : base de langue ; PPL : paroi pharyngé latérale ; SAG : sillon amygdalo-glosse ; PPP : paroi pharyngé postérieure ; VL : voile ; Extension tumorale CB : cavité buccale ; HPL hypopharynx ou larynx ; RTE : radiothérapie externe ; CT : chimiothérapie ; NS : non significatif. Valeurs de p : comparaison entre les groupes de stratégie chirurgicale et non chirurgicales en analyse univariée (AU)*

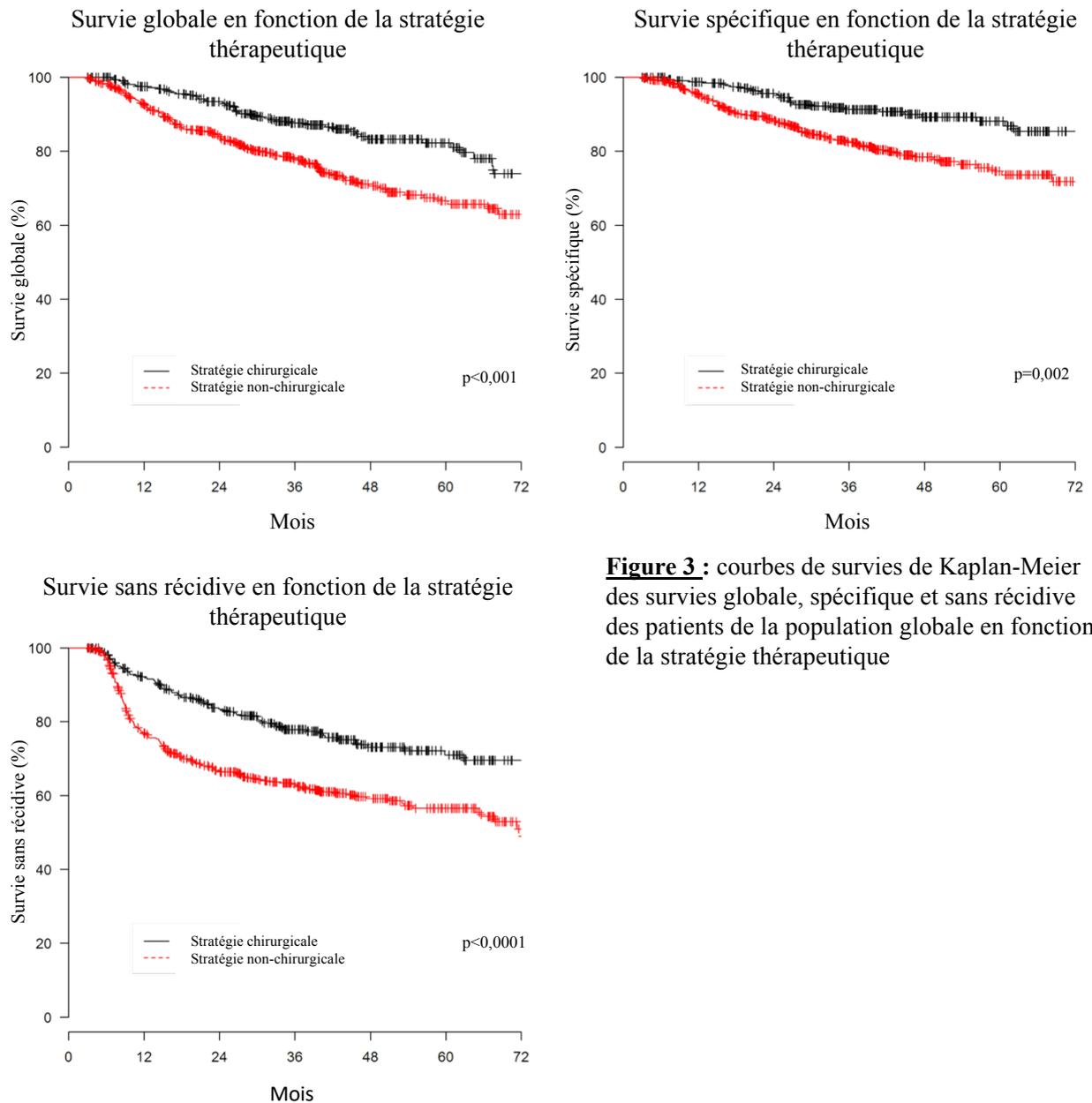
## 2 : Résultats carcinologiques

### a) Population globale

#### 1- Tous stades

Le suivi médian des patients était de 42,4 mois.

Les survies globale, spécifique et sans récurrence à 3 ans et à 5 ans de l'ensemble des patients selon la stratégie thérapeutique utilisée sont illustrées dans la figure 3 et résumées dans le tableau 7. Les facteurs pronostiques des résultats carcinologiques dans la population globale en analyses uni et multivariées sont présentés dans le tableau 8. On remarque qu'un statut p16 positif et qu'une stratégie thérapeutique chirurgicale étaient associés de manière statistiquement significative à des survies globale, spécifique et sans récurrence plus favorables (facteurs pronostiques indépendants).



**Figure 3 :** courbes de survies de Kaplan-Meier des survies globale, spécifique et sans récurrence des patients de la population globale en fonction de la stratégie thérapeutique

**Tableau 7 :** Survies globale, spécifique et sans récurrence des patients de la population globale

Résultats Carcinologiques (%)	Résultat à 3 ans			Résultat à 5 ans		
	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale
<b>Survie globale</b>	81,9	87,6	77,9	73,0	82,2	62,9
<b>Survie spécifique</b>	86,0	91,3	82,3	80,3	88,1	74,6
<b>Survie sans récurrence</b>	68,9	77,9	62,7	62,4	71,0	56,6

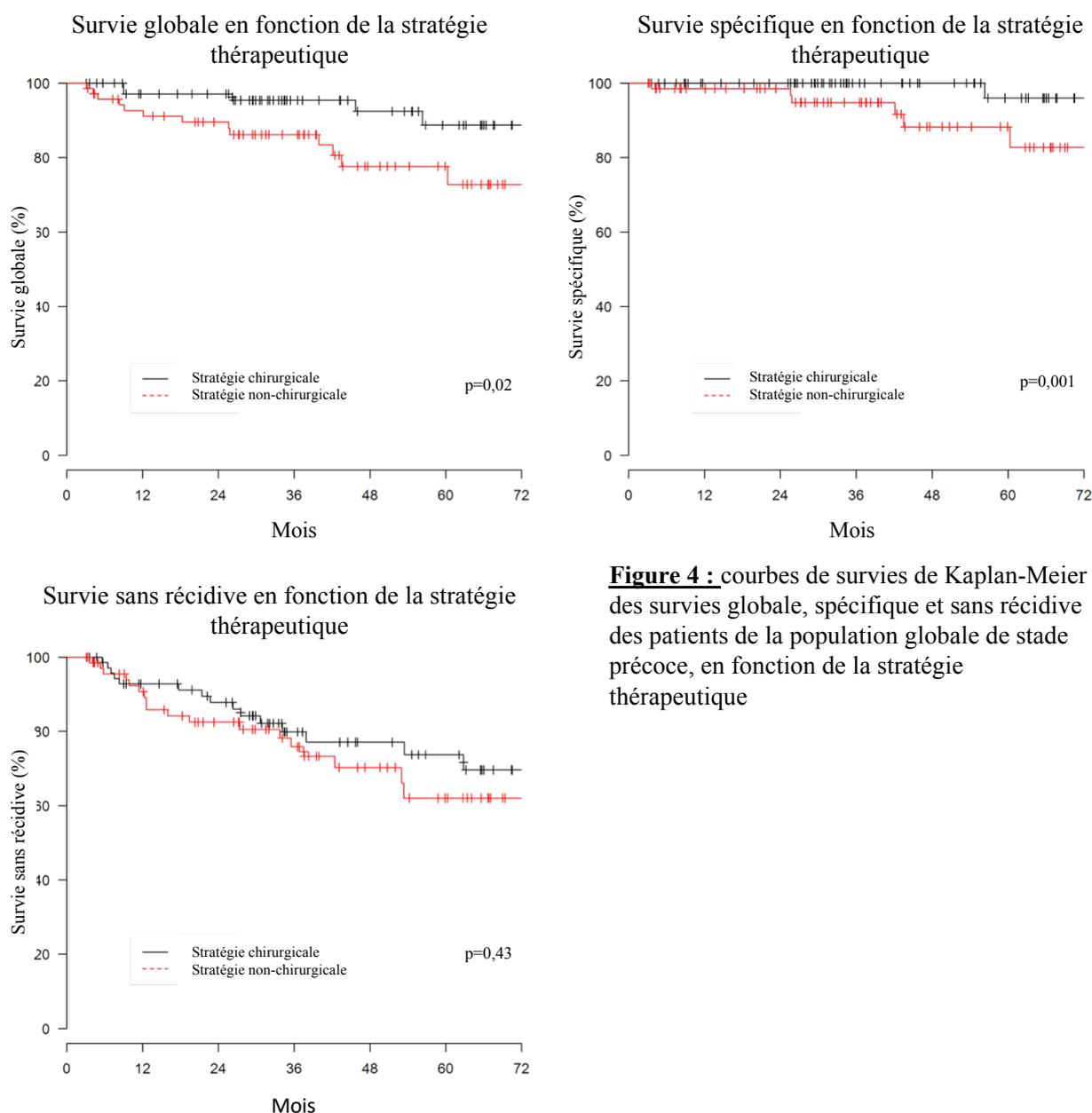
**Tableau 8 :** Facteurs pronostiques des patients de la population globale

Paramètres	Survie globale		Survie Spécifique		Survie sans récurrence	
	AU	AM	AU	AM	AU	AM
<b>Score ASA : 1/2 vs 3</b>	<0,0001	0,001	0,02	NS	0,007	NS
<b>Score KFI : 0/1 vs 2/3</b>	0,002	NS	NS	NS	0,01	NS
<b>Tabac : &lt;10PA/ &gt;10PA</b>	<0,0001	NS	<0,001	NS	<0,001	NS
<b>Alcool : oui / non</b>	<0,0001	0,001	<0,0001	0,04	<0,0001	<0,0001
<b>Stade T : 1/2 vs 3/4</b>	<0,001	NS	<0,0001	0,02	<0,001	NS
<b>Stade N : N0/N1 vs N2/N3</b>	0,004	<0,001	0,001	0,002	<0,001	NS
<b>Localisation : BDL / PPL / SAG / PPP / VL</b>	NS/NS/NS	NS/NS/NS	NS/NS/NS	NS/NS/NS	NS/NS/NS	NS/NS/NS
<b>Extension CB / HPL</b>	NS/NS	NS/NS	NS/NS	NS/NS	NS/NS	NS/NS
<b>Stratégie thérapeutique</b>	NS/0,03	NS/NS	NS/NS	NS/NS	NS/0,003	NS/NS
<b>Statut p16 : positif vs négatif</b>	<0,0001	<0,001	<0,0001	0,002	<0,0001	<0,0001
	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001

ASA : american society of anesthesiologist; KFI: Kaplan Feinsein Index; BDL : base de langue ; PPL : paroi pharyngé latérale ; SAG : sillon amygdalo-glosse ; PPP : paroi pharyngé postérieure ; VL : voile ; Extension tumorale CB : cavité buccale ; HPL hypopharynx ou larynx ; NS : non significatif . Valeurs de p en analyses uni (AU) et multivarié(AM) pour chacun des facteurs

## 2 – Stades précoces

Les survies globale, spécifique et sans récurrence à 3 ans et à 5 ans des patients avec un stade tumoral précoce (I-II) selon la stratégie thérapeutique utilisée sont illustrées dans la figure 4 et résumées dans le tableau 9. Les facteurs pronostiques des résultats carcinologiques dans la population globale en analyses uni et multivariées sont présentés dans le tableau 10. On remarque qu'une stratégie thérapeutique chirurgicale était associée de manière statistiquement significative à des survies globale et spécifiques plus favorables (mais pas à la survie sans récurrence) tandis qu'un statut p16 positif était associé de manière statistiquement significative à une survie sans récurrence plus favorable (mais pas aux survies globale et spécifique).



**Figure 4 :** courbes de survies de Kaplan-Meier des survies globale, spécifique et sans récurrence des patients de la population globale de stade précoce, en fonction de la stratégie thérapeutique

**Tableau 9** : Survies globale, spécifique et sans récurrence des patients de stade tumoral précoce de la population globale

Résultats Carcinologiques (%)	Résultats à 3 ans			Résultats à 5 ans		
	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale
<b>Survie globale</b>	90,9	95,4	86,2	83,7	88,7	77,6
<b>Survie spécifique</b>	97,5	100	94,8	92,2	96,0	88,2
<b>Survie sans récurrence</b>	77,8	79,9	75,9	68,1	73,8	62,0

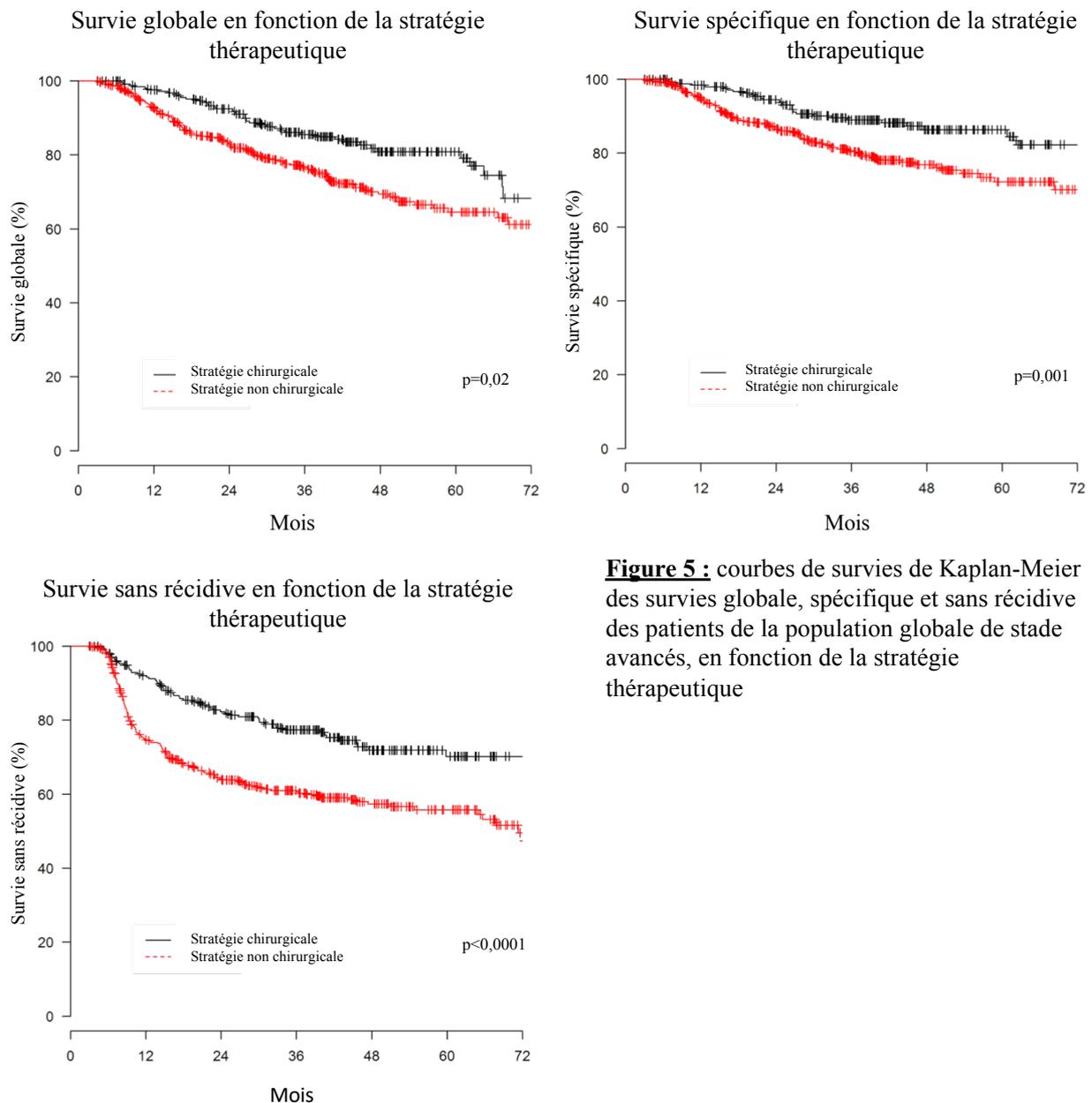
**Tableau 10** : Facteurs pronostiques des patients des patients de stade tumoral précoce de la population globale

Paramètres	Survie globale		Survie Spécifique		Survie sans récurrence	
	AU	AM	AU	AM	AU	AM
<b>Score ASA : 1/2 vs 3</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Score KFI : 0/1 vs 2/3</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Tabac : &lt;10PA / &gt;10PA</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Alcool : oui / non</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Stade T : 1 vs 2</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Localisation : BDL / PPL / SAG / PPP / VL</b>	NS/0,02/NS	NS/0,05/NS	NS/NS/NS	NS/NS/NS	NS/0,04/NS	NS/NS/NS
<b>Extension CB / HPL</b>	NS/NS	NS/NS	NS/NS	NS/NS	NS/NS	NS/NS
<b>Stratégie thérapeutique</b>	0,03	0,02	0,03	0,001	NS	NS
<b>Statut p16 : positif vs négatif</b>	NS	NS	NS	NS	0,02	0,05

ASA : american society of anesthesiologist; KFI: Kaplan Feinsein Index; BDL : base de langue ; PPL : paroi pharyngé latérale ; SAG : sillon amygdalo-glosse ; PPP : paroi pharyngé postérieure ; VL : voile ; Extension tumorale CB : cavité buccale ; HPL hypopharynx ou larynx ; CT : chimiothérapie ; NS : non significatif. Valeurs de p en analyses uni (AU) et multivarié(AM) pour chacun des facteurs

### 3 - Stades localement avancés

Les survies globale, spécifique et sans récurrence à 3 ans et à 5 ans des patients avec un stade tumoral localement avancé (III-IV) selon la stratégie thérapeutique utilisée sont illustrées dans la figure 5 et résumées dans le tableau 11. Les facteurs pronostiques des résultats carcinologiques dans la population globale en analyses uni et multivariées sont présentés dans le tableau 12. On remarque qu'un statut p16 positif et qu'une stratégie thérapeutique chirurgicale étaient associés de manière statistiquement significative à des survies globale, spécifique et sans récurrence plus favorables.



**Figure 5 :** courbes de survies de Kaplan-Meier des survies globale, spécifique et sans récurrence des patients de la population globale de stade avancés, en fonction de la stratégie thérapeutique

**Tableau 11** : Survies globale, spécifique et sans récurrence des patients de stade tumoral avancé de la population globale

Résultats Carcinologiques (%)	Résultats à 3 ans			Résultats à 5 ans		
	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale
<b>Survie globale (%)</b>	80,0	85,5	76,5	70,9	80,9	64,6
<b>Survie spécifique (%)</b>	83,7	89,0	80,3	77,8	86,3	72,2
<b>Survie sans récurrence (%)</b>	67,1	77,4	60,6	61,3	70,2	55,8

**Tableau 12** : Facteurs pronostiques des patients des patients de stade tumoral avancé de la population globale

Paramètres	Survie globale		Survie Spécifique		Survie sans récurrence	
	AU	AM	AU	AM	AU	AM
<b>Score ASA :</b> <i>1/2 vs 3</i>	<0,0001	<0,001	0,005	NS	0,002	NS
<b>Score KFI :</b> <i>0/1 vs 2/3</i>	<0,001	NS	NS	NS	0,003	NS
<b>Tabac :</b> <i>&lt;10PA/ &gt;10PA</i>	<0,0001	NS	<0,0001	NS	<0,0001	NS
<b>Alcool :</b> <i>oui / non</i>	<0,0001	0,01	<0,0001	0,003	<0,0001	NS
<b>Stade T :</b> <i>1/2 vs 3/4</i>	0,007	NS	0,001	NS	0,008	NS
<b>Stade N :</b> <i>N0/N1 vs N2/N3</i>	NS	NS	NS	NS	0,002	0,0001
<b>Localisation :</b> <i>BDL / PPL / SAG / PPP / VL</i>	NS/NS/NS NS/NS	NS/NS/NS NS/NS	NS/NS/NS NS/NS	NS/NS/NS NS/NS	NS/NS/NS NS/NS	NS/NS/NS NS/NS
<b>Extension CB / HPL</b>	NS/NS	NS/NS	NS/NS	NS/NS	NS/ 0,02	NS/NS
<b>Stratégie thérapeutique</b>	0,001	0,002	0,001	0,001	<0,0001	<0,0001
<b>Statut p16 :</b> <i>positif vs négatif</i>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001

*ASA : american society of anesthesiologist; KFI : Kaplan Feinsein Index; BDL : base de langue ; PPL : paroi pharyngé latérale ; SAG : sillon amygdalo-glosse ; PPP : paroi pharyngé postérieure ; VL : voile ; Extension tumorale CB : cavité buccale ; HPL hypopharynx ou larynx ; NS : non significatif. Valeurs de p en analyses univariées (AU) et multivariées (AM) pour chacun des facteurs*

### 3) Population p16+

Sur l'ensemble des patients p16+, 144 (37,7%) ont reçu un traitement chirurgical et 238 (62,3 %) ont reçu un traitement non-chirurgical. Sur les 144 patients traités par chirurgie, 11 (7,6 %) n'ont pas reçu de traitement adjuvant, 49 (34,1 %) ont reçu une radiothérapie post-opératoire seule et 84 (58,3 %) une radiochimiothérapie concomitante. Sur les 238 patients qui ont reçu un traitement non-chirurgical, 35 (14,7 %) ont reçu de la radiothérapie seule, 203 (85,3 %) ont reçu une radiothérapie potentialisée (dont 158 par sels de platine et 45 par cetuximab) et 43 (18,1 %) ont reçu une chimiothérapie d'induction suivi par radiochimiothérapie.

Les caractéristiques cliniques des patients en fonction de la stratégie thérapeutique utilisée sont répertoriées dans le tableau 13.

**Tableau 13** : Caractéristiques cliniques des patients en fonction de la stratégie thérapeutique utilisée dans la population p16+

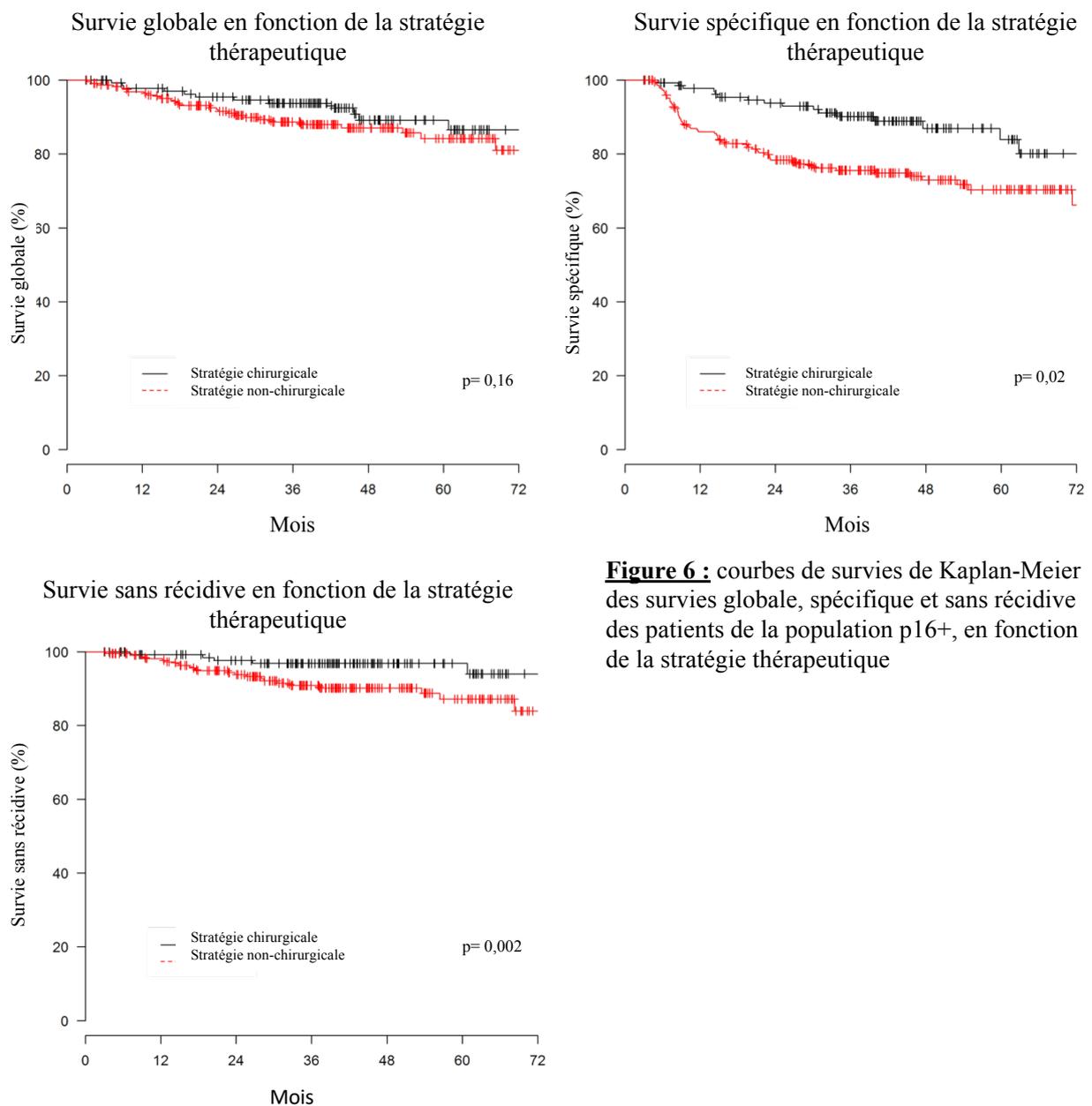
Caractéristiques cliniques	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale	Valeurs de p AU
	N= 144 (%)	N= 238 (%)	N= (%)
<b>Sexe</b> : hommes/femmes	113 (78) / 31 (22)	167 (70) / 71 (30)	0,10
<b>Age</b> : moyenne +/- ET	61,67 +/- 9,25	61,47 +/- 10,22	NS
<b>Score ASA</b> : <3 / ≥3	127 (88) / 17 (19)	201 (84) / 37 (16)	NS
<b>Score KFI</b> : <2 / ≥2	127 (88) / 17 (12)	192 (82) / 42 (18)	NS
<b>Consommation tabac</b> : <10 PA / ≥10 PA	87 (60) / 57 (40)	148 (62) / 90 (38)	NS
<b>Consommation alcool</b> : oui / non	38 (26) / 106 (73)	177 (76) / 57 (24)	NS
<b>Stade T</b> : <3 / ≥3	95 (66) / 49 (34)	119 (50) / 119 (50)	0,003
<b>Stade N</b> : <2a / ≥2a	55 (38) / 89 (62)	77 (32) / 161 (68)	NS
<b>Stade TN</b> : I-II / III-IV	18 (12) / 126 (88)	26 (11) / 212 (89)	NS
<b>Site tumoral</b> : BDL / PPL / SAG/ PPP / VL	47 (33) / 98 (68) / 53 (37) / 5 (3) / 24 (17)	96 (40) / 173 (73) / 65 (27) / 1 (0,4) / 39 (16)	NS / NS / 0,07 / 0,06 / NS
<b>Extension tumorale</b> : CB / HPL	14 (10) / 15 (10)	6 (3) / 4 (1)	0,005 / NS

*ET* : écart-type ; *ASA* : american society of anesthesiologist ; *KFI* : Kaplan Feinstein Index ; *PA* : paquets-années ; *Site tumorale BDL* : base de langue ; *PPL* : paroi pharyngé latérale ; *SAG* : sillon amygdalo-glosse ; *PPP* : paroi pharyngé postérieure ; *VL* : voile ; *Extension tumorale CB* : cavité buccale ; *HPL* hypopharynx ou larynx ; *NS* : non significatif. Valeurs de p : comparaison entre les groupes de stratégie chirurgicale et non chirurgicales en analyse univariée (AU).

## 1- Tous stades

Le suivi médian des patients p16+ était de 42,7 mois.

Les survies globale, spécifique et sans récurrence à 3 ans et à 5 ans de l'ensemble des patients p16+ selon la stratégie thérapeutique utilisée sont illustrées dans la figure 6 et résumées dans le tableau 14. Les facteurs pronostiques des résultats carcinologiques en analyses uni et multivariées sont présentés dans le tableau 15. On remarque qu'une stratégie thérapeutique chirurgicale était associée de manière statistiquement significative à des survies spécifique et sans récurrence plus favorables.



**Figure 6 :** courbes de survies de Kaplan-Meier des survies globale, spécifique et sans récurrence des patients de la population p16+, en fonction de la stratégie thérapeutique

**Tableau 14** : Survies globale, spécifique et sans récurrence des patients de la population p16+

Résultats Carcinologiques (%)	Résultats à 3 ans			Résultats à 5 ans		
	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale
<b>Survie globale</b>	90,7	93,7	88,7	86,1	89,2	84,2
<b>Survie spécifique</b>	93,2	96,8	90,9	90,9	96,8	87,1
<b>Survie sans récurrence</b>	81,0	90,2	78,4	75,4	83,9	70,4

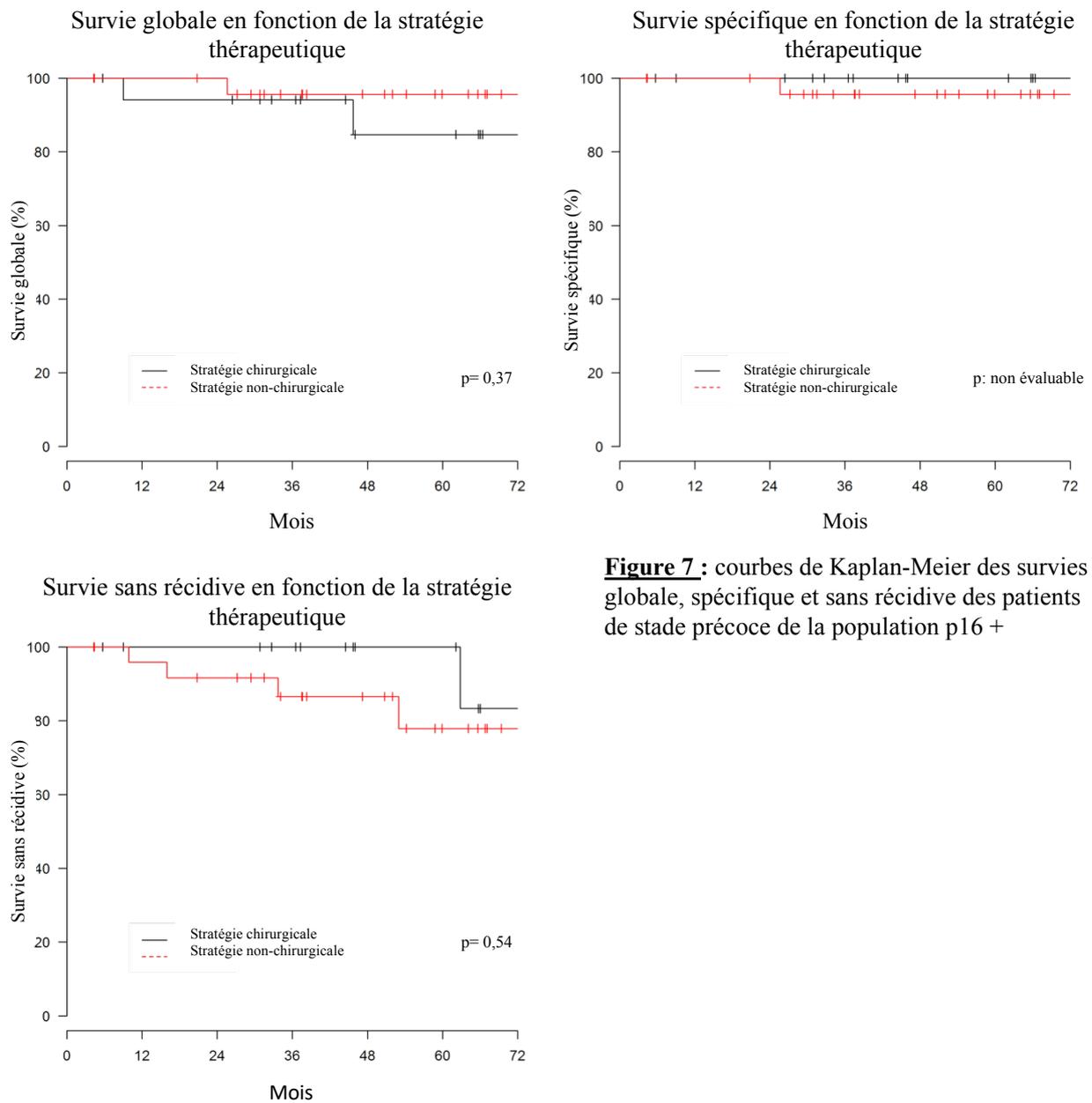
**Tableau 15** : Facteurs pronostiques des patients de la population p16+

Paramètres	Survie globale		Survie Spécifique		Survie sans récurrence	
	AU	AM	AU	AM	AU	AM
<b>Score ASA : 1/2 vs 3</b>	<0,0001	0,003	0,009	0,02	0,006	0,02
<b>Score KFI : 0/1 vs 2/3</b>	<0,0001	0,02	0,02	NS	0,03	NS
<b>Tabac :</b> <10PA/ >10PA	NS	NS	NS	NS	0,03	NS
<b>Alcool : oui / non</b>	0,04	NS	0,08	NS	NS	NS
<b>Stade T : 1/2 vs 3/4</b>	NS	NS	0,07	NS	<0,001	NS
<b>Stade N :</b> N0/N1 vs N2/N3	NS	NS	NS	NS	0,04	NS
<b>Localisation :</b> BDL / PPL / SAG/ PPP / VL	NS/NS/NS/ NS/NS	NS	NS/NS/NS/ NS/NS	NS	NS/NS/NS/ NS/NS	NS
<b>Extension CB / HPL</b>	NS/NS	NS	NS/NS	NS	NS/NS	NS
<b>Stratégie thérapeutique</b>	NS	NS	0,02	0,04	0,002	0,004

ASA : american society of anesthesiologist; KFI: Kaplan Feinstein Index; BDL : base de langue ; PPL : paroi pharyngé latérale ; SAG : sillon amygdalo-glosse ; PPP : paroi pharyngé postérieure ; VL : voile ; Extension tumorale CB : cavité buccale ; HPL hypopharynx ou larynx ; CT : chimiothérapie ; EPN : engainement périnerveux ; ; EV : embolie vasculaire ; RC : rupture capsulaire; NS : non significatif . . Valeurs de p en analyses uni (AU) et multivarié(AM) pour chacun des facteurs

## 2 – Stades précoces

Les survies globale, spécifique et sans récurrence à 3 ans et à 5 ans des patients avec un stade tumoral précoce (I-II) et un statut p16+ selon la stratégie thérapeutique utilisée sont illustrées dans la figure 7 et résumées dans le tableau 16. Les facteurs pronostiques des résultats carcinologiques en analyses uni et multivariées sont présentés dans le tableau 17. On remarque qu'un statut que la stratégie thérapeutique n'avait pas d'influence statistiquement significative sur les survies globale, spécifiques ou sans récurrence.



**Figure 7 :** courbes de Kaplan-Meier des survies globale, spécifique et sans récurrence des patients de stade précoce de la population p16 +

**Tableau 16** : Survies globale, spécifique et sans récurrence des patients de stade tumoral précoce de la population p16+

Résultats Carcinologiques (%)	Résultats à 3 ans			Résultats à 5 ans		
	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale
<b>Survie globale</b>	95,1	94,1	95,6	91,1	84,7	95,6
<b>Survie spécifique</b>	97,4	100	95,6	97,4	100	95,6
<b>Survie sans récurrence</b>	91,6	100	86,6	86,2	100	77,9

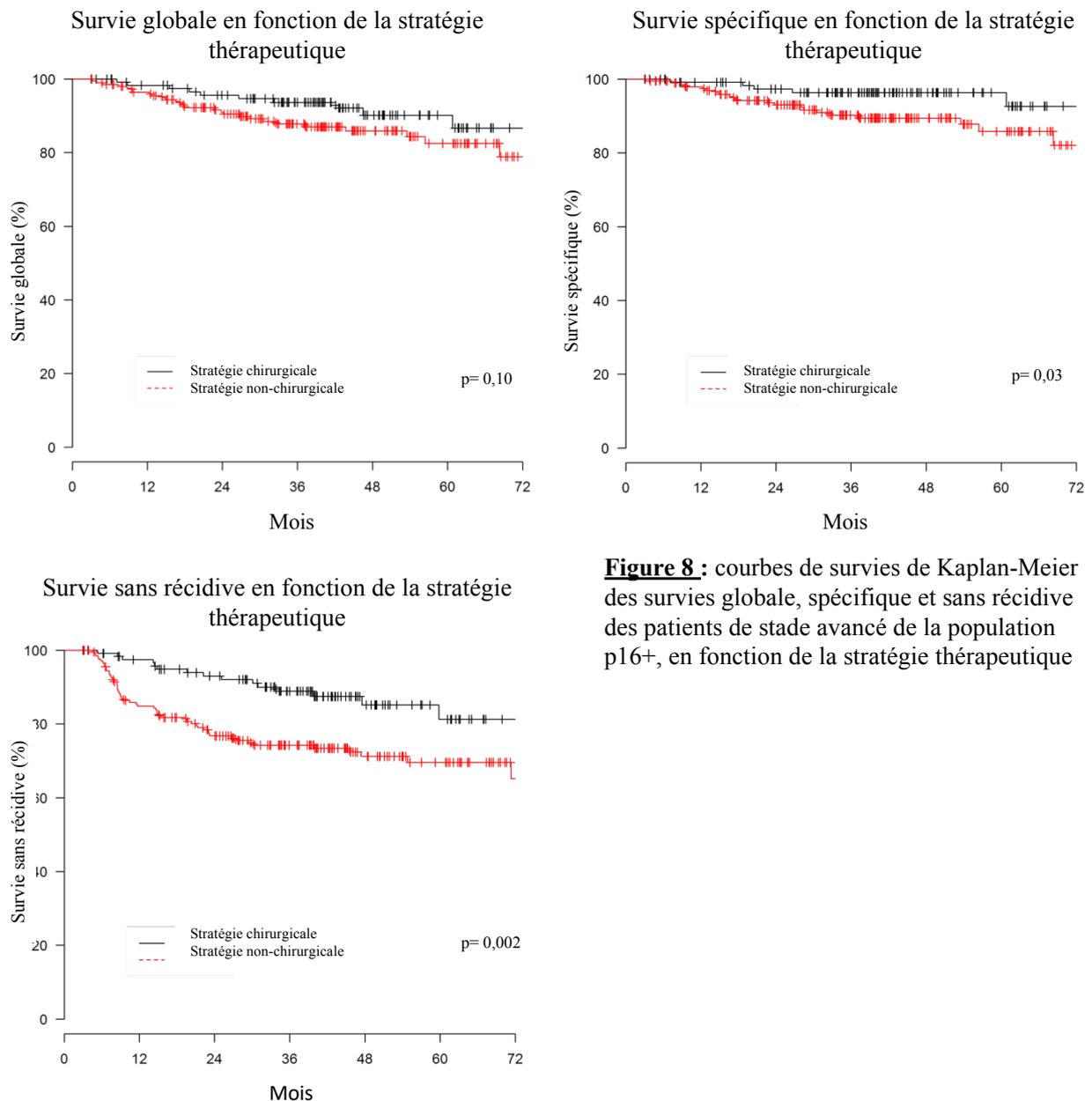
**Tableau 17** : Facteurs pronostiques des patients de stade tumoral précoce de la population p16+

Paramètres	Survie globale		Survie Spécifique		Survie sans récurrence	
	AU	AM	AU	AM	AU	AM
<b>Score ASA : 1/2 vs 3</b>	0,08	NS	NE	NS	NS	NS
<b>Score KFI : 0/1 vs 2/3</b>	NS	NS	NE	NS	NS	NS
<b>Tabac : &lt;10PA/ &gt;10PA</b>	NS	NS	NE	NS	NS	NS
<b>Alcool : oui / non</b>	0,01	NS	NE	NS	NS	NS
<b>Stade T : 1 vs 2</b>	NS	NS	NE	NS	NS	NS
<b>Localisation : BDL / PPL / SAG/ PPP / VL</b>	NS/0,05/ NS/NS/NS	NS	NE	NS	NS/NS/NS/ NS/NS	NS
<b>Extension CB / HPL</b>	<0,0001	NS	NE	NS	NS/NS	NS
<b>Stratégie thérapeutique</b>	NS	NS	NE	NS	NS	NS

ASA : american society of anesthesiologist; KFI: Kaplan Feinstein Index; BDL : base de langue ; PPL : paroi pharyngé latérale ; SAG : sillon amygdalo-glosse ; PPP : paroi pharyngé postérieure ; VL : voile ; Extension tumorale CB : cavité buccale ; HPL hypopharynx ou larynx ; NS : non significatif. . Valeurs de p en analyses uni (AU) et multivarié(AM) pour chacun des facteurs

### 3 - Stades localement avancés

Les survies globale, spécifique et sans récurrence à 3 ans et à 5 ans des patients avec un stade tumoral localement avancé (III-IV) et un statut p16+ selon la stratégie thérapeutique utilisée sont illustrées dans la figure 8 et résumées dans le tableau 18. Les facteurs pronostiques des résultats carcinologiques dans la population globale en analyses uni et multivariées sont présentés dans le tableau 19. On remarque qu'une stratégie thérapeutique chirurgicale était associée de manière statistiquement significative à des survies spécifique et sans récurrence plus favorables en analyses univariées et seulement à une survie sans récurrence plus favorable en analyses multivariées (tendance à la limite de la significativité pour la survie spécifique).



**Figure 8 :** courbes de survies de Kaplan-Meier des survies globale, spécifique et sans récurrence des patients de stade avancé de la population p16+, en fonction de la stratégie thérapeutique

**Tableau 18** : Survies globale, spécifique et sans récurrence des patients de stade tumoral avancé de la population p16+

Résultats Carcinologiques (%)	Résultats à 3 ans			Résultats à 5 ans		
	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale
<b>Survie globale</b>	90,1	93,7	87,8	85,4	90,2	82,5
<b>Survie spécifique</b>	92,6	96,4	90,3	89,8	96,4	85,8
<b>Survie sans récurrence</b>	79,7	88,9	74,3	74,1	81,3	69,6

**Tableau 19** : Facteurs pronostiques des patients de stade tumoral avancé de la population 16+

Paramètres	Survie globale		Survie Spécifique		Survie sans récurrence	
	AU	AM	AU	AM	AU	AM
<b>Score ASA : 1/2 vs 3</b>	<0,0001	0,02	0,009	NS	0,01	0,01
<b>Score KFI : 0/1 vs 2/3</b>	<0,0001	0,002	0,003	0,01	0,04	NS
<b>Tabac : &lt;10PA/ &gt;10PA</b>	NS	NS	NS	NS	0,02	0,001
<b>Alcool : oui / non</b>	0,1	NS	0,07	NS	NS	NS
<b>Stade T : 1/2 vs 3/4</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Stade N : N0/N1 vs N2/N3</b>	NS	NS	NS	NS	0,09	0,1
<b>Localisation : BDL / PPL / SAG/ PPP / VL</b>	NS/NS/N SNS/NS	NS	NS/NS/NS/ NS/NS	NS	NS/NS/NS/ NS/NS	NS
<b>Extension CB / HPL</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Stratégie thérapeutique</b>	0,1	NS	0,03	0,06	0,002	0,003

ASA : american society of anesthesiologist; KFI: Kaplan Feinstein Index; BDL : base de langue ; PPL : paroi pharyngé latérale ; SAG : sillon amygdalo-glosse ; PPP : paroi pharyngé postérieure ; VL : voile ; Extension tumorale CB : cavité buccale ; HPL hypopharynx ou larynx ; NS : non significatif. Valeurs de p en analyse uni et multivarié pour chacun des facteurs

#### 4) Population p16-

Sur l'ensemble des patients p16-, 196 (41,4 %) ont reçu un traitement chirurgical et 278 (58,6 %) un traitement non-chirurgical. Sur les 196 patients traités par chirurgie, 42 (21,4 %) n'ont pas reçu de traitement adjuvant, 61 (31,1 %) ont reçu une radiothérapie post-opératoire seule et 93 (47,6 %) ont reçu une radiochimiothérapie concomitante. Sur les 278 patients qui ont reçu un traitement non-chirurgical, 54 (19,4 %) ont reçu de la radiothérapie seule, 224 (80,6 %) ont reçu une radiothérapie potentialisée (dont 159 par sels de platine et 65 cetuximab) et 74 (26,6 %) ont reçu une chimiothérapie d'induction suivi par radiothérapie +/- potentialisée.

Les caractéristiques cliniques des patients en fonction de la stratégie thérapeutique utilisée sont répertoriées dans le tableau 20.

**Tableau 20** : Caractéristiques cliniques des patients dans la population p16-

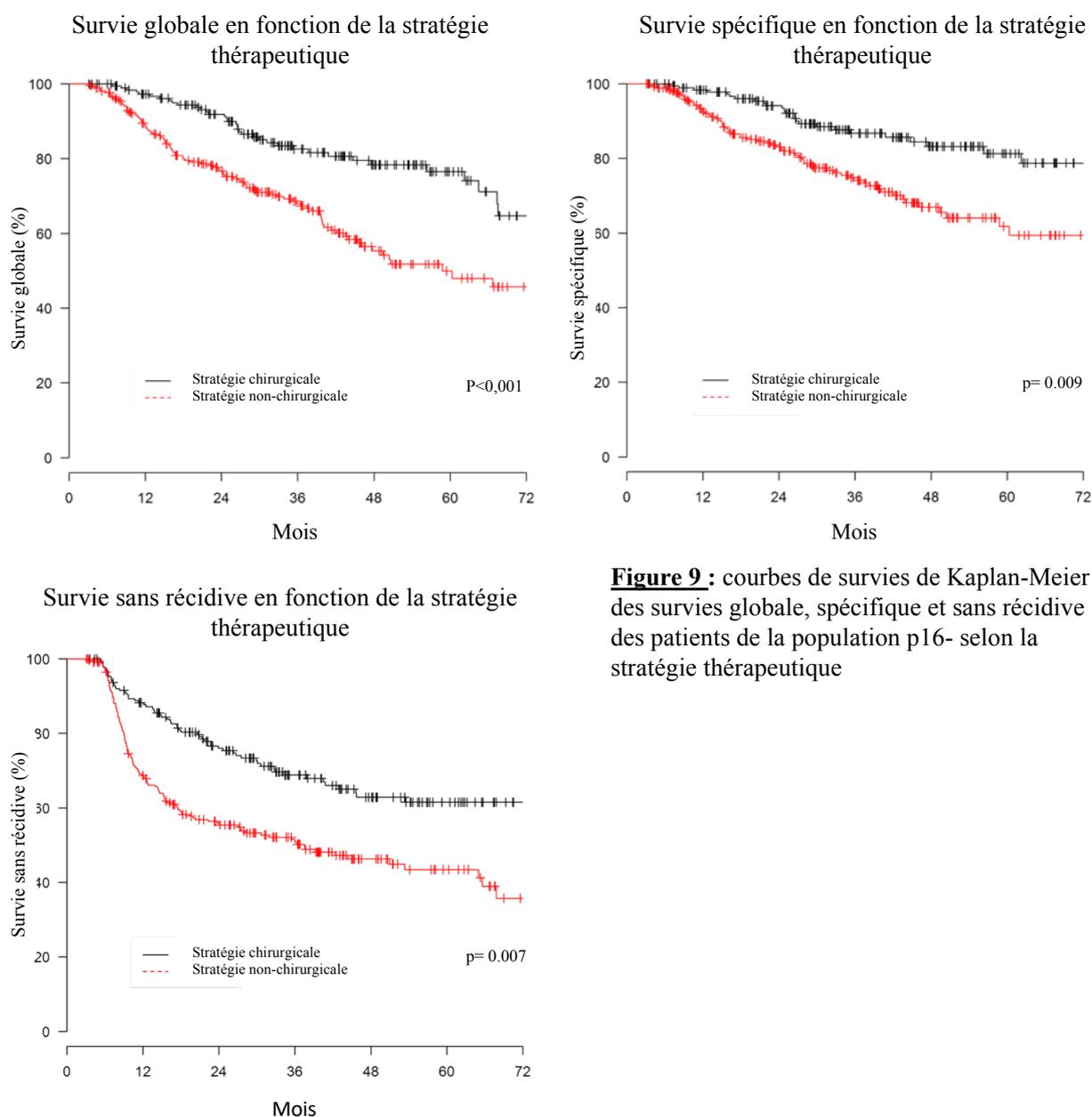
Caractéristiques cliniques	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale	Valeurs de p AU
	N= 196 (%)	N= 278 (%)	N= (%)
<b>Sexe</b> : hommes/femmes	143 (73) / 53 (27)	213 (77) / 65 (23)	NS
<b>Age</b> : moyenne +/- ET	59,32 +/- 9,09	61,03 +/- 9,51	0,04
<b>Score ASA</b> : <3 / ≥3	155 (79) / 41 (21)	199 (72) / 79 (28)	0,08
<b>Score KFI</b> : <2 / ≥2	154 (79) / 42 (21)	200 (72) / 77 (28)	NS
<b>Consommation tabac</b> : <10PA / ≥10PA	16 (8) / 180 (92)	34 (12) / 244 (88)	NS
<b>Consommation alcool</b> : oui/non	144 (73) / 52 (27)	196 (71) / 81 (29)	NS
<b>Stade T</b> : <3 / ≥3	114 (58) / 82 (42)	88 (32) / 190 (68)	<0,0001
<b>Stade N</b> : <2a / ≥2a	120 (61) / 76 (39)	112 (40) / 166 (60)	<0,0001
<b>Stade TN</b> : I-II / III-IV	58 (30) / 138 (70)	45 (16) / 233 (84)	<0,001
<b>Site tumoral</b> : BDL / PPL / SAG/ PPP / VL	76 (39) / 111 (57) / 86 (44) / 10 (5) / 58 (30)	121 (44) / 148 (53) / 78 (28) / 20 (7) / 81 (29)	NS / NS / <0,001 / NS / NS
<b>Extension tumorale</b> : CB / HPL	23 (12) / 6 (3)	14 (5) / 40 (14)	0,01 / <0,0001

*ET : écart-type ; ASA : american society of anesthesiologist ; KFI : Kaplan Feinstein Index ; PA : paquets-années ; Site tumorale BDL : base de langue ; PPL : paroi pharyngé latérale ; SAG : sillon amygdalo-glosse ; PPP : paroi pharyngé postérieure ; VL : voile ; Extension tumorale CB : cavité buccale ; HPL hypopharynx ou larynx ; NS : non significatif. Valeurs de p : comparaison entre les groupes de stratégie chirurgicale et non chirurgicales en analyse univariée (AU)*

### 1 - Tous stades

Le suivi médian était de 41,9 mois.

Les survies globale, spécifique et sans récidive à 3 ans et à 5 ans de l'ensemble des patients p16- selon la stratégie thérapeutique utilisée sont illustrées dans la figure 9 et résumées dans le tableau 21. Les facteurs pronostiques des résultats carcinologiques en analyses uni et multivariées sont présentés dans le tableau 22. On remarque que la stratégie chirurgicale était associée de manière statistiquement significative à des survies globale, spécifique et sans récidive plus favorables (facteurs pronostiques indépendants).



**Figure 9 :** courbes de survies de Kaplan-Meier des survies globale, spécifique et sans récidive des patients de la population p16- selon la stratégie thérapeutique

**Tableau 21** : Survies globale, spécifique et sans récurrence des patients p16-

Résultats Carcinologiques (%)	Résultats à 3 ans			Résultats à 5 ans		
	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale
<b>Survie globale</b>	74,2	82,6	68,0	61,6	76,5	49,9
<b>Survie spécifique</b>	95,0	86,7	74,1	70,6	81,3	61,8
<b>Survie sans récurrence</b>	58,6	68,8	50,9	51,3	61,3	43,4

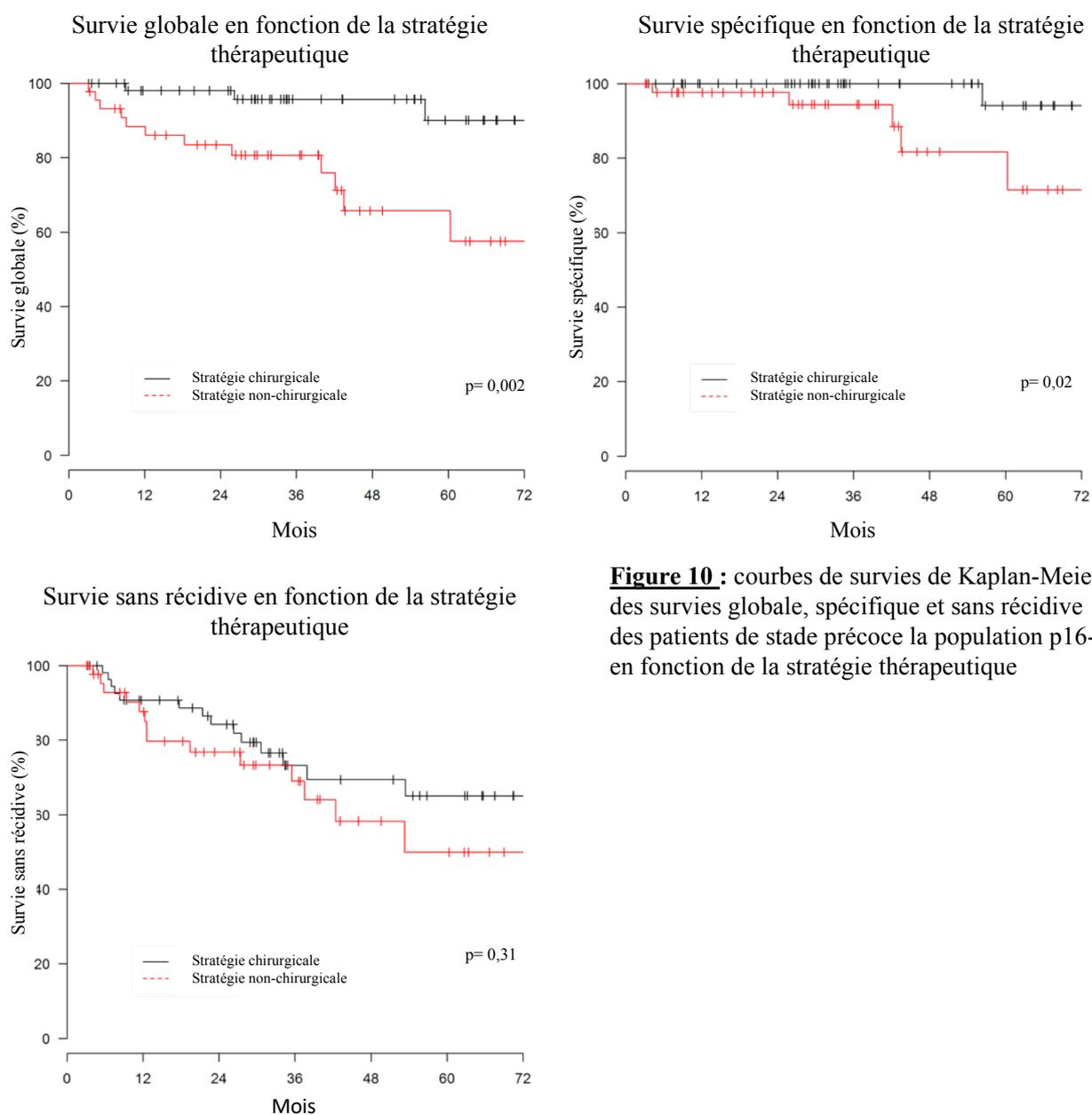
**Tableau 22** : Facteurs pronostiques des patients de la population p16-

Paramètres	Survie globale		Survie Spécifique		Survie sans récurrence	
	AU	AM	AU	AM	AU	AM
<b>Score ASA: 1/2 vs 3</b>	0,08	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Score KFI: 0/1 vs 2/3</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Tabac :</b> <10PA/ >10PA	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Alcool : oui / non</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Stade T : 1/2 vs 3/4</b>	0,001	NS	<0,001	0,02	0,02	NS
<b>Stade N : N0/N1 vs N2/N3</b>	<0,0001	0,001	<0,001	0,01	<0,0001	0,0002
<b>Localisation : BDL / PPL / SAG/ PPP /VL</b>	NS/NS/NS 0,07/NS	NS	NS/NS/NS 0,03/NS	NS/NS/NS 0,05/NS	NS/NS/NS NS/NS	NS
<b>Extension CB / HPL</b>	NS/NS	NS/NS	NS/NS	NS/NS	NS/0,02	NS
<b>Stratégie thérapeutique</b>	<0,0001	<0,001	<0,001	0,009	<0,0001	0,007

ASA : american society of anesthesiologist; KFI: Kaplan Feinstein Index; BDL : base de langue ; PPL : paroi pharyngé latérale ; SAG : sillon amygdalo-glosse ; PPP : paroi pharyngé postérieure ; VL : voile ; Extension tumorale CB : cavité buccale ; HPL hypopharynx ou larynx ; ; NS : non significatif . . Valeurs de p en analyse uni et multivarié pour chacun des facteurs

## 2 - Stades précoces

Les survies globale, spécifique et sans récurrence à 3 ans et à 5 ans des patients avec un stade tumoral précoce (I-II) et un statut p16- selon la stratégie thérapeutique utilisée sont illustrées dans la figure 10 et résumées dans le tableau 23. Les facteurs pronostiques des résultats carcinologiques en analyses uni et multivariées sont présentés dans le tableau 24. On remarque que la stratégie chirurgicale était associée à des survies globale et spécifique plus favorables en analyses univariées mais pas en analyses multivariées.



**Figure 10 :** courbes de survies de Kaplan-Meier des survies globale, spécifique et sans récurrence des patients de stade précoce la population p16-, en fonction de la stratégie thérapeutique

**Tableau 23** : Survies globale, spécifique et sans récurrence des patients de stade tumoral précoce de la population p16-

Résultats Carcinologiques (%)	Résultats à 3 ans			Résultats à 5 ans		
	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale
<b>Survie globale</b>	89,0	95,7	83,5	79,0	90,1	65,8
<b>Survie spécifique</b>	97,6	100	94,4	88,7	94,1	81,7
<b>Survie sans récurrence</b>	71,2	73,3	69,0	59,0	65,1	49,9

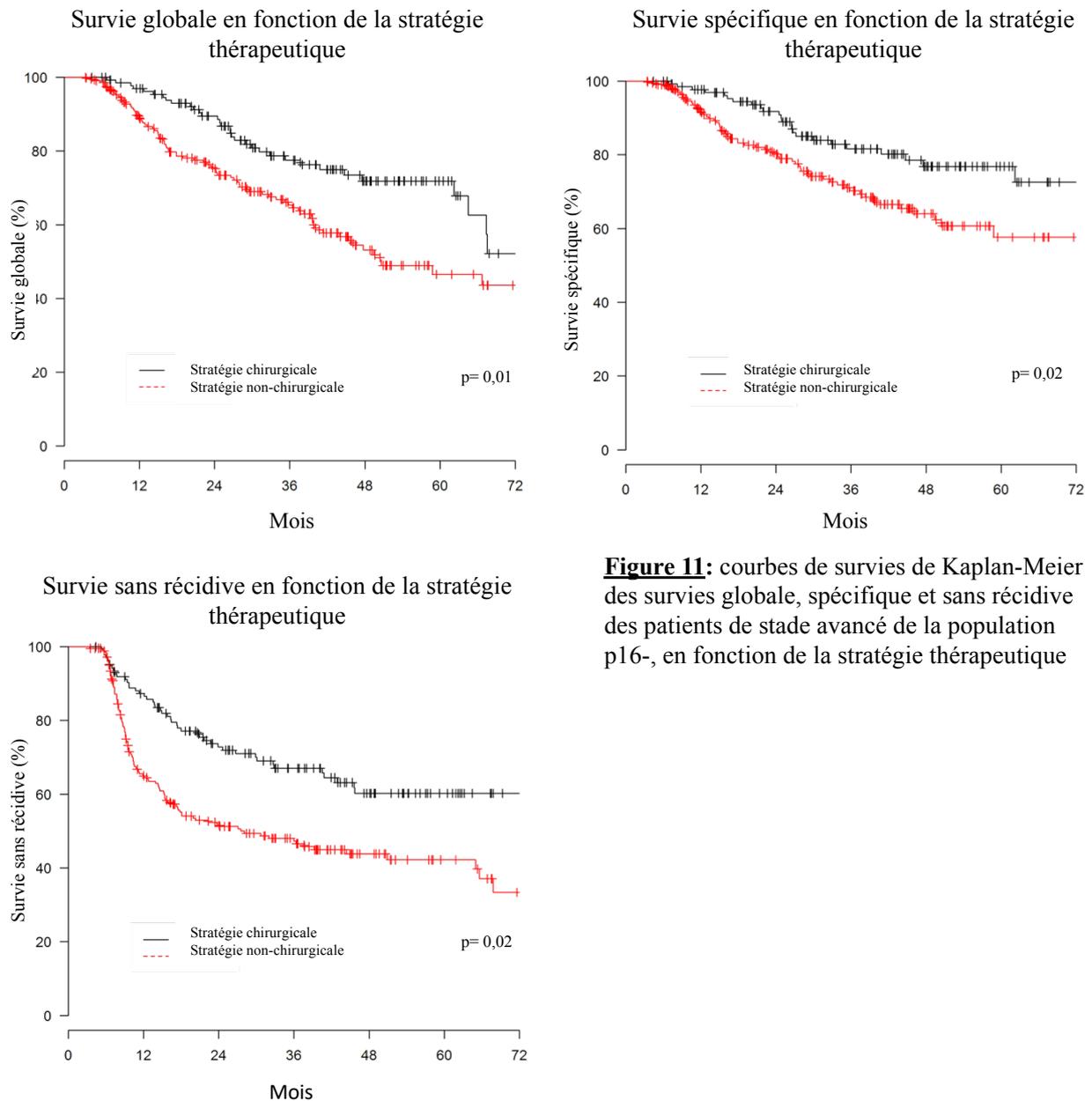
**Tableau 24** : Facteurs pronostiques des patients de stade tumoral précoce de la population p16-

Paramètres	Survie globale		Survie Spécifique		Survie sans récurrence	
	AU	AM	AU	AM	AU	AM
<b>Score ASA : 1/2 vs 3</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Score KFI : 0/1 vs 2/3</b>	NS	NS	0,07	NS	NS	NS
<b>Tabac : fumeur actif / sévère / non fumeur</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Tabac : &lt;10 PA / &gt;10PA</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Alcool : oui / non</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Stade T : 1 vs 2</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Localisation : BDL / PPL / SAG / PPP / VL</b>	NS/NS/NS/ NR/NS	NS	NS/NS/NS/ NR/NS	NS	NS/NS/NS/ NR/NS	NS
<b>Extension CB / HPL</b>	NS/NR	NS	NS/NR	NS	NS/NR	NS
<b>Stratégie thérapeutique</b>	0,002	NS	0,02	NS	NS	NS

ASA : american society of anesthesiologist; KFI: Kaplan Feinstein Index; BDL : base de langue ; PPL : paroi pharyngé latérale ; SAG : sillon amygdalo-glosse ; PPP : paroi pharyngé postérieure ; VL : voile ; Extension tumorale CB : cavité buccale ; HPL hypopharynx ou larynx ; ; NS : non significatif . Valeurs de p en analyse uni et multivarié pour chacun des facteurs

### 3 – Stades avancés

Les survies globale, spécifique et sans récurrence à 3 ans et à 5 ans des patients avec un stade tumoral localement avancé (III-IV) et un statut p16- selon la stratégie thérapeutique utilisée sont illustrées dans la figure 11 et résumées dans le tableau 25. Les facteurs pronostiques des résultats carcinologiques en analyses uni et multivariées sont présentés dans le tableau 26. On remarque que la stratégie chirurgicale était associée de manière statistiquement significative à des survies globale, spécifique et sans récurrence plus favorables (facteurs pronostiques indépendants).



**Figure 11:** courbes de survies de Kaplan-Meier des survies globale, spécifique et sans récurrence des patients de stade avancé de la population p16-, en fonction de la stratégie thérapeutique

**Tableau 25** : Survie globale, spécifique et sans récurrence des patients de stade avancé de la population p16-

Résultats Carcinologiques (%)	Résultats à 3 ans			Résultats à 5 ans		
	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale	Toute stratégie	Stratégie chirurgicale	Stratégie non chirurgicale
<b>Survie globale</b>	70,2	77,5	65,4	58,9	71,9	46,5
<b>Survie spécifique</b>	74,8	81,6	70,2	65,7	76,8	57,7
<b>Survie sans récurrence</b>	55,1	67,0	47,3	49,3	60,2	42,2

**Tableau 26** : Facteurs pronostiques des patients de stade tumoral avancé de la population p16-

Paramètres	Survie globale		Survie Spécifique		Survie sans récurrence	
	AU	AM	AU	AM	AU	AM
<b>Score ASA : 1/2 vs 3</b>	0,01	0,03	NS	NS	NS	NS
<b>Score KFI : 0/1 vs 2/3</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Tabac : &lt;10PA/ &gt;10PA</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Alcool : oui / non</b>	0,02	0,02	NS	NS	NS	NS
<b>Stade T : 1/2 vs 3/4</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Stade N : N0/N1 vs N2/N3</b>	0,008	0,04	0,03	0,08	<0,0001	0,004
<b>Localisation : BDL / PPL / SAG/ PPP / VL</b>	NS/NS/NS/ NS/NS	NS	NS/NS/NS/ NS/NS	NS	NS/NS/NS/ NS/NS	NS
<b>Extension CB / HPL</b>	NS/NS	NS	NS/NS	NS	NS/NS	NS
<b>Stratégie thérapeutique</b>	0,001	0,01	0,007	0,02	<0,0001	0,02

ASA : american society of anesthesiologist; KFI: Kaplan Feinstein Index; BDL : base de langue ; PPL : paroi pharyngé latérale ; SAG : sillon amygdalo-glosse ; PPP : paroi pharyngé postérieure ; VL : voile ; Extension tumorale CB : cavité buccale ; HPL hypopharynx ou larynx ; CT: chimiothérapie ; EPN: engainement périmerveux ; ; EV : embolie vasculaire ; RC : rupture capsulaire ; NS : non significatif. . Valeurs de p en analyse uni et multivarié pour chacun des facteurs

### 3) Résultats fonctionnels

Parmi l'ensemble des patients, 97 patients atteints d'un CEO de stade précoce et 406 atteints d'un CEO de stade localement avancé ont pu être inclus dans cette analyse fonctionnelle. Les données étaient manquantes pour 158 patients, les données de 195 patients n'ont pu être intégrées à cause d'un événement intercurrent (dont 164 récurrences tumorales et 24 autres cancers, 1 sténose trachéale et 6 ostéoradionécroses). Les résultats de l'évaluation fonctionnelle à 1 an en fonction du stade tumoral et de la stratégie thérapeutique sont résumés dans le tableau 27. La stratégie thérapeutique utilisée n'avait pas d'impact significatif sur les résultats fonctionnels pour les patients atteints de tumeurs de stade précoce. En revanche, pour les patients atteints de tumeurs de stade localement avancé, une stratégie thérapeutique chirurgicale était associée de manière significative à une dysphagie plus importante (score DOSS plus faible). Il y avait également une tendance (statistiquement non significative) à observer plus de nutrition entérale avec la stratégie chirurgicale qu'avec la stratégie non chirurgicale. A l'inverse, le taux de patients souffrant de xérostomie était significativement plus faible avec la stratégie chirurgicale qu'avec la stratégie non chirurgicale.

**Tableau 27** : Comparaison des résultats fonctionnels en fonction de la stratégie thérapeutique pour les stades tumoraux précoce et avancé

Résultats fonctionnels	Stade précoce			Stade avancé		
	Stratégie chirurgicale N= 50 (%)	Stratégie non chirurgicale N= 47 (%)	AU	Stratégie chirurgicale N= 163 (%)	Stratégie non chirurgicale N= 243 (%)	AU
<b>Score DOSS :</b> 1-2 / 3-5 / 6-7	2 (4) / 5 (10) / 43 (86)	2 (4) / 2 (4) / 43 (91)	NS	11 (7) / 40 (25) / 112 (69)	15 (6) / 29 (12) / 199(82)	0,003
<b>Port de SNE :</b> oui / non	3 (6) / 47 (94)	3 (6) / 44(93)	NS	29(18) / 134 (82)	28 (12) / 215(88)	0,08
<b>Trachéotomie</b> oui / non	0(0) / 50 (100)	0 / 47(100)		0 (0) / 163 (100)	0 (0) / 243 (100)	NS
<b>Xérostomie :</b> oui / non	7(14) / 43(86)	15(31)/32(68)	0,05	57 (35) / 106(65)	147 (60) / 96 (40)	<0,001

DOSS : dysphagia outcome severity scale ; SNE : sonde de nutrition entérale (sonde nasogastrique ou gastrostomie) ; NS : non significatif. Valeurs de p en analyse comparative univariée entre stratégie chirurgicale et médicale.

## 4 – Discussion

Dans cette série, nous avons retrouvé un taux de CEO liés à HPV de 44,6%. Il s'agit d'un taux comparable à ceux rapportés par d'autres études récentes menées dans des populations géographiquement proches de celle de notre étude. En effet, une étude bordelaise a retrouvé un taux de 43,7% de tumeurs p16+ parmi les CEO pris en charge dans leur centre<sup>72</sup>, alors qu'une étude milanaise a retrouvé un taux de 50% de tumeurs p16+ dans une étude rétrospective<sup>73</sup>. Il s'agit cependant d'un taux moins important que celui relevé dans les séries américaines<sup>26,44,74,75</sup> et nord-européenne<sup>17,24,76</sup> (de manière générale supérieur à 80%), mais supérieur aux taux habituellement rapportés dans le sud de l'Europe<sup>77-79</sup> (estimé de 10 à 30%). Ce taux est également supérieur à celui retrouvé dans l'étude récente, prospective et multicentrique Papillophar<sup>80</sup>, qui portait sur 340 cas de CEO provenant de 14 centres français. En effet, dans cette étude menée de 2009 à 2012, Lacau St Guily et al. retrouvaient un taux de CEO liés à l'HPV de 26,7%. Ce faible taux peut être expliqué par une définition plus stricte du caractère HPV induit des CEO dans leur étude (double positivité pour l'hybridation in situ ADN et RT-PCR ARN). Dans notre étude, seule la recherche d'une surexpression de la protéine p16 par immunohistochimie (IHC), qui n'est qu'un reflet indirect et non totalement spécifique du caractère HPV-induit de la tumeur, a été utilisée. En effet, ce test qui possède une bonne performance diagnostique<sup>81,82</sup>, avec notamment une bonne sensibilité<sup>14-16</sup>, est le seul test réalisé en pratique de routine. Il s'agit donc de la seule donnée liée au statut HPV des CEO généralement disponible dans les études rétrospectives. De plus, c'est le seul test réalisable a posteriori sur des biopsies tumorales conservées en bloc de paraffine, avec un coût acceptable. Il est donc probable que le taux de tumeurs p16+ retrouvé dans notre étude surestime légèrement le taux réel de CEO HPV-induits. Nombre d'auteurs recommandent désormais de coupler l'analyse du statut p16 en IHC à un autre test de détection du virus HPV pour affirmer le caractère HPV induit d'un CEO<sup>79,83</sup>. Il n'en demeure pas moins que pour la pratique clinique, c'est essentiellement le statut p16 de la tumeur qui est pris en considération. Ainsi, la nouvelle (8<sup>ème</sup> édition) classification TNM publiée par l'AJCC-UICC propose 2 classifications distinctes pour les CEO en fonction uniquement du statut p16 de la tumeur<sup>84</sup>.

Dans notre étude et en accord avec les données de la littérature<sup>23,26,50,85</sup>, les CEO HPV induits et non HPV induits se différenciaient en de nombreux points cliniques : intoxication alcool-tabagique et comorbidités moins élevées, stade T plus faible et stade N plus élevé pour les CEO HPV-induits. Le virus HPV ayant un tropisme pour les organes lymphoïdes<sup>18</sup>, les CEO

HPV-induits se localisaient donc préférentiellement dans les amygdales palatines et linguales et donc au sein de la paroi pharyngée latérale et de la base de langue<sup>24</sup>, touchant ainsi plus rarement la paroi pharyngée postérieure et le voile

En accord avec les résultats de la première partie de notre étude, les différences cliniques observées entre les patients traités selon une stratégie chirurgicale ou non chirurgicale concernaient le stade tumoral (T et N), les sous localisations anatomiques et les extensions de la tumeur. En effet, les patients opérés avaient un stade tumoral (T et N) plus faible que les patients non opérés. Les tumeurs touchant le sillon amygdalo-glosse ou envahissant la cavité buccale étaient plus souvent traitées chirurgicalement, contrairement aux tumeurs s'étendant au pharyngo-larynx. Nous avons également observé que les patients opérés avaient un niveau de comorbidité légèrement plus faible que celui des patients recevant un traitement non chirurgical (score ASA ou KFI élevé dans 17 et 23 % des cas respectivement, selon le traitement). Ces différences sont bien sûr susceptibles d'influencer les résultats carcinologiques observés dans les 2 groupes de traitement. La réalisation d'analyses multivariées prenant en compte l'ensemble des facteurs semblant influencer le pronostic des CEO est donc indispensable à l'évaluation de l'impact de la stratégie thérapeutique sur les résultats carcinologiques.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les survies globale, spécifique et sans récurrence dans une large cohorte de patients, en fonction du statut p16 et de la stratégie thérapeutique utilisée. Au sein de la population globale, tous stades confondus, nous avons observé une survie globale à 3 et 5 ans de 81,9% et 73,0%, respectivement. Ces données paraissent être supérieures<sup>34,36</sup> ou similaires<sup>35,40,86-88</sup> aux données de la littérature, mais il ne paraît pas pertinent de les comparer directement sans prendre en compte les deux facteurs majeurs étudiés ici, à savoir le statut p16 et la stratégie thérapeutique. Ainsi, en fonction de la stratégie thérapeutique utilisée, nous avons observé des différences significatives concernant la survie globale qui a été évaluée à 3 ans et 5 ans, pour les stratégies chirurgicale et non chirurgicale à 87,6% et 82,2% et à 77,9 et 62,9%, respectivement. Des différences similaires selon la stratégie thérapeutique ont été observées pour les survies spécifique et sans récurrence. Des résultats comparables ont été rapportés récemment par Kamran et al. dans une étude portant sur 22 676 CEO de stade localement avancé<sup>66</sup>. En effet, dans cette étude rétrospective multicentrique américaine, à partir de la base de données nationale des cancers (*NCDB : National Cancer DataBase*), les auteurs ont retrouvé une meilleure survie globale pour les patients traités par chirurgie première suivi de radio+/-chimiothérapie adjuvante que pour ceux traités par radiochimiothérapie d'emblée. Dans cette étude, portant sur la période 2004-2013, le statut p16 n'avait été déterminé que pour seulement 30% des patients. La différence observée

en termes de survie selon la stratégie thérapeutique utilisée restait cependant significative pour chacun des sous-groupes p16 + et -. En analyse multivariée, tenant compte notamment de l'âge, du niveau de comorbidité, du stade tumoral et du statut p16, la stratégie chirurgicale restait associée de manière significative à un meilleur taux de survie. De la même manière, une large étude rétrospective monocentrique allemande<sup>89</sup> a mis en évidence, sur 359 cas de CEO, une survie globale significativement supérieure pour les patients traités par chirurgie première que pour ceux traités par radio+/-chimiothérapie. Il n'existait cependant pas d'analyse multivariée, et les patients du groupe traité par radiochimiothérapie avaient un stade tumoral et des comorbidités plus avancés que ceux du groupe traité par chirurgie.

Dans notre série, la supériorité en termes de survie de la stratégie chirurgicale dans le traitement des CEO semble être particulièrement nette pour les tumeurs de stades localement avancé. En effet, pour les stades précoces, les différences observées entre les deux stratégies thérapeutiques étaient plus faibles que pour les stades localement avancés et ne restaient significatives que pour les survies globales et spécifiques (analyses uni et multivariées), et pas pour la survie sans récurrence. Une observation similaire a été rapportée par Wuerdermann et al. portant sur 378 cas de CEO<sup>90</sup>. Les auteurs ont en effet montré un bénéfice de la chirurgie première par rapport au traitement non chirurgical, que ce soit pour les groupes p16+ et p16-, uniquement pour les stades localement avancés. Pour les CEO de stade avancé, nous avons ainsi observé de meilleures survies globale, spécifique et sans récurrence pour les patients pris en charge par chirurgie première. Cela correspond aussi aux conclusions d'une large série récente rétrospective américaine publiée par Roden et al.<sup>91</sup>. Les auteurs ont étudié, à partir de la base de données américaines (NCDB), 16 891 patients atteints d'un CEO de l'amygdale de stade localement avancé (en excluant les T4b) de 1998 à 2011. Ils ont ainsi mis en évidence une meilleure survie globale avec un traitement multimodal associant chirurgie et radio+/-chimiothérapie comparé à la radiochimiothérapie d'emblée. Cette étude présentait bien sûr de multiples biais puisque le caractère comparable des groupes avant traitement, comme dans toute étude rétrospective, ne pouvait être assuré. Le statut HPV de la tumeur n'avait pas non plus été pris en compte, limite majeure de cette étude. Enfin, comme pour toute étude réalisée à partir de la NCDB, un recueil exhaustif des événements carcinologiques n'a pu être assuré, empêchant une analyse des survies spécifique et sans récurrence.

Dans notre étude, en plus du statut tumoral p16 et de la stratégie thérapeutique qui ont été identifiés comme des facteurs pronostiques indépendants pour l'ensemble des patients inclus, les principaux autres facteurs pronostiques de ces survies, retrouvés en analyses uni et multivariées, étaient le score de comorbidité et le stade tumoral. A ces facteurs pronostiques

classiques<sup>28,92</sup>, s'associait la consommation d'alcool. Si la consommation d'alcool est connue pour être un facteur majeur de la carcinogénèse des carcinomes épidermoïdes des VADS<sup>93</sup>, son rôle pronostique a été moins étudié. Il apparaît ici comme un facteur pronostique indépendant des survies globale, spécifique et sans récurrence à la fois pour les tumeurs de tous stades et pour les tumeurs localement avancées. Si l'impact de la consommation d'alcool sur la survie globale peut s'expliquer aisément par les comorbidités associées et le risque plus élevé de seconde localisation tumorale, son impact sur les survies spécifique et sans récurrence est plus difficile à comprendre. En effet, dans la mesure où le statut p16 était pris en compte dans les modèles multivariés, l'impact de la consommation d'alcool sur le pronostic du cancer ne peut s'expliquer que par le fait qu'elle discriminait les CEO liés à l'HPV de ceux liés à l'intoxication alcool-tabagique.

D'un point de vue fonctionnel, nous avons retrouvé des résultats sur la déglutition de moins bonne qualité pour les patients traités par chirurgie première, pour un CEO de stade localement avancés. Ainsi, ces patients avaient un score DOSS significativement inférieur et tendaient à dépendre plus fréquemment d'une sonde entérale que les patients pris en charge selon une stratégie non chirurgicale. Cette évaluation par le score DOSS est cependant biaisée puisque la valeur du score a été déterminée lors de la relecture du dossier pendant la saisie de données. Il s'agit donc d'un reflet d'une qualité de déglutition moindre. Une meilleure évaluation fonctionnelle nécessiterait de revoir les patients afin de réaliser une nouvelle évaluation clinique à l'aide d'échelles fonctionnelles standardisées<sup>94</sup> ou d'autoquestionnaires spécifiques à la dysphagie comme le DHI (Dysphagia Handicap Index) ou le MDADI (M.D.Anderson Dysphagia Inventory). Une évaluation plus objective nécessiterait un suivi prospectif des patients et une analyse de la qualité de la déglutition avec des techniques comme la nasofibroscopie de la déglutition ou le radiocinéma. C'est ainsi que l'indicateur objectif fréquemment utilisé dans les études rétrospectives est la dépendance à une sonde d'alimentation entérale (sonde nasogastrique ou gastrostomie à demeure). Ce taux à un an était de 18 et 12 % pour les stratégies chirurgicales et non chirurgicales, respectivement. Il s'agit d'un taux inférieur à certaines séries anciennes où ce taux était autour de 50%<sup>95,96</sup>, mais cohérent avec une récente série rétrospective australienne. Cette étude de Brown et al. portait sur 131 patients traités des VADS principalement par radiochimiothérapie, et retrouvait un taux de nutrition entérale de 8%<sup>97</sup>. Nous avons à l'inverse retrouvé un taux de xérostomie à un an plus faible pour les patients traités par chirurgie première, que ce soit pour les stades précoces ou localement avancés, de manière statistiquement significative. Les doses d'irradiation plus importantes pour les patients traités par radio+/-chimiothérapie d'emblée ainsi que le caractère

non systématique de l'irradiation post opératoire pour les patients traités par chirurgie première (principalement de stade précoce) peuvent en partie expliquer ces résultats. D'autres séries publiées sur le sujet ont ainsi rapportés une supériorité de la stratégie chirurgicale sur la stratégie non chirurgicale en terme de séquelle fonctionnelle sur la salivaires<sup>98</sup>.

Une des forces de notre étude réside dans le fait que le statut p16 ait été déterminé pour la totalité des patients inclus dans l'analyse, soit initialement lors de la prise en charge initiale, soit a posteriori pour les besoins de cette étude. Nous avons montré que le statut p16 était un des facteurs pronostiques les plus importants, et que son impact sur la survie était indépendant du stade tumoral et de la stratégie thérapeutique utilisée. Le rôle pronostique du statut p16 des CEO est bien connu et a été rapporté par de multiples études<sup>28,51,99</sup>. Néanmoins, la plupart de ces études concernaient des patients traités par radio+/-chimiothérapie et il est intéressant de constater que l'impact pronostique favorable du caractère p16+ est indépendant de la stratégie thérapeutique et donc aussi valable pour les patients opérés. Ainsi il nous a paru indispensable d'évaluer le rôle pronostique de la stratégie thérapeutique utilisée de manière séparée dans chacun des sous-groupes p16+ et p16-.

Pour la population p16+, tous stades confondus, nous avons retrouvé une survie globale, spécifique et sans récurrence à 5 ans de 89,2, 96,8 et 84,0% pour les patients traités par chirurgie première, et de 84,2%, 87,2% et 70,4% pour les patients traités par radio+/-chimiothérapie, respectivement. Dans ce sous-groupe de patients p16+, nous n'avons pas retrouvé d'impact pronostique significatif de la stratégie thérapeutique sur la survie globale. Bien qu'il n'existe ainsi que peu d'études ayant comparé les deux stratégies thérapeutiques pour les patients porteurs de CEO HPV induits, ces résultats concordent avec ceux d'une récente étude américaine similaire. Ainsi, Kelly et al.<sup>100</sup> ont réalisé une étude rétrospective multicentrique, de nouveau à partir de la base de données américaine (National Cancer Database). Ils ont inclus 3063 patients porteurs de CEO de stade T1 N2a-b ou T2N1-2b HPV-induits, et comparé la survie globale en fonction de la réalisation d'une chirurgie première ou d'une radiochimiothérapie. Entre les 1576 patients traités par radiochimiothérapie et les 1487 patients traités par chirurgie première, il n'a pas été mis en évidence de différence de survie globale, tout comme dans notre série. Cependant, l'étude de la base de données américaines ne permet pas de fournir les dates et de préciser le type d'événements carcinologiques au cours du suivi. Ainsi, une des forces de notre étude est d'apporter des informations supplémentaires puisque, malgré une survie globale similaire, nous avons mis en évidence des différences en termes de survie spécifique, mais surtout de survie sans récurrence. Ces différences de survies étaient statistiquement significatives en analyses uni et multivariées. Le caractère pronostique de la

réalisation d'une chirurgie première uniquement sur les survies directement liées aux évènements carcinologiques souligne l'efficacité de cette stratégie en termes de contrôle de la maladie cancéreuse. L'absence de différence en termes de survie globale peut en partie s'expliquer par un nombre de décès trop faible, résultant en une puissance insuffisante. L'étude papillophar<sup>80</sup> n'avait quant à elle pas mis en évidence de différence de survie sans récurrence entre stratégies non chirurgicale et chirurgicale pour les patients HPV+. Cependant, le faible effectif des patients HPV+ (92 cas) dans cette étude peut en partie expliquer cela.

La limite de la stratégie chirurgicale pour les CEO p16+ est d'aboutir à un traitement lourd et complexe, le plus souvent trimodal, alors même que plusieurs études évaluent actuellement les possibilités de désescalade thérapeutique chez ces patients HPV+. Ainsi, 65,1% des patients atteints d'une tumeur p16+ de stade localement avancé ont reçu une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie post opératoire. Cela correspond au taux rapportés dans d'autres séries chirurgicales<sup>91,101</sup>. Ces traitements multimodaux, outre leur coût et leur lourdeur pour les patients, pourraient aussi être à l'origine d'une toxicité tardive plus importante et inutile au regard du faible bénéfice attendu en termes de survie globale. Le rôle de la chirurgie première, qui semble la stratégie la plus efficace sur le plan carcinologique, sera certainement redéfini au cours de ces prochaines années pour ces CEO p16+. Il est ainsi probable que les études en cours montrent une possibilité de surseoir ou d'adapter le traitement postopératoire chez des patients sélectionnés après une chirurgie complète.

Pour la population p16-, les survies globale, spécifique et sans récurrence à 5 ans étaient respectivement de 76,5, 81,3 et 61,5% pour le groupe traité par chirurgie première, et de 49,9, 61,8 et 43,4% pour le groupe traité par radio+/-chimiothérapie. Ces résultats sont concordants avec ceux publiés comparant les survies des patients atteints de CEO p16+ et p16-<sup>102,103</sup>. Ils apparaissent même supérieurs à ceux d'autres études de référence comme celle de Ang et al.<sup>51</sup>, où la survie globale à 3 ans était de 57% pour les patient HPV-, ou celle de Posner et al<sup>28</sup>, où la survie globale à 5 ans était de 35%. Nous avons observé dans cette population p16- que le recours à une stratégie chirurgicale avait un impact pronostique favorable à la fois sur les survies globale, spécifique et sans récurrence, tous stades confondus et pour les stades localement avancés. Nous n'avons en revanche pas observé de différence significative entre les deux stratégies thérapeutiques pour les stades précoces concernant la survie sans récurrence. Depuis la mise évidence de l'implication du virus HPV, il n'existe que très peu d'études ayant étudié le traitement optimal pour les patients atteints de CEO non HPV-induits. Cela peut s'expliquer par l'engouement de la recherche biomédicale pour cette nouvelle entité pathologique que

constitue ces CEO liés à l'HPV, et par l'incidence décroissante des CEO non HPV-induits qui sont devenus minoritaires dans les pays développés les plus productifs en matière de littérature scientifique. La principale étude publiée récemment au sujet des CEO non HPV-induits est celle de Kelly et al.<sup>104</sup>. Les auteurs ont appliqué la même méthodologie que pour les patients HPV+. Ils ont ainsi réalisé une étude rétrospective multicentrique à partir de la base de données américaine (NCDB), afin de comparer chez 1044 patients atteints de CEO de stades T1-T2 N1-N2b les survies globales obtenues après chirurgie première (460 patients) ou radiochimiothérapie d'emblée (584 patients). Ils ont tout d'abord observé des différences similaires à celles de notre étude entre les patients opérés et non-opérés (stade T et N plus élevés dans le groupe radiochimiothérapie d'emblée) que dans notre étude. Il existait également un score de comorbidité plus important dans le groupe non chirurgical. De façon similaire à notre étude, ils ont observé que 59,1% des patients opérés (contre 47,5% tous stades confondus et 60,1% pour les patients de stade localement avancé dans notre étude) avaient reçu un traitement trimodal avec la réalisation d'une radiochimiothérapie post opératoire. Ils n'ont pas retrouvé de différence significative entre les deux stratégies thérapeutiques en survie globale. Les facteurs pronostiques étaient le stade T et le score de comorbidité. Ils concluaient donc à une absence de différence entre les deux stratégies. Une des principales limites de leur étude est de ne pas avoir inclus les tumeurs de stade T plus élevé. Par ailleurs, cette étude a été réalisée à partir de la base de données américaine. Comme nous l'avons déjà dit plus haut, l'analyse de cette base présente comme principale limite de ne pas pouvoir précisément analyser les événements carcinologiques (survie spécifique et sans récurrence). L'étude papillophar<sup>80</sup> a, quant à elle, retrouvé des résultats similaires aux nôtres. En effet, sur le suivi prospectif d'une cohorte de CEO avec statut HPV déterminé, ils ont mis en évidence que la stratégie thérapeutique par chirurgie première apportait un bénéfice en termes de survie globale. Au total, à la lumière de ces résultats, il semble essentiel de privilégier une stratégie chirurgicale première chez les patients porteurs d'un CEO p16- opérable, et ce, quel que soit le stade tumoral.

La principale limite de ce travail est son caractère rétrospectif. En effet, les patients traités selon une stratégie chirurgicale ou non-chirurgicale, en l'absence de randomisation, n'étaient donc pas directement comparables tant sur le plan de l'état général que des caractéristiques de la tumeur. Nous avons donc tenté de limiter ce biais en excluant d'emblée l'ensemble des patients avec un état général trop altéré (ASA4), ou une tumeur inopérable (T4b). Nous avons également décrit les sous localisations de l'oropharynx atteintes par la tumeur pour évaluer la proportion de chacune dans chaque stratégie thérapeutique. Par ailleurs,

l'analyse des résultats carcinologiques a été déclinée suivant le statut HPV et le stade tumoral, précoce ou localement avancé. De plus, les analyses multivariées nous ont permis d'évaluer l'impact de la stratégie thérapeutique en tenant compte de plusieurs facteurs confondants comme le niveau de comorbidités, le stade tumoral, la localisation et les extensions de la tumeur. Une prochaine analyse statistique basée sur le calcul d'un score de propension devrait permettre encore de limiter ce biais de sélection des patients dans chaque groupe de traitement. En effet, ce moyen statistique permet de prendre en compte l'ensemble des caractéristiques de chaque patient, afin d'aboutir au calcul d'un score. Chaque patient de chaque groupe peut ainsi être apparié avec le patient le plus similaire de l'autre groupe, afin de pouvoir apporter la plus grande comparabilité possible<sup>105</sup>.

Une des forces de cette étude réside dans son caractère multicentrique, permettant ainsi de limiter l'effet centre, d'autant plus que, comme l'a montré la première partie de ce travail, il existe des différences majeures de stratégie thérapeutique d'un centre à l'autre. L'autre force majeure de ce travail est le nombre important de patients inclus dans cette cohorte, avec un statut p16 déterminé pour chaque patient. Il s'agit en effet de la plus large série européenne sur le sujet. Enfin, ce travail a été réalisé directement à partir des dossiers médicaux de chaque patient, conduisant à une collecte de données exhaustives. Il sera donc possible de réaliser des études et analyses complémentaires sur chaque facteur pronostique identifié dans ce travail, ainsi que sur de multiples autres sujets.

## 5 - Conclusion

La stratégie thérapeutique, chirurgicale ou non chirurgicale, est un facteur pronostique indépendant des CEO, quel que soit le statut HPV. Le recours à une stratégie chirurgicale est ainsi associé à une meilleure survie spécifique et sans récurrence pour les CEO p16+, ainsi qu'à une meilleure survie globale pour les CEO p16-. Les bénéfices apportés en termes de survie par la chirurgie première sont plus importants pour les CEO de stade localement avancé. Ces éléments sont concordants avec plusieurs études rétrospectives récentes mais devront être confirmés par des études prospectives. De plus, à l'image de la récente modification de la classification pronostique TNM en fonction du statut p16<sup>84</sup>, les recommandations thérapeutiques devraient également évoluer en fonction du caractère HPV induit des CEO. Ces résultats permettent de réaffirmer le rôle central de la chirurgie première dans le traitement des patients atteints d'un CEO, en particulier pour les tumeurs non liées à l'HPV. Pour les patients porteurs d'un CEO p16+, pour lesquels il existe actuellement de nombreuses études de désescalade thérapeutique, en raison de leur pronostic plus favorable<sup>106</sup>, la place de la chirurgie dans l'arsenal thérapeutique reste à redéfinir, en tenant compte des progrès apportés par la chirurgie transorale robot-assistée et des possibilités dans le futur de modifier les indications et modalités des traitements postopératoires.

## Conclusion générale et perspectives

Nous avons ainsi pu voir dans ce travail qu'il existait une importante disparité dans le choix de la stratégie thérapeutique dans la prise en charge des CEO entre les différents centres. Les principaux facteurs influençant la décision thérapeutique retrouvés dans notre étude étaient le stade T et N, la sous-localisation anatomique de la tumeur (sillon amygdalo-glosse) et ses extensions (cavité buccale, pharyngo-larynx). Nous avons également mis en évidence une tendance non significative à orienter les patients atteints d'un CEO p16-positif vers un traitement non chirurgical.

Nous avons également retrouvé que la stratégie thérapeutique utilisée était un facteur pronostique majeur et indépendant pour les survies globale, spécifique et sans récurrence. Le recours à une stratégie chirurgicale était ainsi associé à un gain de survie, principalement pour les stades localement avancés et les CEO p16-. Cette stratégie a conduit à la réalisation d'un traitement trimodal pour environ deux tiers des patients de stade avancé et a été associée à un niveau de dysphagie plus élevé que celui des patients traités par radio+/-chimiothérapie.

L'influence potentielle d'autres facteurs, non détaillés ici, sur les résultats carcinologiques et fonctionnels (facteurs histologiques pour les patients opérés, modalités précises du traitement pour les patients non opérés comme la réalisation d'une chimiothérapie d'induction...) pourra être évaluée dans de prochaines études. Ainsi, cette base de données, constituée directement à partir des dossiers médicaux, permettra de réaliser de multiples analyses pour préciser au mieux l'intérêt de ces facteurs.

De la même manière, ces résultats seront à confirmer par d'autres études prospectives. Plusieurs études sont actuellement en cours pour évaluer des protocoles de désescalade thérapeutique pour les CEO HPV-induits. D'autres études prospectives comparent actuellement les stratégies chirurgicales et non chirurgicales pour les CEO de stade précoce. Pour les CEO localement avancés non HPV-induits, qui semblent le plus bénéficier du traitement chirurgical, des protocoles d'intensification thérapeutique, intégrant notamment les immunothérapies comme les inhibiteurs de check-point immunitaire (antiPD-1/PD-L1) pourraient améliorer les résultats carcinologiques de ce type de CEO avec un pronostic moins favorable.

## Bibliographie

1. Ligier K, Belot A, Launoy G, et al. Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: Incidence over 1980-2005 and projection to 2010. *Oral Oncol.* 2011;47(4):302-307. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.02.013.
2. Haute Autorité de Santé - Institut National du cancer. Guide - Affection longue durée - Cancer des voies aérodigestives supérieures. *Haute Autorité Santé Guid ALD 30.* 2009;Novembre(www.has-sante.fr et sur www.e-cancer.fr).
3. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol.* 2013;31(36):4550-4559. doi:10.1200/JCO.2013.50.3870.
4. Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: Differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncol.* 2014;50(5):387-403. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.01.016.
5. Louie KS, Mehanna H, Sasieni P. Trends in head and neck cancers in England from 1995 to 2011 and projections up to 2025. *Oral Oncol.* 2015;51(4):341-348. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.01.002.
6. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1944-1956. doi:10.1056/NEJMoa065497.
7. Gillison ML. Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(9):709-720. doi:10.1093/jnci/92.9.709.
8. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011;29(32):4294-4301. doi:10.1200/JCO.2011.36.4596.
9. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):467-475. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0551.
10. Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(12):1337-1344. doi:10.1080/00016480510043945.
11. Habbous S, Chu KP, Lau H, et al. Human papillomavirus in oropharyngeal cancer in Canada: analysis of 5 comprehensive cancer centres using multiple imputation. *CMAJ.* 2017;189(32):E1030-E1040. doi:10.1503/cmaj.161379.
12. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10(4):321-322. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19350698>. Accessed June 6, 2018.
13. el-Naggar AK, Westra WH. p16 EXPRESSION AS A SURROGATE MARKER FOR HPV-RELATED OROPHARYNGEAL CARCINOMA: A GUIDE FOR INTERPRETATIVE RELEVANCE AND CONSISTENCY. *Head Neck.* 2012;36(10):1391. doi:10.1002/HED.
14. Schlecht NF, Brandwein-Gensler M, Nuovo GJ, et al. A comparison of clinically utilized human papillomavirus detection methods in head and neck cancer. *Mod Pathol.* 2011;24(10):1295-1305. doi:10.1038/modpathol.2011.91.
15. Jordan RC, Lingen MW, Perez-Ordóñez B, et al. Validation of methods for

- oropharyngeal cancer HPV status determination in US cooperative group trials. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(7):945-954. doi:10.1097/PAS.0b013e318253a2d1.
16. Lewis JS, Jr. p16 Immunohistochemistry as a standalone test for risk stratification in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2012;6 Suppl 1(Suppl 1):S75-82. doi:10.1007/s12105-012-0369-0.
  17. Evans M, Newcombe R, Fiander A, et al. Human Papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: an observational study of diagnosis, prevalence and prognosis in a UK population. *BMC Cancer*. 2013;13(9):220. doi:10.1186/1471-2407-13-220.
  18. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1319-1331. doi:10.1016/S1470-2045(14)70471-1.
  19. Razzaghi H, Saraiya M, Thompson TD, Henley SJ, Viens L, Wilson R. Five-year relative survival for human papillomavirus-associated cancer sites. *Cancer*. 2018;124(1):203-211. doi:10.1002/cncr.30947.
  20. Lacau St Guily J, Rousseau A, Baujat B, et al. Oropharyngeal cancer prognosis by tumour HPV status in France: The multicentric Papillophar study. *Oral Oncol*. 2017;67:29-36. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.01.012.
  21. St Guily JL, Jacquard A-C, Prétet J-L, et al. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France—The EDiTH VI study. *J Clin Virol*. 2011;51(2):100-104. doi:10.1016/j.jcv.2011.03.003.
  22. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(6):407-420. doi:10.1093/jnci/djn025.
  23. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3235-3242. doi:10.1200/JCO.2015.61.6995.
  24. Carlander ALF, Grønhoj Larsen C, Jensen DH, et al. Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: A Danish population-based study from 2011 to 2014. *Eur J Cancer*. 2017;70:75-82. doi:10.1016/j.ejca.2016.10.015.
  25. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294-4301. doi:10.1200/JCO.2011.36.4596.
  26. Stenmark MH, Shumway D, Guo C, et al. Influence of human papillomavirus on the clinical presentation of oropharyngeal carcinoma in the United States. *Laryngoscope*. 2017;127(10):2270-2278. doi:10.1002/lary.26566.
  27. Urban D, Corry J, Rischin D. What is the best treatment for patients with human papillomavirus-positive and -negative oropharyngeal cancer? *Cancer*. 2014;120(10):1462-1470. doi:10.1002/cncr.28595.
  28. Posner MR, Lorch JH, Golubeva O, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: A subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol*. 2011;22(5):1071-1077. doi:10.1093/annonc/mdr006.
  29. C.H. Beauvillain de Montreuil. *Cancer de l'oropharynx - Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale*.
  30. JL F. Traitement des cancers de l'arrière-gorge. Mémoire original. In: *Annales Des Maladies de l'oreille et Du Larynx*. TXXIX.; 1903:vol 3: 213-6.
  31. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with

- advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324(24):1685-1690.
32. National Cancer Institute. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Head and Neck Cancers. Version 2.2018. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).  
<https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet>.
  33. Hinerman RW, Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. External beam irradiation alone or combined with neck dissection for base of tongue carcinoma: an alternative to primary surgery. *Laryngoscope*. 1994;104(12):1466-1470. doi:10.1288/00005537-199412000-00007.
  34. Mendenhall WM, Stringer SP, Amdur RJ, Hinerman RW, Moore-Higgs GJ, Cassisi NJ. Is radiation therapy a preferred alternative to surgery for squamous cell carcinoma of the base of tongue? *J Clin Oncol*. 2000;18(1):35-42.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10623691>. Accessed February 13, 2016.
  35. Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol*. 2000;18(11):2219-2225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10829041>. Accessed January 8, 2016.
  36. Erkal HŞ, Serin M, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP, Mendenhall WM. Squamous cell carcinomas of the soft palate treated with radiation therapy alone or followed by planned neck dissection. *Int J Radiat Oncol*. 2001;50(2):359-366. doi:10.1016/S0360-3016(00)01578-9.
  37. Denittis AS, Machtay M, Rosenthal DI, et al. Advanced oropharyngeal carcinoma treated with surgery and radiotherapy: oncologic outcome and functional assessment. *Am J Otolaryngol*. 2001;22(5):329-335. doi:10.1053/ajot.2001.26492.
  38. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: Surgery, radiation therapy, or both. *Cancer*. 2002;94(11):2967-2980. doi:10.1002/cncr.10567.
  39. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Villaret DB. Definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the base of tongue. *Am J Clin Oncol*. 2006;29(1):32-39. doi:10.1097/01.coc.0000189680.60262.eb.
  40. Chera BS, Amdur RJ, Hinerman RW, et al. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the soft palate. *Head Neck*. 2008;30(8):1114-1119. doi:10.1002/hed.20848.
  41. Polednak AP. Growth of the Epidemic of Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinomas in Whites in Selected US Metropolitan and Nonmetropolitan Counties, 1992-2013. *J Registry Manag*. 2017;44(1):4-10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29595939>. Accessed June 30, 2018.
  42. Osazuwa-Peters N, Simpson MC, Massa ST, Adjei Boakye E, Antisdell JL, Varvares MA. 40-year incidence trends for oropharyngeal squamous cell carcinoma in the United States. *Oral Oncol*. 2017;74(September):90-97. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.09.015.
  43. Megwalu UC, Sirjani D, Devine EE. Oropharyngeal squamous cell carcinoma incidence and mortality trends in the United States, 1973-2013. *Laryngoscope*. 2017. doi:10.1002/lary.26972.
  44. Stein AP, Saha S, Yu M, Kimple RJ, Lambert PF. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma in the United States across time. *Chem Res Toxicol*. 2014;27(4):462-469. doi:10.1021/tx500034c.

45. Blasco MA, Svider PF, Tenbrunsel T, et al. Recent trends in oropharyngeal cancer funding and public interest. *Laryngoscope*. 2017;127(6):1345-1350. doi:10.1002/lary.26471.
46. Gilbert J, Gillison ML, Haddad RI, et al. NCCN Guidelines Version 2.2016 Panel Members Head and Neck Cancers. 2016. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf). Accessed October 4, 2017.
47. Mehanna H, Kong A, Ahmed S. Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S181-S190. doi:10.1017/S002221511600061X.
48. Shah BA, Qureshi MM, Jalisi S, et al. Analysis of decision making at a multidisciplinary head and neck tumor board incorporating evidence-based National Cancer Comprehensive Network (NCCN) guidelines. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(4):248-254. doi:10.1016/j.prro.2015.11.006.
49. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(30):3365-3373. doi:10.1200/JCO.2014.55.1937.
50. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):781-789. doi:10.1016/S1470-2045(10)70017-6.
51. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(1):24-35. doi:10.1056/NEJMoa0912217.
52. Rischin D, Young RJ, Fisher R, 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*. 2010;28(27):4142-4148. doi:10.1200/JCO.2010.29.2904.
53. Fakhry C, Westra WH, Li S, 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*. 2008;100(4):261-269. doi:10.1093/jnci/djn011.
54. Mirghani H, Amen F, Blanchard P, et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: Ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer*. 2015;136(7):1494-1503. doi:10.1002/ijc.28847.
55. Kelly JR, Husain ZA, Burtneess B. Treatment de-intensification strategies for head and neck cancer. *Eur J Cancer*. 2016;68:125-133. doi:10.1016/j.ejca.2016.09.006.
56. Mañós M, Giral J, Rueda A, et al. Multidisciplinary management of head and neck cancer: First expert consensus using Delphi methodology from the Spanish Society for Head and Neck Cancer (part 1). *Oral Oncol*. 2017;70:58-64. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.04.004.
57. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. *Head Neck*. 2008;30(7):898-903. doi:10.1002/hed.20796.
58. Fakhry C, Westra WH, Li S, 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*. 2008;100(4):261-269. doi:10.1093/jnci/djn011.
59. Lewis JS, Thorstad WL, Chernock RD, et al. p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(8):1088-1096. doi:10.1097/PAS.0b013e3181e84652.

60. Lassen P, Eriksen JG, Krogdahl A, 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*. 2011;100(1):49-55. doi:10.1016/j.radonc.2011.02.010.
61. Bonner JA, Mesia R, Giralt J, et al. p16, HPV, and Cetuximab: What Is the Evidence? *Oncologist*. 2017;theoncologist.2016-0433. doi:10.1634/theoncologist.2016-0433.
62. Vermorcken JB. Human Papillomavirus (HPV): A Criterion for Therapeutic Decision in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck? In: *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progres Dans Les Recherches Sur Le Cancer*. Vol 206.; 2017:137-147. doi:10.1007/978-3-319-43580-0\_10.
63. Cracchiolo JR, Baxi SS, Morris LG, et al. Increase in primary surgical treatment of T1 and T2 oropharyngeal squamous cell carcinoma and rates of adverse pathologic features: National Cancer Data Base. *Cancer*. 2016;122(10):1523-1532. doi:10.1002/cncr.29938.
64. Howard J, Masterson L, Dwivedi RC, et al. Minimally invasive surgery versus radiotherapy/chemoradiotherapy for small-volume primary oropharyngeal carcinoma. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;12:CD010963. doi:10.1002/14651858.CD010963.pub2.
65. Gorphe P, Blanchard P, Morinière S, Fakhry N. Treatment strategies in early-stage oropharyngeal squamous cell carcinoma: a French national survey. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(8):2201-2207. doi:10.1007/s00405-015-3744-0.
66. Kamran SC, Qureshi MM, Jalisi S, Salama A, Grillone G, Truong MT. Primary surgery-versus primary radiation-based treatment for locally advanced oropharyngeal cancer. *Laryngoscope*. 2017:1-12. doi:10.1002/lary.26903.
67. Soo K-C, Tan E-H, Wee J, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer*. 2005;93(3):279-286. doi:10.1038/sj.bjc.6602696.
68. Allal AS, Nicoucar K, Mach N, Dulguerov P. Quality of life in patients with oropharynx carcinomas: assessment after accelerated radiotherapy with or without chemotherapy versus radical surgery and postoperative radiotherapy. *Head Neck*. 2003;25(10):833-9; discussion 839-40. doi:10.1002/hed.10302.
69. Harrison LB, Zelefsky MJ, Armstrong JG, Carper E, Gaynor JJ, Sessions RB. Performance status after treatment for squamous cell cancer of the base of tongue—A comparison of primary radiation therapy versus primary surgery. *Int J Radiat Oncol*. 1994;30(4):953-957. doi:10.1016/0360-3016(94)90371-9.
70. Song S, Wu HG, Lee CG, et al. Chemoradiotherapy versus surgery followed by postoperative radiotherapy in tonsil cancer: Korean Radiation Oncology Group (KROG) study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):1-8. doi:10.1186/s12885-017-3571-3.
71. Mirghani H, Saint-Guily JL. Papillomavirus humain et cancer de l'oropharynx. doi:10.1016/S0246-0351(15)69773-2.
72. Fonmarty D, Cherrière S, Fleury H, et al. Study of the concordance between p16 immunohistochemistry and HPV-PCR genotyping for the viral diagnosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(3):135-139. doi:10.1016/j.anorl.2015.01.003.
73. Granata R, Miceli R, Orlandi E, et al. Tumor stage, human papillomavirus and smoking status affect the survival of patients with oropharyngeal cancer: an Italian validation

- study. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1832-1837. doi:10.1093/annonc/mdr544.
74. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J cancer.* 2017;141(4):664-670. doi:10.1002/ijc.30716.
  75. Lucas-Roxburgh R, Benschop J, Lockett B, van den Heever U, Williams R, Howe L. The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer in a New Zealand population. Tornesello ML, ed. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186424. doi:10.1371/journal.pone.0186424.
  76. Fossum GH, Lie AK, Jebsen P, Sandlie LE, Mork J. Human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma in South-Eastern Norway: prevalence, genotype, and survival. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2017;274(11):4003-4010. doi:10.1007/s00405-017-4748-8.
  77. Donà MG, Spriano G, Pichi B, et al. Human papillomavirus infection and p16 overexpression in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a case series from 2010 to 2014. *Future Microbiol.* 2015;10(8):1283-1291. doi:10.2217/FMB.15.55.
  78. Morbini P, Benazzo M. Human papillomavirus and head and neck carcinomas: focus on evidence in the babel of published data. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016;36(4):249-258. doi:10.14639/0392-100X-853.
  79. Mena M, Taberna M, Tous S, et al. Double positivity for HPV-DNA/p16ink4a is the biomarker with strongest diagnostic accuracy and prognostic value for human papillomavirus related oropharyngeal cancer patients. *Oral Oncol.* 2018;78:137-144. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.01.010.
  80. Lacau St Guily J, Rousseau A, Baujat B, et al. Oropharyngeal cancer prognosis by tumour HPV status in France: The multicentric Papillophar study. *Oral Oncol.* 2017;67:29-36. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.01.012.
  81. Gao G, Chernock RD, Gay HA, et al. A novel RT-PCR method for quantification of human papillomavirus transcripts in archived tissues and its application in oropharyngeal cancer prognosis. *Int J cancer.* 2013;132(4):882-890. doi:10.1002/ijc.27739.
  82. Grønhøj Larsen C, Gyldenløve M, Jensen DH, et al. Correlation between human papillomavirus and p16 overexpression in oropharyngeal tumours: a systematic review. *Br J Cancer.* 2014;110(6):1587-1594. doi:10.1038/bjc.2014.42.
  83. Perrone F, Gloghini A, Cortelazzi B. Isolating p16-positive/HPV-negative oropharyngeal cancer : an effort worth making. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(5):774-777. doi:10.1097/PAS.0b013e3182116a45.
  84. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(7). doi:10.1007/s11864-017-0484-y.
  85. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct Risk Factor Profiles for Human Papillomavirus Type 16?Positive and Human Papillomavirus Type 16?Negative Head and Neck Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2008;100(6):407-420. doi:10.1093/jnci/djn025.
  86. Canis M, Martin A, Kron M, et al. Results of transoral laser microsurgery in 102 patients with squamous cell carcinoma of the tonsil. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(8):2299-2306. doi:10.1007/s00405-012-2335-6.
  87. Yildirim G, Morrison WH, Rosenthal DI, et al. Outcomes of patients with tonsillar carcinoma treated with post-tonsillectomy radiation therapy. *Head Neck.* 2010;32(4):473-480. doi:10.1002/hed.21207.

88. Poulsen M, Porceddu S V., Kingsley PA, Tripcony L, Coman W. Locally Advanced Tonsillar Squamous Cell Carcinoma: Treatment Approach Revisited. *Laryngoscope*. 2007;117(1):45-50. doi:10.1097/01.mlg.0000243044.91193.32.
89. Wagner S, Wittekindt C, Sharma SJ, et al. Human papillomavirus association is the most important predictor for surgically treated patients with oropharyngeal cancer. *Br J Cancer*. 2017;116(12):1604-1611. doi:10.1038/bjc.2017.132.
90. Wuerdemann N, Wittekindt C, Sharma SJ, et al. Risk Factors for Overall Survival Outcome in Surgically Treated Human Papillomavirus-Negative and Positive Patients with Oropharyngeal Cancer. *Oncol Res Treat*. 2017;40(6):320-327. doi:10.1159/000477097.
91. Roden DF, Schreiber D, Givi B. Triple-modality treatment in patients with advanced stage tonsil cancer. *Cancer*. 2017;123(17):3269-3276. doi:10.1002/cncr.30728.
92. Sullivan BO, Huang SH, Siu LL, et al. Deintensification Candidate Subgroups in Human Papillomavirus – Related Oropharyngeal Cancer According to Minimal Risk of Distant Metastasis. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):543-550. doi:10.1200/JCO.2012.44.0164.
93. Farsi NJ, Rousseau M-C, Schlecht N, et al. Aetiological heterogeneity of head and neck squamous cell carcinomas: the role of human papillomavirus infections, smoking and alcohol. *Carcinogenesis*. 2017;38(12):1188-1195. doi:10.1093/carcin/bgx106.
94. Bozec A, Demez P, Gal J, et al. Long-term quality of life and psycho-social outcomes after oropharyngeal cancer surgery and radial forearm free-flap reconstruction: A GETTEC prospective multicentric study. *Surg Oncol*. 2018;27(1):23-30. doi:10.1016/j.suronc.2017.11.005.
95. Shiley SG, Hargunani CA, Skoner JM, Holland JM, Wax MK. Swallowing function after chemoradiation for advanced stage oropharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(3):455-459. doi:10.1016/j.otohns.2005.10.054.
96. Skoner JM, Andersen PE, Cohen JI, Holland JJ, Hansen E, Wax MK. Swallowing function and tracheotomy dependence after combined-modality treatment including free tissue transfer for advanced-stage oropharyngeal cancer. *Laryngoscope*. 2003;113(8):1294-1298. doi:10.1097/00005537-200308000-00005.
97. Brown T, Banks M, Hughes BGM, Lin C, Kenny LM, Bauer JD. Impact of early prophylactic feeding on long term tube dependency outcomes in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2017;72:17-25. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.06.025.
98. Boscolo-Rizzo P, Stellin M, Fuson R, Marchiori C, Gava A, Mosto MC Da. Long-term quality of life after treatment for locally advanced oropharyngeal carcinoma: Surgery and postoperative radiotherapy versus concurrent chemoradiation. *Oral Oncol*. 2009;45(11):953-957. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.06.005.
99. O'Rorke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2012;48(12):1191-1201. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.06.019.
100. Kelly JR, Park HS, An Y, et al. Upfront surgery versus definitive chemoradiotherapy in patients with human Papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell cancer. *Oral Oncol*. 2018;79(November 2017):64-70. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.02.017.
101. Gildener-Leapman N, Kim J, Abberbock S, et al. Utility of up-front transoral robotic surgery in tailoring adjuvant therapy. *Head Neck*. 2016;38(8):1201-1207. doi:10.1002/hed.24390.
102. Rischin D, Young RJ, Fisher R, 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*. 2010;28(27):4142-4148. doi:10.1200/JCO.2010.29.2904.
103. Dillon MT, Harrington KJ. Human papillomavirus-negative pharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3251-3261. doi:10.1200/JCO.2015.60.7804.
  104. Kelly JR, Park HS, An Y, et al. Comparison of survival outcomes among human papillomavirus–negative cT1-2 N1-2b patients with oropharyngeal squamous cell cancer treated with upfront surgery vs definitive chemoradiation therapy: An observational study. *JAMA Oncol*. 2017;3(8):1107-1111. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5769.
  105. Glynn RJ, Schneeweiss S, Sturmer T. Indications for Propensity Scores and Review of their Use in Pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(3):253-259. doi:10.1111/j.1742-7843.2006.pto\_293.x.
  106. Mirghani H, Amen F, Blanchard P, et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: Ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer*. 2015;136(7):1494-1503. doi:10.1002/ijc.28847.

## Liste des abréviations

ADN: acide désoxyribonucléique  
AJCC: American Joint Committee on Cancer  
AM: analyse multivariée  
ARN: acide ribonucléique  
ASA: american society of anesthesiologist  
AU : analyse univariée  
BDL : base de langue  
CB : cavité buccale  
CEO: carcinome épidermoïde de l'oropharynx  
CT : chimiothérapie  
DOSS: dysphagia outcome severity scale  
ET : écart-type  
GETTEC : Groupe d'Étude des Tumeurs de la Tête Et du Cou  
GST : gastrostomie  
HPL hypopharynx ou larynx  
HPV : Human Papilloma Virus  
IHC : immunohistochimie  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
KFI : Kaplan Feinstein Index  
NCDB : National Cancer DataBase  
PA : paquets-années  
PCR : polymerase chain reaction  
PPL : paroi pharyngé latérale  
PPP : paroi pharyngé postérieure  
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
ROOM : reunion oncologie orl méditerranée  
RTE : radiothérapie externe  
RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction  
SAG : sillon amygdalo-glosse  
SNE : sonde de nutrition entérale  
SNG : sonde nasogastrique  
TDM : tomodensitométrie  
TEP-TDM : tomodensitométrie avec tomographie par émission de positrons  
VL : voile

## Annexes

### Annexe 1 – score TNM de la 7<sup>ème</sup> classification UICC-AJCC

T1	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension
T2	Tumor > 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor > 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of the epiglottis
T4a	<p>Moderately advanced local disease</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor invades the larynx, deep/extrinsic muscle of the tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible</li> </ul>
T4b	<p>Very advanced local disease</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor invades lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, or skull base or encases the carotid artery</li> </ul>
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node ≤ 3 cm in greatest dimension
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node > 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension; or in multiple ipsilateral lymph nodes, none > 6 cm in greatest dimension; or in bilateral or contralateral lymph nodes, none > 6 cm in greatest dimension
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node > 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none > 6 cm in greatest dimension
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none > 6 cm in greatest dimension
N3	Metastasis in a lymph node > 6 cm in greatest dimension

## Annexe 2 Score ASA

### Scores :

#### ASA Physical Status Classification System

- 1 : Patient normal
- 2 : Patient avec anomalie systémique modérée
- 3 : Patient avec anomalie systémique sévère
- 4 : Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
- 5 : Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
- 6 : Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

Ces définitions sont disponibles dans l'édition annuelle du "ASA Relative Value Guide". Il n'y a pas d'informations supplémentaires pouvant aider à mieux classer les patients.

Référence :

- <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>

## Annexe 3 score KFI

Scoring rules for Kaplan–Feinstein scale

Cogent co-morbid ailment	Grade 3	Grade 2	Grade 1
Hypertension	Severe or malignant; papilloedema; encephalopathy; or diastolic pressure 130 mmHg or higher	Diastolic pressure 115–129 mmHg; or at any level below 130, with secondary cardiovascular or symptomatic effects such as headaches, vertigo, epistaxis	Diastolic pressure 90–114 mmHg, without secondary effects or symptoms
Cardiac	Within past 6 months: congestive heart failure, myocardial infarction, significant arrhythmias, or hospitalisation required for angina pectoris or angina-like chest pain	Congestive heart failure more than 6 months ago; or angina pectoris not requiring hospitalisation	Myocardial infarction more than 6 months ago; ECG evidence of coronary disease; or atrial fibrillation
Cerebral or psychic	Recent stroke, comatose state or suicidal state	Old stroke, with residua; recent transient ischaemic attacks; or recent episode of status epilepticus	Old stroke without residua; past transient ischaemic attacks; or frequent epileptic seizures
Respiratory	Marked pulmonary insufficiency (i.e. cyanosis, CO <sub>2</sub> narcosis); or recurrent status asthmaticus	Moderate pulmonary insufficiency (i.e. dyspnoea on slight exertion); recurrent asthmatic attacks with chronic obstructive pulmonary disease	Mild pulmonary insufficiency; recent active tuberculosis; chronic lung disease manifested only on X-rays or function tests; or recurrent asthmatic attacks without underlying lung disease
Renal	Uraemia; renal decompensation with secondary anaemia, oedema, hypertension	Azotemia, manifested by elevated BUN (> 25 mg/dl) and/or creatinine (> 3.0 mg/dl) without secondary effects; nephrotic syndrome; recurrent renal infections; hydronephrosis	Proteinuria (tests of 3+ or 4+ on two or more urinalyses, or excretion of >1 g on 24 h urine collection); recurrent lower urinary tract infections or renal stones
Hepatic	Hepatic failure (ascites, icterus, encephalopathy); or oesophageal varices	Compensated hepatic failure (cutaneous spiders, palmar erythema, hepatomegaly or other clinical evidence of chronic liver disease)	Chronic liver disease manifested on biopsy or by persistently elevated BSP (>15% retention) or bilirubin (>3 mg/dl)
Gastro-intestinal	Recent major bleeding controlled by 6 or more units of blood transfusion	Moderate bleeding, requiring transfusion but less than 6 units of blood; recent acute pancreatitis; or chronic malabsorption syndrome	Slight bleeding, not requiring transfusion; episodes of symptomatic cholelithiasis; chronic pancreatitis; or peptic ulcer
Peripheral vascular	–	Recent amputation or gangrene of extremity	Old amputation; intermittent claudication
Malignancy	Uncontrolled	Controlled (i.e. successful previous resection or other therapy); Kaposi's sarcoma	–
Locomotor impairment (regardless of cause)	Bed-to-chair existence	Moderately impaired (confined to home, nursing home, or convalescent setting)	Slightly impaired (some limitation of activity)

Alcoholism	Severely decompensated (i.e. more than one episode of delirium tremens or alcoholic seizures)	Moderately decompensated (i.e. single episode of delirium tremens or seizures); recurrent hospitalisation for alcohol-associated ailments such as gastritis or pancreatitis; nutritionally caused cachexia or anaemia; or significant behaviour problems	Mildly decompensated (i.e. "Drinking problem"); may have had hospitalisations for acute intoxication but no documented alcohol-associated ailments
Miscellaneous	Uncontrolled systemic "collagen disease" (e.g. lupus erythematosus)	Controlled systemic "collagen disease"	Recurrent epistaxis requiring transfusion; chronic active infection not specified elsewhere

BUN, blood urea nitrogen; BSP, brome sulfone phtaleine.

Scoring rules

The total score ranks from 0 to 3.

If several ailments are present, the ailment with the highest rank defines the score.

Exception: if two or more grade 2 ailments are present, the total score is 3.

## Annexe 4 : Score DOSS

**Table 1.** Dysphagia outcome and severity scale—final revision

Full per-oral nutrition (P.O): Normal diet
<p>Level 7: Normal in all situations</p> <p>Normal diet</p> <p>No strategies or extra time needed</p> <p>Level 6: Within functional limits/modified independence</p> <p>Normal diet, functional swallow</p> <p>Patient may have mild oral or pharyngeal delay, retention or trace epiglottal undercoating but independently and spontaneously compensates/clears</p> <p>May need extra time for meal</p> <p>Have no aspiration or penetration across consistencies</p> <p>Full P.O: Modified diet and/or independence</p>
<p>Level 5: Mild dysphagia: Distant supervision, may need one diet consistency restricted</p> <p>May exhibit one or more of the following</p> <p>Aspiration of thin liquids only but with strong reflexive cough to clear completely</p> <p>Airway penetration midway to cords with one or more consistency or to cords with one consistency but clears spontaneously</p> <p>Retention in pharynx that is cleared spontaneously</p> <p>Mild oral dysphagia with reduced mastication and/or oral retention that is cleared spontaneously</p> <p>Level 4: Mild-moderate dysphagia: Intermittent supervision/cueing, one or two consistencies restricted</p> <p>May exhibit one or more of the following</p> <p>Retention in pharynx cleared with cue</p> <p>Retention in the oral cavity that is cleared with cue</p> <p>Aspiration with one consistency, with weak or no reflexive cough</p> <p>Or airway penetration to the level of the vocal cords with cough with two consistencies</p> <p>Or airway penetration to the level of the vocal cords without cough with one consistency</p> <p>Level 3: Moderate dysphagia: Total assist, supervision, or strategies, two or more diet consistencies restricted</p> <p>May exhibit one or more of the following</p> <p>Moderate retention in pharynx, cleared with cue</p> <p>Moderate retention in oral cavity, cleared with cue</p> <p>Airway penetration to the level of the vocal cords without cough with two or more consistencies</p> <p>Or aspiration with two consistencies, with weak or no reflexive cough</p> <p>Or aspiration with one consistency, no cough and airway penetration to cords with one, no cough</p> <p>Nonoral nutrition necessary</p>
<p>Level 2: Moderately severe dysphagia: Maximum assistance or use of strategies with partial P.O. only (tolerates at least one consistency safely with total use of strategies)</p> <p>May exhibit one or more of the following</p> <p>Severe retention in pharynx, unable to clear or needs multiple cues</p> <p>Severe oral stage bolus loss or retention, unable to clear or needs multiple cues</p> <p>Aspiration with two or more consistencies, no reflexive cough, weak volitional cough</p> <p>Or aspiration with one or more consistency, no cough and airway penetration to cords with one or more consistency, no cough</p> <p>Level 1: Severe dysphagia: NPO: Unable to tolerate any P.O. safely</p> <p>May exhibit one or more of the following</p> <p>Severe retention in pharynx, unable to clear</p> <p>Severe oral stage bolus loss or retention, unable to clear</p> <p>Silent aspiration with two or more consistencies, nonfunctional volitional cough</p> <p>Or unable to achieve swallow</p>

## Annexe 5 : Publication dans l'European Journal of Surgical Oncology (Impact Factor : 3.688)

ARTICLE IN PRESS

European Journal of Surgical Oncology xxx (2018) 1–6



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Surgical Oncology

journal homepage: [www.ejso.com](http://www.ejso.com)

### Impact of HPV-associated p16-expression and other clinical factors on therapeutic decision-making in patients with oropharyngeal cancer: A GETTEC multicentric study

Dorian Culié <sup>a</sup>, Renaud Garrel <sup>b</sup>, Julien Viotti <sup>c</sup>, Renaud Schiappa <sup>c</sup>, Emmanuel Chamorey <sup>c</sup>, Nicolas Fakhry <sup>d</sup>, Benjamin Lallemand <sup>e</sup>, Sébastien Vergez <sup>f</sup>, Agnès Dupret-Bories <sup>f</sup>, Olivier Dassonville <sup>a</sup>, Gilles Poissonnet <sup>a</sup>, José Santini <sup>a</sup>, Frédéric Peyrade <sup>g</sup>, Karen Benezery <sup>h</sup>, Anne Sudaka <sup>i</sup>, Florence Jourdan-Soulier <sup>j</sup>, Françoise Chapel <sup>j</sup>, Bruno Guelfucci <sup>k</sup>, Alexandre Bozec <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Institut Universitaire de la Face et du Cou, Centre Antoine Lacassagne, Université Côte d'Azur, Nice, France

<sup>b</sup> Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, University Hospital of Montpellier, France

<sup>c</sup> Department of Statistics, Centre Antoine Lacassagne, Université Côte d'Azur, Nice, France

<sup>d</sup> Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, University Hospital of Marseille, France

<sup>e</sup> Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, University Hospital of Nîmes, France

<sup>f</sup> Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, Oncopole, Toulouse, France

<sup>g</sup> Department of Medical Oncology, Centre Antoine Lacassagne, Université Côte d'Azur, Nice, France

<sup>h</sup> Department of Radiotherapy, Centre Antoine Lacassagne, Université Côte d'Azur, Nice, France

<sup>i</sup> Department of Pathology, Centre Antoine Lacassagne, Université Côte d'Azur, Nice, France

<sup>j</sup> Department of Pathology, Sainte Musse Hospital, Toulon, France

<sup>k</sup> Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Sainte Musse Hospital, Toulon, France

#### ARTICLE INFO

*Article history:*  
Accepted 3 May 2018  
Available online xxx

*Keywords:*  
Oropharynx  
Cancer  
Human papillomavirus  
p16  
Therapeutic management  
Decision making process

#### ABSTRACT

*Objectives:* To analyze the impact of tumor p16 status and other clinical factors on the therapeutic decision-making process in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC).

*Methods:* We conducted a multicenter retrospective study (GETTEC collaborative study group) enrolling all OPSCC patients with a determined p16-status considered eligible for surgery between 2009 and 2014. The impact of p16-status and other clinical factors on the therapeutic decision was evaluated in multivariate analysis.

*Results:* A total of 476 patients were enrolled in the study, including 244 cases (51%) of p16-positive OPSCC. Overall, 223 (47%) patients underwent primary surgery, and 184 (83%) of them received post-operative radiotherapy ± chemotherapy. More patients with p16-positive OPSCC tended to undergo non-surgical treatment than did patients with p16-negative OPSCC ( $p = 0.10$ ). Multivariate analysis showed that 5 factors significantly influenced therapeutic management of the patients: T-stage  $\geq 3$  (towards a non-surgical strategy;  $p < 0.001$ ), N-stage  $\geq 2a$  (non-surgical strategy;  $p = 0.02$ ), tumor involvement of the glosso-tonsillar sulcus (surgical strategy;  $p = 0.002$ ), tumor extension to the oral cavity (surgical strategy;  $p < 0.009$ ) and the center of care ( $p < 0.001$ ). The rate of patients directed towards a surgical strategy varied between 9% and 74% depending on the center.

*Conclusion:* There was a non-significant trend to recommend patients with p16-positive OPSCC for non-surgical treatment. Center of care, tumor stage and tumor anatomical subsite and extensions were the main determinants of the treatment choice.

© 2018 Published by Elsevier Ltd.

#### Introduction

Human papillomavirus (HPV) is implicated in the carcinogenesis of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) and as a prognostic factor [1]. Compared to tobacco-related OPSCC, HPV-

\* Corresponding author. Institut Universitaire de la Face et du Cou, 31 avenue de Valombrose, 06103 Nice, France.

E-mail address: [alexandre.bozec@nice.unicancer.fr](mailto:alexandre.bozec@nice.unicancer.fr) (A. Bozec).

<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.022>  
0748-7983/© 2018 Published by Elsevier Ltd.

Please cite this article in press as: Culié D, et al., Impact of HPV-associated p16-expression and other clinical factors on therapeutic decision-making in patients with oropharyngeal cancer: A GETTEC multicentric study, European Journal of Surgical Oncology (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.022>

## Résumé

### Introduction

Objectifs : évaluer les facteurs influençant la stratégie thérapeutique et l'impact de la stratégie thérapeutique sur les résultats carcinologiques et fonctionnels dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx (CEO).

### Matériel et méthodes

Étude rétrospective multicentrique portant sur les patients atteints d'un CEO opérable entre 2009 et 2014. Analyses uni et multivariées des facteurs influençant le choix thérapeutique et de l'impact de la stratégie thérapeutique sur les survies globale, spécifique et sans récurrence, en fonction du statut HPV (p16) et du stade tumoral.

### Résultats

Il existait une tendance non significative à orienter les patients p16+ vers une stratégie non chirurgicale. Le stade, la localisation anatomique, les extensions de la tumeur, et le centre de traitement étaient les principaux déterminants du choix thérapeutique.

Tous stades confondus, la survie globale à 5 ans étaient de 82,2% et de 62,9% pour les stratégies chirurgicale et non chirurgicale, respectivement ( $p < 0,0001$ ). Les autres facteurs pronostiques étaient : la consommation d'alcool, le stade TN et le statut p16. Les bénéfices en termes de survie de la stratégie chirurgicale étaient supérieurs pour les CEO p16- et de stade localement avancé. Pour les CEO localement avancés, la stratégie chirurgicale était associée à un niveau de dysphagie supérieur mais à moins de xérostomie que la stratégie non chirurgicale.

### Conclusion

A côté des caractéristiques cliniques de la tumeur, le centre de traitement était le principal facteur influençant la décision thérapeutique, avec des variations importantes. Le statut p16 et la stratégie thérapeutique étaient 2 facteurs pronostiques indépendants.