



HAL
open science

Évaluation et impact pronostique de la charge mutationnelle tumorale dans les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale opérés

Aurélie Moreira

► **To cite this version:**

Aurélie Moreira. Évaluation et impact pronostique de la charge mutationnelle tumorale dans les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale opérés. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02370539

HAL Id: dumas-02370539

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02370539>

Submitted on 19 Nov 2019

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

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

UNIVERSITE de PICARDIE JULES VERNE
FACULTE de MEDECINE d'AMIENS

Année 2019

N°2019-102



Evaluation et impact pronostique
de la charge mutationnelle tumorale
dans les carcinomes épidermoïdes
de la cavité buccale opérés

Thèse pour le Doctorat en Médecine (Diplôme d'Etat)
Spécialité : Oncologie, option Oncologie médicale

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 13 septembre 2019

Par Aurélie MOREIRA

Président du jury : Monsieur le Professeur Bruno Chauffert

Membres du jury : Monsieur le Professeur Bernard Devauchelle

Monsieur le Professeur Claude Krzisch

Madame le Docteur Brigitte Gubler

Madame Maud Kamal

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Christophe Le Tourneau

À mon maître et président de jury,

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Chef du service d'Oncologie médicale
CHU d'AMIENS

Pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse.

Professeur d'oncologie mais aussi de certaines des grandes valeurs qui donnent sens à notre exercice et doivent guider nos décisions : le dévouement et l'empathie.

Nous apprenons toujours de vos décisions parfois surprenantes mais qui bénéficient toujours au patient.

Merci pour votre disponibilité tout au long de cet internat pour apaiser nos doutes, rassurer nos craintes ou juste échanger et parler « science », votre passion.

Merci de ponctuer ces journées parfois difficiles de notes d'humour qui vous caractérisent si bien et qui nous donnent le sourire.

La grandeur de votre enseignement pendant mon internat me profitera tout au long de ma carrière et j'espère être à la hauteur de vos attentes.

Je vous prie d'accepter l'expression de mon plus profond respect et le témoignage de ma sincère reconnaissance.

À mon maître,

Monsieur le Professeur Bernard DEVAUCHELLE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Chirurgie maxillo-faciale)

Docteur Honoris Causa de l'Université de Louvain Belgique

Chevalier dans l'ordre de la Légion d'Honneur

Commandeur dans l'Ordre des Palmes Académiques

Officier dans l'Ordre National de la Légion d'Honneur

Vous me faites l'honneur et le plaisir de juger ce travail.

Vos exposés, que vous savez rendre passionnants par votre don d'éloquence, nous inspirent et nous poussent vers l'excellence que vous avez acquise.

Vous trouverez ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon respect le plus profond.

À mon maître,

Monsieur le Professeur Claude KRZISCH
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Cancérologie, radiothérapie)
Oncopôle

Vous me faites l'honneur et le plaisir de juger ce travail.

Je n'ai malheureusement pas eu l'opportunité de réaliser mon stage au sein de votre service mais les échanges avec vous pendant les cours de DES ou les journées de mémoire ne se résument pas à la médecine, ils s'évadent souvent pour parler culture, éthique, société, histoire...

Le jour où vous avez accepté d'être membre de ce jury, vous avez prononcé une phrase qui m'a marquée parce qu'elle fait écho en moi « À l'avenir, ce qui fera la différence entre un robot et nous, c'est l'empathie. »

Vous trouverez ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon respect le plus profond.

À mon maître,

Madame le Docteur Brigitte GUBLER
Maître de Conférences-Praticien Hospitalier
(Immunologie)
Responsable du Centre d'Activité « Oncobiologie moléculaire »
Pôle « Biologie, pharmacie et santé des populations »

Merci pour ton accueil, ton encadrement et ton enseignement durant mon Master 2 au sein de tes laboratoires.

Je te serai toujours reconnaissante de m'avoir accompagnée dans mes premiers pas dans la recherche, depuis la manipulation de la pipette à la rédaction du mémoire en passant par les différentes étapes du raisonnement scientifique.

Cette année au laboratoire a été une expérience professionnelle mais aussi humaine formidable.

J'espère pouvoir poursuivre ces projets en continuant d'apprendre à tes côtés.

Sois assurée de ma grande admiration et de mon profond respect.

À mon maître,

Madame Maud KAMAL

PhD

Manager scientifique du département d'Essais précoces et d'innovation (D3i)

Institut Curie, Paris et Saint-Cloud

Je ne tarirai pas d'éloges à ton égard.

Travailler à tes côtés pendant mon stage à l'institut Curie a été un réel plaisir. Tu as su me prendre par la main et me donner les clés pour mener à bien mon projet de mémoire. Je te serai éternellement reconnaissante pour tout ce temps passé à m'aider et me guider.

Tu forces l'admiration non seulement par tes compétences professionnelles mais aussi par les valeurs humaines que tu transmets. Tu fais preuve d'une grande humilité et tu auras marqué mon passage à l'institut Curie sur le plan humain.

Ma gratitude pour ces moments d'échanges et d'enseignements est immense.

Sois assurée de ma grande admiration et de mon profond respect.

À mon maître et directeur de jury,

Monsieur le Professeur Christophe LE TOURNEAU
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Chef du département d'Essais précoces et d'innovation (D3i)
Institut Curie, Paris et Saint-Cloud

Vous me faites l'honneur de diriger ce travail.

J'ai eu le privilège de passer six mois au sein de votre département.

Ces six mois ont été, pour moi, l'occasion de m'immerger dans un service dédié à la recherche clinique et translationnelle. Cela a été une expérience unique et formidable dans un centre d'excellence.

Merci pour votre encadrement non seulement sur ce projet de thèse mais aussi celui de mémoire de DES au cours desquels j'ai tant appris.

Je retiendrai de vous le souvenir d'un professeur soucieux du bien-être de son équipe, proche et humain.

D'une réactivité à toute épreuve, toutes mes interrogations, doutes, craintes ont vite été apaisés. Vous respectez à la lettre cette expression que vous prononcez parfois « Ce qui est fait, n'est plus à faire ».

Vous êtes, sans nul doute, un modèle d'efficacité, un exemple d'ambition et une source d'inspiration.

Vos connaissances et votre enseignement ne semblent limités que par le temps qu'on nous accorde à vos côtés.

*Je ne saurais dissocier de ces dédicaces le **Docteur Ivan BIECHE**, chef du département de génétique de l'institut Curie, sans qui ce projet n'aurait tout simplement pas vu le jour.*

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en me confiant ce projet. Vous m'avez aidé à m'approprier ce projet, avez répondu présent à chaque entretien nécessaire pour répondre à mes doutes ou craintes avec, toujours, beaucoup de bienveillance. Ce projet est loin d'être terminé et je suis heureuse et honorée de pouvoir le poursuivre au-delà de ce projet de thèse.

*Mais c'est finalement toute votre équipe qui m'a accueillie et aidée avec toute la sympathie qui rend ce genre de travail certes intense mais néanmoins agréable et enrichissant. Pour cela, j'adresse toute ma reconnaissance à **Julien Masliah Planchon** qui m'a initié et familiarisé avec les données de séquençage sans jamais me décourager et dont les connaissances forcent mon admiration et bien sûr, **Sophie Vacher**, dont la rigueur et le professionnalisme ont permis à ce projet d'aboutir en réalisant les analyses statistiques.*

REMERCIEMENTS

À **Gabriela, Avôzito, Avózita, Avô Capela et Avó Caracena**, étoiles qui ont éclairé mon chemin et m'ont guidé les longues nuits de travail où la fatigue aurait pu me faire baisser les bras. Mon parcours a été marqué à vie par vos départs mais je sais que de là-haut vous veillez sur moi.

À **mes parents**, cette victoire ce n'est pas la mienne mais la vôtre. Si je suis parvenue jusqu'ici, c'est grâce à vous: une enfance gâtée et heureuse bien loin de la vôtre vécue dans la difficulté, des études longues et ambitieuses que vous n'avez pu suivre puisque vous avez bien vite dû troquer les bancs de l'école pour le chemin de la vie active et enfin, un travail épanouissant alors que le vôtre n'a jamais vraiment été un choix. Alors à qui le mérite ? Soyez fiers, non pas de moi ni de cette thèse, mais de vous et de m'avoir appris bien plus que ce que ces centaines de livres m'auront appris tout au long de ces années, vous m'avez transmis ce qui a fait l'essence même de mon choix pour cette spécialité : l'humanité, l'empathie, l'humilité et le respect d'autrui. J'aurais pu parcourir le même chemin, mais sans ces valeurs rien ne ferait sens. Alors merci à vous pour votre soutien inconditionnel dont je vous serai éternellement reconnaissante. Vous êtes ma fierté, ma victoire.

À **mon frère, Raphaël**. Enfant, tu as été le meilleur compagnon de jeu et de rires. Les disputes ont été bien vite oubliées au profit de ces moments de bonheur qui bercent aujourd'hui encore nos souvenirs et nos repas en famille.

À **Caroline**, belle-sœur, maîtresse et mère exemplaire. Merci de m'avoir soutenu, d'avoir ri mais aussi pleuré avec moi et de continuer de faire de notre famille actuelle une priorité. A mes neveux, **Léandro et Elena**, rayons de soleil de tata Aurélie.

À toute **ma famille**, que j'aime par dessus tout, qui m'a appris ce qu'était l'union dans les bons mais aussi les moments plus difficiles, ces épreuves de vie qui nous apprennent à quel point nous sommes présents les uns pour les autres. **Tonton Manu, Joaquim, Antonio, tata Antonia, Lurdes, Isabel, tous les cousins et petit-cousins** qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à mon parcours. Comme il est bon de vous avoir... Vous êtes un pilier indispensable à mon équilibre. Et je ne peux dissocier de cette famille **Maruchi, Lorenzo et leurs enfants** qui nous ont accueilli, nourri, aimé et ont contribué à notre éducation.

À toi, mon cœur, **Elias**, arrivé dans ma vie de manière si surprenante, tu as su me prendre par la main et me guider vers la route du bonheur. Je te serai éternellement reconnaissante pour ta patience que j'ai su mettre à rude épreuve bien des fois, pour ton courage toutes ces fois où je t'ai emmené vers ces sentiers de randonnées et ces plans « galère » dans lesquels tu ne te serais jamais aventuré. Merci de tirer la sonnette d'alarme lorsque mon travail envahit trop notre vie de couple, merci de me faire lever le pied (insuffisamment j'en ai conscience) et de me rappeler parfois que l'essentiel est ailleurs. Tu seras venu à bout de ces derniers mois à mes côtés et cela n'était pas simple j'en suis consciente. Mais les mois à venir nous feront, je l'espère, oublier les moments plus éprouvants. Merci de me faire sentir si spéciale à tes yeux, de me faire rire et de me rendre heureuse. J'espère être « ta petite femme » pour toujours même si pour cela tu dois consacrer « la moitié de ta vie à m'attendre » comme tu le dis si bien.

À ma **belle-famille** qui m'a si bien accueillie et dans laquelle je me sens si bien. Merci à **Jacqueline** et **Younès** qui ne manquent pas d'attentions à mon égard. **Inès**, je ne te vois malheureusement pas assez souvent mais même de loin, tu me fais tant rire. **Amel**, devenue une vraie amie, une partenaire de sport, une confidente et avec qui j'espère multiplier les fous rires. Sans oublier **JF** dont j'ai l'impression que chaque phrase prononcée peut déclencher en moi un fou rire. On ne risque pas de s'ennuyer dans cette famille.

Alinette, que te dire ? A part merci ! Merci d'exister. Je souhaite à chacun de trouver une « Aline » dans sa vie. Tu es pour moi un modèle à bien des égards : modèle d'humanité, d'empathie et de tolérance. Je n'ai trouvé d'oreille aussi attentive en personne d'autre qu'en toi, tu écoutes et tu as toujours la parole la plus juste et réconfortante pour moi. Cela fait bientôt six mois que nous sommes séparées et rien n'a changé et je compte sur les prochaines années pour renforcer ce lien unique qui nous unit.

À mes amis d'enfance qui font partie de mon histoire et de mon identité : **Irmazita** et **Irmãozito** et leurs familles respectives. Une enfance heureuse avec des souvenirs impérissables et en un claquement de doigt certains se sont mariés, d'autres ont eu des enfants, d'autres passent aujourd'hui leur thèse. Je suis fière de vous, de ce que vous accompli et surtout de notre amitié qui a su faire face au temps. Comme il est bon de vous avoir auprès de moi aujourd'hui encore. Je vous aime.

À ceux qui ont partagé les bancs de la fac avec moi et l'indétrônable **Anne-So**, ma doudou, ma binôme, tu m'as toujours soutenu dans mes choix, tu m'as aidé à me relever alors que je pensais être définitivement à terre. Tu as su, toi et ta famille, adoucir cette période si difficile que peut être la préparation de l'ECN. Sans oublier **Camille, ma choupinouninette**, oreille attentive et réconfortante qui a toujours su répondre présente dans les bons mais aussi les mauvais moments, **Matouf**, mon acolyte de « pote en carton » pas si carton que ça, **Ségolène, Claire, Théo, Nicolas, Aphaia**.

À mes colocs d'amour, **Cloclo et Constantine** qui ont égayé chaque jour vécu sous le même toit. Ma Cloclo, on a ri (« mais on a ri »), on a aussi pleuré, on a mangé (beaucoup mangé, RIP les brochettes bœuf fromage). Tu regorges d'énergie mais aussi de sensibilité que tu préfères cacher mais qui te caractérise tout autant. Ma **Constantine** dont les petits plats réchauffaient les cœurs après une longue journée de travail éprouvant et qui savait écouter mes craintes d'une oreille attentive et bienveillante. Vous allez me manquer.

À **Monaïe et Fanoche** avec qui j'ai fait mes premiers pas de bébé interne et passé 6 mois fabuleux remplis de fous rires, de confidences et d'émotions. J'espère pouvoir maintenir cette amitié qui n'a pas faibli depuis 6 ans.

À la **team BCPST** (Carlo et son caractère pas si mauvais admettons-le, Tif et son franc-parler légendaire, Cam et sa folie qu'on aime tant, Leila l'émotive et sa boucle d'oreille unilatérale, Keukeu et son déhanché, Francesco et sa roots attitude, Gnéro et sa patate) : qui aurait dit que tant d'années après nous continuerions à partager de beaux moments ensemble alors même que chacun a suivi un chemin si différent depuis les années prépa ? Nous ne parvenons pas à nous voir autant que je le souhaiterais mais je ne perds pas espoir, bientôt l'interrail !

À la **ch'ti family** (Amel, JF, Flo, Vsex, Noé, Xav, Alex, Troy, Julie, Jpay, Olivia, Dip, Sarah, Gogo, Pauline, Guitou, Claire, GG, Clémence, Yugui, Lewis, Benje) que j'ai appris à connaître et avec qui j'espère pouvoir partager bien des saisons des ch'tis dans le reste du monde. Je reste convaincue que ce seront autant de souvenirs à se remémorer plus tard.

À l'équipe rencontrée au cours de mon Master 2, année si différente, qui ouvre l'esprit et occasionnent des rencontres formidables : mon acolyte, **Gwladys**, mon biquet, **Geoffrey**, mon irremplaçable **Jean-Marc**, ma Djadja, **Marine**, **Ericka** avec qui j'ai eu le plaisir de mener à bien le projet de Master 2, les techniciennes d'immuno et de biomol qui m'ont accompagnée, aidée et amusée.

À tous ces médecins rencontrés autour de mes différents stages avec une pensée toute particulière pour ceux de Saint-Quentin, où j'ai eu l'opportunité de passer une grande majorité de mon internat. Papa **Réda**, qui a rendu ce début d'internat si chaleureux et convivial, à **Charly** et **Youcef** qui prônent le travail dans un environnement sain et agréable et qui y parviennent parfaitement. À **Marc** et **Julie** qui m'ont tant enseigné. Mais aussi la fabuleuse équipe médicale rencontrée à l'institut Curie qui ont contribué à faire de ce stage une fabuleuse aventure humaine : **Maxime** mi cariño, 6 mois en symbiose complète avec toi, **Edith** ta douceur, ton dévouement et ton professionnalisme seront bénéfiques à tout ceux qui auront la chance de travailler à tes côtés, **Delphine**, **Marie Paule**, **Francesco**, **Sékolène**. Sans oublier l'équipe médicale que je m'appête à rejoindre **Céline**, **Emma**, **Roxana**, **Claire**, **Christine** et **Mathieu**.

À toutes les **infirmières et aides-soignantes** que j'ai eu la chance de connaître. Merci pour votre bienveillance, vos compétences, votre force et votre intuition. Merci de nous aider dans nos premiers pas et de nous guider dans les moments de doute. Rien ne serait possible sans vous. Sans nul doute, que j'ai été la plus heureuse à l'idée de retrouver l'équipe IDE du CHU d'Amiens avec laquelle j'ai la chance de partager une grande complicité et en qui j'ai pleine confiance: **Hannelose**, **Vanina**, **Fabienne**, **Dorothee**, **les 2 Audrey**, **Christine**, **Virginie**, **Pascale**, **Sylvie** et découvrir **Anne-Sophie**, **Lucile**, **Justine**, **Arnaud**, **Mathieu**.

À l'**amour** que je vous porte.

À l'**oncologie**, cette spécialité qui vous rappelle chaque jour la valeur de la vie et à quel point il est important de profiter de chaque instant.

« Ce qui me surprend le plus chez l'homme occidental, c'est qu'il perd la santé pour gagner de l'argent, et il perd ensuite son argent pour récupérer la santé. A force de penser au futur, il ne vit pas au présent et il ne vit donc ni le présent ni le futur. Il vit comme s'il ne devait jamais mourir, et il meurt comme s'il n'avait jamais vécu. »

Le Dalai Lama

SOMMAIRE

1. Les carcinomes de la cavité buccale et la charge mutationnelle tumorale	18
1.1. Définition	18
1.2. Epidémiologie	19
1.3. Anatomicopathologie	21
1.4. Facteurs pronostiques	21
1.5. Classification TNM	24
1.6. Facteurs de risque	26
1.7. Principes de traitement	27
1.8. La charge mutationnelle tumorale.....	28
2. Patients et méthodes	33
2.1. Population étudiée	33
2.2. Panel DRAGON et charge mutationnelle tumorale	33
2.3. Analyse statistique	34
3. Résultats.....	35
3.1. Population.....	35
3.2. Evaluation de l'impact pronostique des caractéristiques cliniques et anatomicopathologiques de la population	38
3.3. Evaluation de l'impact pronostique de la charge mutationnelle tumorale	41
3.4. Corrélation de la charge mutationnelle tumorale avec les facteurs pronostiques connus	42
3.5. Analyse multivariée de la survie selon les facteurs pronostiques connus et la charge mutationnelle tumorale	44
4. Discussion.....	47
5. Conclusion	53
6. Bibliographie	54

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Anatomie des VADS	18
Figure 2. Anatomie de la cavité buccale.....	18
Figure 3. Evolution des taux d'incidence et de mortalité des cancers LBP de 1980 à 2012 selon le sexe en France métropolitaine.	19
Figure 4. Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale par cancers LBP à l'échelle départementale (2008-2010).....	20
Figure 5. Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire	29
Figure 6. Corrélation entre le TMB et le taux de réponse objective aux anti-PD-1 ou anti-PD-L1 à travers 27 types tumoraux.	32
Figure 7. Courbe de SSP en fonction du TMB	41
Figure 8. Courbe de SG en fonction du TMB	41

Liste des Tableaux

Tableau 1. Classification de la tumeur primitive (cT=pT) des CCB selon la 8ème édition de la classification TNM.....	24
Tableau 2. Classification des adénopathies régionales cliniques (cN) et pathologique (pN) selon la 8ème édition de la classification TNM.....	25
Tableau 3. Stades UICC selon la 8ème édition de la classification TNM.	25
Tableau 4. Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de la cohorte.	36
Tableau 5. Corrélation des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de la cohorte avec la survie.....	39
Tableau 6. Corrélation entre les facteurs pronostiques connus des CCB et le TMB.....	42
Tableau 7. Analyse multivariée selon le modèle de Cox de la SSP selon le TMB et les différents facteurs pronostiques avec $p < 0,1$ en analyse univariée chez les 151 patients.	45
Tableau 8. Analyse multivariée selon le modèle de Cox de la SG selon les différents facteurs pronostiques avec $p < 0,1$ en analyse univariée chez les 151 patients.	46

LISTE DES ABBREVIATIONS

5-FU : 5-fluorouracile
BPTM : Bucco-pharyngectomie transmandibulaire
CBNPC : Carcinome bronchique non à petites cellules
CBPC : Carcinome bronchique à petites cellules
CCB : Carcinome de la cavité buccale
CPS : *Combined Positive Score*
CTLA4 : *Cytotoxic T lymphocyte antigen-4*
EEG : Extension extra-ganglionnaire
EGFR : *Epidermal growth factor receptor*
FFPE : Fixé dans le formol et inclus en paraffine
HPV : Papillomavirus humain
INCa : Institut national du cancer
InVS : Institut de veille sanitaire
LBP : Lèvre-bouche-pharynx
Mb : Mégabase
MMR : *MisMatch Repair*
MSI : Instabilité des microsatellites
MSS : Stabilité des microsatellites
ORL : Oto-rhino-laryngologie
PD-1 : *Programmed death-1*
PD-L1 : PD ligand-1
RCC : Radio-chimiothérapie concomitante
SG : Survie globale
SSP : Survie sans progression
TMB : *Tumor mutational burden*
TPS : *Tumor Proportion Score*
UICC : Union internationale contre le cancer
VADS : Voies aéro-digestives supérieures

1. Les carcinomes de la cavité buccale et la charge mutationnelle tumorale

1.1. Définition

Les tumeurs des voies aéro-digestives supérieures (VADS) regroupent les tumeurs localisées au niveau des sinus, des fosses nasales, du pharynx (composé du nasopharynx ou cavum, de l'oropharynx et de l'hypopharynx), de la cavité buccale et du larynx.

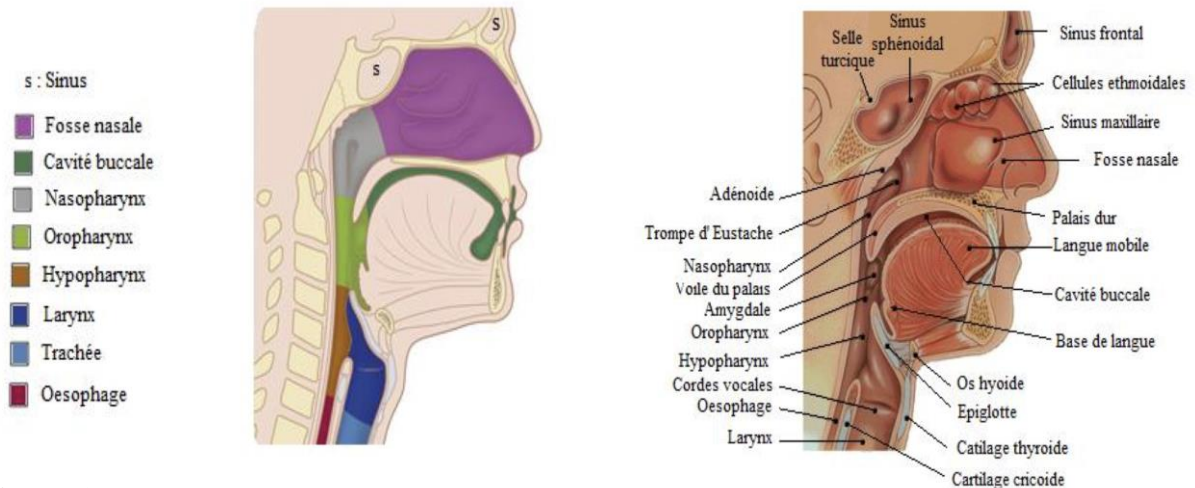


Figure 1. Anatomie des VADS

Les carcinomes de la cavité buccale (CCB) représentent 25% des cancers des VADS.

La cavité buccale englobe 7 sous-localisations : la lèvre supérieure et inférieure, les deux tiers antérieurs de la langue, le plancher buccal, la gencive supérieure et inférieure, la muqueuse buccale, le trigone rétromolaire (ou commissure inter-maxillaire) et la voute palatine.

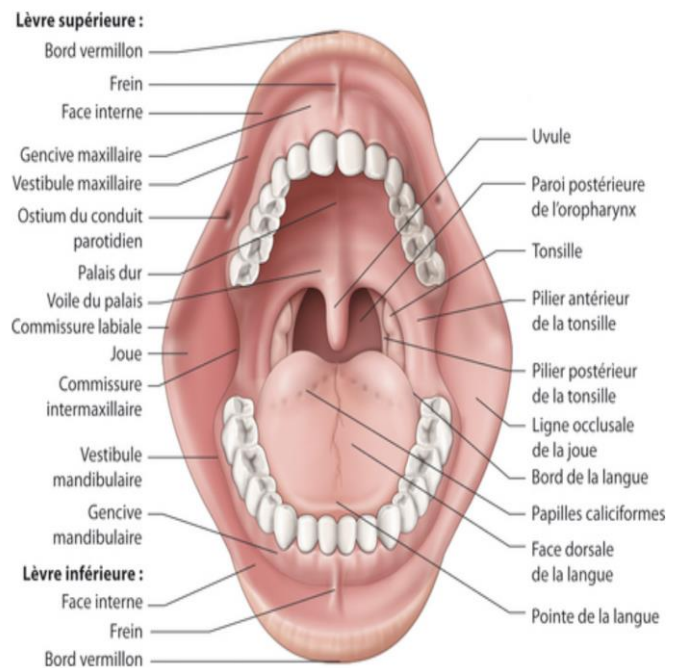


Figure 2. Anatomie de la cavité buccale.

1.2.Epidémiologie

Les principales ressources de données épidémiologiques, à la fois internationale (GLOBOCAN (1)) et nationale (Institut National du Cancer (INCa)) n'évaluent pas les cancers de la cavité buccale de façon indépendante. En effet, les données disponibles concernent un ensemble comprenant les cancers lèvre-bouche-pharynx (LBP).

Les cancers LBP représentent respectivement 3,8% et 2,1% de l'ensemble des cancers incidents masculins et féminins. Ils se situent au 6^e rang des tumeurs les plus fréquentes chez les hommes et au 11^{ème} rang chez les femmes d'après les données de l'Institut de veille sanitaire (InVS). L'incidence est la plus élevée entre 55 et 64 ans, chez les hommes comme chez les femmes. Ils représentent respectivement 2,6% et 1,1 % des décès par cancers masculins et féminins et se situent donc au 8^e rang des décès par cancer chez les hommes et au 12^e rang chez les femmes (InVS).

Le dernier rapport de l'INCa de 2017 trace un état des lieux de l'épidémiologie des cancers LBP en France. Chez l'homme, l'incidence et la mortalité de ces cancers ont fortement diminué depuis 1980. Cette tendance s'est accentuée après 2005. Entre 2005 et 2012, le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale a ainsi diminué de 5,3% par an en moyenne et le taux de mortalité de 6,5% par an en moyenne. À l'inverse, chez la femme, l'incidence est en augmentation depuis 1980, alors que la mortalité tend à diminuer depuis les années 2000. Entre 2005 et 2012, le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale a augmenté de 1,1% par an en moyenne et le taux de mortalité a diminué de 2,2% par an en moyenne (**Fig.3**). L'évolution des taux d'incidence des cancers LBP est liée à l'évolution de la consommation alcoolo-tabagique dans les deux sexes.

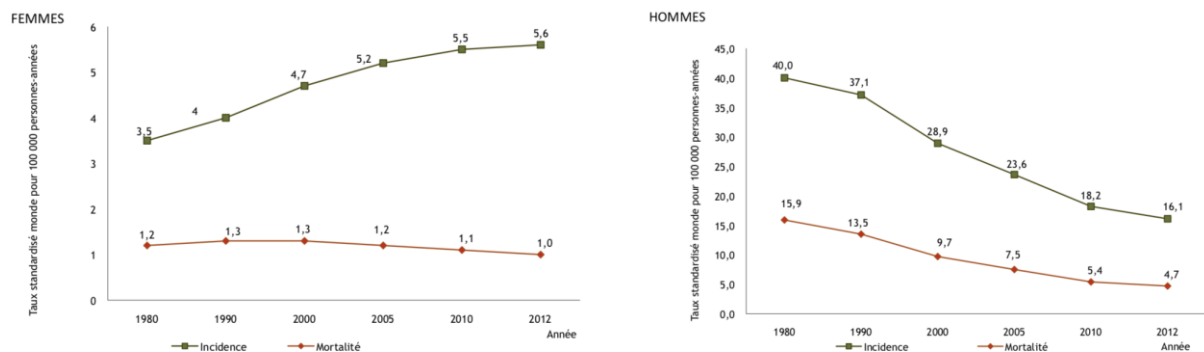


Figure 3. Evolution des taux d'incidence et de mortalité des cancers LBP de 1980 à 2012 selon le sexe en France métropolitaine (Source : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012, Binder-Foucard F, 2013).

Il existe une forte hétérogénéité du taux d'incidence départementale standardisée sur la population mondiale chez les hommes avec un gradient géographique marqué, les départements du Nord-Ouest présentant les taux d'incidence les plus élevés et ceux du Sud, les plus faibles alors qu'elle est relativement homogène chez les femmes (**Fig. 4**). Les variations géographiques de l'incidence chez les hommes peuvent s'expliquer par la distribution géographique des principaux facteurs de risque de ces cancers.

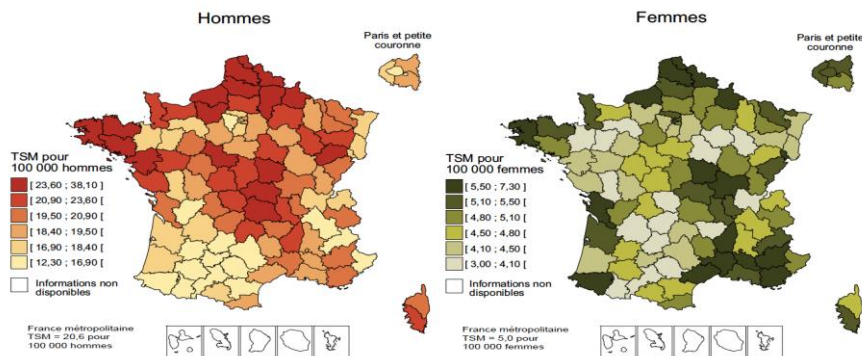


Figure 4. Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale par cancers LBP à l'échelle départementale (2008-2010) (Source : ©Les cancers en France, édition 2017, collection Les Données, Institut national du cancer, avril 2018).

En 2011, Ligier et al. ont cherché à décrire spécifiquement l'épidémiologie actualisée des cancers de la cavité buccale en France (2). À noter cependant que dans cette étude, l'amygdale et la base de langue, anatomiquement distinctes de la cavité buccale avaient été conservées dans l'analyse des données d'incidence. De même, l'oropharynx apparaissait dans les estimations de survie. Avec environ 7000 nouveaux cas en 2005, les cancers de la cavité buccale représentaient 58,2 % des cancers LBP. Les taux d'incidence des cancers de la cavité buccale suivaient la même évolution que celle constatée pour les cancers LBP avec une diminution de 43,2% chez les hommes de 1980 à 2005 et une augmentation de 51,7% chez les femmes (Tableau 1; Fig. 2). Le sex-ratio homme/femme était de 4,1. En 2007, les décès liés aux cancers de la cavité buccale représentaient 1,2 % des décès par tumeur maligne. Les topographies les plus fréquentes étaient l'amygdale et la langue mobile dans les deux sexes. La survie relative à cinq ans la plus péjorative concernait l'oropharynx chez l'homme et la langue chez la femme. La meilleure survie relative à cinq ans était enregistrée pour les cancers de la lèvre avec une survie à 96 % chez l'homme et 88 % chez la femme.

1.3. Anatomopathologie

Les **carcinomes épidermoïdes** représentent la très grande majorité des CCB et totalisent plus de 95% des cas. Parmi les autres tumeurs épithéliales, les carcinomes glandulaires dont les adénocarcinomes et les carcinomes adénoïdes kystiques sont beaucoup plus rares.

Les tumeurs non épithéliales comme les sarcomes sont également des cancers rares de la cavité buccale et touchent en général des patients plus jeunes. D'autres sous-groupes histologiques comme les mélanomes muqueux ou encore les hémopathies sont également décrits mais restent exceptionnels.

1.4. Facteurs pronostiques

Le pronostic des CCB dépend de facteurs inhérents au **patient**, à la **tumeur** et au **traitement**.

Bien que les caractéristiques démographiques impactent moins le pronostic des patients que les facteurs tumoraux ou thérapeutiques, le **sexe** (3,4), **l'âge** (4–6), **l'origine géographique et ethnique** (4) et les **comorbidités** (7) dont **l'immunocompétence** (7) ont été associés à la survie.

Les caractéristiques tumorales et l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire fournissent les données essentielles pour la détermination du pronostic des CCB et guide le choix des traitements complémentaires.

La **localisation tumorale** représente un des facteurs pronostiques connus. Plus la tumeur se situe en arrière de la cavité buccale, plus la survie à 5 ans diminue. Cette association entre le siège de la tumeur et la survie s'explique en grande partie par l'influence du siège de la tumeur sur la survenue de métastase ganglionnaire et, dans une moindre mesure, le stade de présentation, l'envahissement périnerveux et vasculaire, le grade histologique et l'accessibilité à un geste chirurgical R0 (8–10).

Aussi, une **taille tumorale** importante au diagnostic est associée à un risque accru de récurrence locale (10), d'envahissement ganglionnaire (10,11) et à une plus faible survie (6,11,12). La survie à 5 ans des CCB passe de 80 % pour les T1, 60 % pour les T2 et à 40 % pour les T3-T4. La taille tumorale T telle que définie dans la classification TNM correspond à la plus grande dimension de surface. Cependant, certains « petits » cancers ont parfois un pronostic bien plus défavorable qu'attendu et **l'invasion en profondeur** apparaît actuellement comme un outil pronostique plus précis justifiant son intégration dans la 8^{ème} classification TNM des CCB (13,14). L'invasion en profondeur de la tumeur est mesurée par rapport à une

surface muqueuse reconstruite virtuellement. L'association entre invasion tumorale en profondeur et survie est ancienne (15–19) et certaines études récentes ont confirmé ces données (20,21) suggérant même l'incorporation de ce paramètre dans la stadification TNM des CCB (20). En termes cliniques, pour une même atteinte en surface, une tumeur ulcérée présente ainsi un moins bon pronostic qu'une tumeur exophytique.

La taille tumorale conditionne également l'accessibilité de la tumeur à une exérèse complète sans marge envahie (22). L'**envahissement des marges de résection** est un critère pronostique robuste rapporté dans la littérature (8,10,23,24). Le taux de survie à 5 ans est de 11% en cas de marges envahies, 47% si les marges sont indemnes mais restent à proximité des berges tumorales et 78% si les marges sont indemnes et à distance de la tumeur. Le risque relatif de décès associé à une marge même étroite est semblable à celui associé à une atteinte métastatique ganglionnaire (23) et la radiothérapie adjuvante ne semble pas réduire le risque de récurrence locale des patients dont les marges sont envahies ou étroites à celui des patients aux marges indemnes (23,24).

La **présence et l'étendue de l'atteinte métastatique ganglionnaire** est l'un des principaux facteurs prédictifs reconnus pour la récurrence régionale et la survie des CCB (12,25–29). Parmi les caractéristiques de l'atteinte ganglionnaire (nombre de ganglions envahis, taille, latéralité...), plusieurs études rétrospectives ont montré qu'un élément avait une importance prépondérante dans le pronostic oncologique : **l'extension ganglionnaire extra-capsulaire ou extension extra-ganglionnaire (EEG)** (25,28,30–32). La SG à 5 ans est de 75% chez les patients sans atteinte métastatique ganglionnaire (pNO), de 50% en cas d'atteinte métastatique ganglionnaire sans EEG (pN+/EEG-) et de 30% en cas d'EEG (pN+/EEG+) (31). Il a ainsi été démontré que tenir compte de l'EEG permet d'obtenir une meilleure évaluation pronostique oncologique (33) et ce paramètre apparaît dès lors comme le 2^{ème} élément nouveau dans la 8^{ème} édition de la classification TNM tant clinique que pathologique (14).

Le **grade tumoral** tient compte de l'évaluation subjective du degré de kératinisation, du pléomorphisme cellulaire et nucléaire et de l'activité mitotique. Selon la classification OMS, on distingue 3 catégories : grade 1 (bien différencié), grade 2 (moyennement différencié) et grade 3 (faiblement différencié). Le rôle pronostique du grade tumoral reste controversé, alors que certaines études des années 70 ont fait état d'une corrélation entre grade histologique et survie (34,35), cette corrélation est reconnue comme étant variable (18). La nature subjective de l'évaluation, l'hétérogénéité histologique, le recours aux caractéristiques structurelles des cellules plutôt que fonctionnelles et l'évaluation des cellules tumorales isolées du stroma

environnant ont tous été cités comme explications possibles aux résultats décevants mais la raison principale reste l'absence de discrimination inhérente à cette classification puisque plus de 90 % des cas de tumeurs oropharyngées sont de grade 2. Afin de surmonter ces limites, des systèmes de classement histologique multifactoriels combinant les caractéristiques des cellules tumorales avec l'interface entre les cellules tumorales et les tissus environnants ont été créés (18).

L'invasion lymphovasculaire (36) et **péri-nerveuse** (37,38) étaient souvent intégrés dans ces paramètres multifactoriels et ont été indépendamment corrélées à la survie.

L'envahissement osseux définit le stade T4a dans la classification TNM soulignant le mauvais pronostic implicite. L'atteinte osseuse influe sur le type et l'étendue du traitement, mais il n'est pas certain que le statut T4a soit justifié. En effet, les tumeurs de la gencive et de la crête alvéolaire sont les plus susceptibles de toucher les os, mais le risque de métastases ganglionnaires dans ces sites est faible (10). Une étude portant sur les résections mandibulaires de patients naïfs de tout traitement antérieur, a montré que le caractère invasif, et non érosif, de l'envahissement osseux était prédictif de récurrence locale et de survie ce qui soulève l'incertitude quant à l'impact pronostique de l'invasion osseuse (39).

L'infiltration cutanée représente également un facteur de mauvais pronostic avec une survie médiane rapportée de 7 mois (40).

Les CCB sont majoritairement des carcinomes épidermoïdes conventionnels. Cependant, certains **sous-types histologiques** de carcinome épidermoïde observés dans la cavité buccale sont de meilleur pronostic que d'autres. Le pronostic des carcinomes verruqueux est généralement bon puisqu'ils ne développent pas de métastase ganglionnaire. Cependant, dans 20 % des cas, le carcinome verruqueux coexiste avec le carcinome épidermoïde classique, ce qui réduit le pronostic. Le carcinome adénoquameux et le carcinome épidermoïde basaloïde ont, eux, un mauvais pronostic en raison d'une dissémination locale importante et de métastases régionales et à distance précoces. Le pronostic des autres sous-types est incertain.

Bien qu'il n'existe pas de biomarqueurs pronostiques dans les CCB certains **facteurs biologiques** ont été corrélés à la survie. Ainsi, l'EGFR (*Epidermal growth factor receptor*) est surexprimé dans 80 à 100% des carcinomes épidermoïdes des VADS et est associé à un mauvais pronostic (41,42). Son inhibition permet d'améliorer la survie des patients (43–46). Parmi les carcinomes épidermoïdes des VADS, il existe un sous-groupe associé aux papillomavirus humains (HPV) oncogènes ou à haut risque, le plus souvent de type 16. Selon les séries, 30 à 50% des cancers de l'oropharynx seraient liés à une infection à HPV (47). Les carcinomes épidermoïdes HPV+ sont des entités distinctes (48). Ils atteignent des patients

plus jeunes, souvent sans intoxication alcoolo-tabagique et avec un sex-ratio plus équilibré. Ils constituent un sous-groupe dont la proportion est croissante, surtout dans les cancers de l’oropharynx. De nombreuses études ont démontré que les carcinomes HPV+ ont un pronostic significativement meilleur que ceux HPV- notamment en termes de SG et de survie sans progression (SSP), quelles que soient les modalités thérapeutiques (49,50). Ainsi le risque de décès par cancer est 2 fois moins important chez les patients HPV+ par rapport à leurs homologues HPV-. Le tabagisme impacte néanmoins négativement la survie des patients HPV+ avec un risque de rechute alors significativement accru (51). Le statut HPV constitue désormais un marqueur biologique important dans ces carcinomes épidermoïdes. Par ailleurs, le rôle pronostique délétère des mutations de p53 sur le contrôle locorégional et la survie a été montré dans de nombreuses séries (52–54). Celles-ci seraient un facteur de radiorésistance (53,55) mais aussi de chimiorésistance (56,57). Enfin, la surexpression de la cycline D1 est retrouvée dans approximativement 34 % des cancers des VADS. Elle a été corrélée à un taux élevé de rechute locale et une survie spécifique diminuée (58,59).

1.5. Classification TNM

En 2017, l’Union internationale contre le cancer (UICC) a publié la 8^{ème} version de la classification TNM des cancers apportant de nombreux changements dans la sphère ORL (60). Parmi les modifications trois nouvelles classifications ont été introduites : le cancer de l’oropharynx HPV+ qui constitue actuellement une classification à part entière, l’adénopathie cervicale métastatique sans porte d’entrée et les carcinomes cutanés de la tête et du cou. La notion d’extension extra-capsulaire a été introduite dans la description de l’atteinte ganglionnaire.

Dans le cas particulier des CCB, la classification T tient dorénavant compte de la profondeur de l’infiltration tumorale, avec deux valeurs limites retenues de 5 et 10 mm.

Tableau 1. Classification de la tumeur primitive (cT=pT) des CCB selon la 8^{ème} édition de la classification TNM. **En rouge :** modifications par rapport à la 7^{ème} version de la classification TNM.

T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension et ≤ 5 mm d’invasion en profondeur
T2	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension et > 5 mm d’invasion en profondeur, mais ≤ 10 mm ou Tumeur dont sa plus grande dimension est > 2 cm mais ≤ 4 cm et ≤ 10 mm d’invasion en profondeur
T3	Tumeur > 4 cm dans sa plus grande dimension ou > 10 mm d’invasion en profondeur
T4a	Tumeur envahit la corticale osseuse mandibulaire ou le sinus maxillaire, ou la peau de la face
T4b	Tumeur envahit l’espace masticateur, les apophyses ptérygoïdes, la base du crâne, ou engaine l’artère carotide interne

Tableau 2. Classification des adénopathies régionales cliniques (cN) et pathologique (pN) selon la 8ème édition de la classification TNM. **En rouge :** modifications par rapport à la 7ème version de la classification TNM. N.B. : Une peau infiltrée et/ou une fixation profonde aux tissus mous sous-jacents et/ou une atteinte nerveuse correspondent à une extension extra-ganglionnaire clinique.

cN		pN	
cNX	Atteinte ganglionnaire non évaluable	pNX	Atteinte ganglionnaire non évaluable
cN0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	pN0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
cN1	Métastase homolatérale unique ≤ 3 cm, sans EEG	pN1	Métastase homolatérale unique ≤ 3 cm, sans EEG
cN2a	Métastase homolatérale unique >3 cm et ≤6 cm, sans EEG	pN2a	Métastase homolatérale unique, ≤ 3 cm avec EEG ou Métastase homolatérale unique > 3 cm et ≤ 6 cm, sans EEG
cN2b	Métastases homolatérales multiples ≤ 6 cm, sans EEG	pN2b	Métastases homolatérales multiples ≤ 6 cm, sans EEG
cN2c	Métastases bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm, sans EEG	pN2c	Métastases bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm, sans EEG
cN3a	Métastase > 6 cm, sans EEG	pN3a	Métastase > 6 cm, sans EEG
cN3b	Métastases unique ou multiples, avec EEG	pN3b	Métastase(s) unique ou multiples, homo et/ou controlatérale(s), >3 cm, avec EEG

En revanche, la classification de l'atteinte métastatique n'a pas été modifiée : Mx si celle-ci n'a pas été déterminée, M0 en l'absence de métastase à distance et M1 en présence de métastase à distance.

Tableau 3. Stades UICC selon la 8ème édition de la classification TNM.

	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0	I	II	III	IVA	IVB
N1	III	III	III	IVA	IVB
N2a	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB
N2b	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB
N2c	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB
N3a	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
N3b	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
M1	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

1.6.Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque des CCB sont la **consommation d'alcool et de tabac** dont les effets sont synergiques et non additionnels. L'alcool ne semble pas jouer un rôle carcinogène direct mais plutôt celui de potentialisateur du tabac. L'éthanol induisant une atrophie de l'épithélium buccal, il favorise la pénétration ainsi que la solubilisation des métabolites carcinogènes du tabac. L'acétaldéhyde, premier métabolite de l'éthanol, a cependant été décrit comme agent cancérigène chez l'animal. Pour le tabac, le risque de survenue de carcinome de la cavité buccale augmente avec la durée d'exposition et plus particulièrement à partir de 20 paquets années. Le tabac à chiquer est également un facteur carcinogène avec notamment l'adjonction de bétel qui donne des localisations préférentiellement à la face interne des joues ou des lèvres par contact direct.

Les CCB apparaissent le plus souvent suite à l'évolution d'une dysplasie causée par l'exposition alcoolo-tabagique. Cependant, on évalue à presque 20% la proportion de CCB secondaires à **des lésions dites « précancéreuses »**, maladies chroniques de la muqueuse buccale pouvant être régressives ou évolutives vers un carcinome (leucoplasie, lichen plan, leucoplasie proliférative verruqueuse, érythroplasie...).

Le rôle carcinogène de l'**HPV** 16 et 18 dans le développement de certains cancers des VADS est désormais admis (61). En effet, 15 à 20% des cancers des VADS touchent des adultes jeunes non buveurs ni fumeurs pouvant être en lien avec une infection par l'HPV. Cependant le rôle de l'HPV dans les CCB ne semble concerner qu'une minorité des cas (62) et intéresse surtout les cancers de l'oropharynx.

De manière beaucoup plus minoritaire, certains **facteurs nutritionnels** tels que la carence martiale chronique responsable d'une stomatite susceptible de dégénérer secondairement ou encore les carences vitaminiques (63) fréquemment associées à l'éthylisme chronique facilitent probablement la survenue de CCB. Enfin, la flore buccopharyngée particulièrement développée en cas de mauvaise **hygiène bucco-dentaire** participe de manière importante à la dégradation de l'éthanol en acétaldéhyde et augmente donc les concentrations locales de carcinogènes (64).

1.7. Principes de traitement

Le traitement des CCB dépend du stade de la maladie et de l'état général du patient.

La **chirurgie** lorsqu'elle est envisageable reste le traitement de choix pour les CCB. Le but est de réaliser une résection tumorale complète avec des marges suffisantes. Les exérèses peuvent être mutilantes et induire des troubles fonctionnels importants entravant l'alimentation, la phonation ou la respiration. Les conséquences esthétiques peuvent également être majeures. Par conséquent, la chirurgie réparatrice est souvent nécessaire et associée dans le même temps que l'exérèse. Elle permet de restituer au mieux la ou les fonctions altérées liées aux pertes de substance muqueuses, musculaires ou osseuses. Le curage ganglionnaire peut s'associer à l'exérèse du site primitif et être uni- ou bilatéral, radical ou conservateur.

La **radiothérapie externe** peut être délivrée

- après chirurgie dans les tumeurs volumineuses pT3 ou pT4, en cas d'envahissement ganglionnaire, de présence d'emboles vasculaires et/ou d'engainements périnerveux ou de marges proches ou envahies. Elle peut alors être délivrée seule ou concomitamment à une chimiothérapie (65). La rupture capsulaire ganglionnaire ainsi qu'une résection tumorale incomplète sont des critères formels de RCC. D'autres facteurs péjoratifs comme les emboles vasculaires ou les engainements périnerveux peuvent également faire discuter une RCC post-opératoire.
- d'emblée, en traitement des tumeurs localement avancées inopérables ou en cas de contre-indication opératoire.

La **curiethérapie** garde quelques indications dans les CCB. Elle peut être proposée en cas de petites tumeurs de la lèvre (T1 et T2) et montre une efficacité proche de la chirurgie avec une rançon esthétique de bonne qualité. Elle peut également être une alternative à la chirurgie en cas de petites tumeurs superficielles (T1 et T2) de la face interne de joue ou de la langue mobile.

La **chimiothérapie** peut être proposée à visée curative en association à la radiothérapie (65) ou seule à visée palliative. En cas de chimiothérapie concomitante à une radiothérapie exclusive, le cisplatine est recommandé (66,67) et l'association de carboplatine et de 5-fluorouracile (5-FU) reste une alternative possible. En cas de contre-indication aux platines ou de patient fragile, un anticorps monoclonal ciblant le récepteur de l'EGF (cétuximab) peut également être associé à la radiothérapie (43). La chimiothérapie pré-opératoire dite

d'induction n'a pas d'indication validée dans les CCB ou avant un traitement par RCC (68–70). Elle peut être discutée en cas de maladie agressive rapidement évolutive, elle repose alors sur 3 cures de docétaxel, cisplatine, 5 FU (TPF) (71).

En cas de rechutes inopérables ou métastatiques, la chimiothérapie palliative de première ligne associe platine-cétuximab-5-FU (protocole EXTREME) (46) ou cisplatine-cétuximab-docétaxel (protocole TPEX) (72). En cas de contre-indication ou de chimiothérapie de deuxième ligne, le méthotrexate ou le paclitaxel peuvent alors être utilisés.

L'**immunothérapie** a également pris place dans l'arsenal thérapeutique disponible en situation de progression pendant ou après une chimiothérapie à base de composés de platine (73). Plus récemment, sur la base des résultats de l'essai de phase III KEYNOTE-O48 présentés à l'ASCO cette année, l'association **chimio-immunothérapie** s'est positionnée en 1^{ère} ligne dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou récurrents ou métastatiques.

1.8.La charge mutationnelle tumorale

L'immunothérapie a permis de révolutionner la prise en charge de certains cancers à un stade avancé au cours de la dernière décennie. Parmi les approches d'immunothérapie actuellement disponibles, l'utilisation d'anticorps monoclonaux capables d'agir sur des points de contrôle immunologiques (*checkpoints* immunologiques) a permis d'améliorer la survie globale des patients atteints de mélanome avancé, de CBNPC, de carcinome urothélial et d'autres types de cancer (74–79) et a ainsi été approuvée dans différents types de tumeurs (74–76,80–82), y compris les tumeurs des VADS (73). Les progrès récents proviennent de l'identification des mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire des tumeurs : une tolérance immune s'établit grâce à une interaction directe entre les cellules immunitaires infiltrant la tumeur et les cellules tumorales. Parmi les points de contrôle immunitaire, deux récepteurs présents à la surface des lymphocytes T activés sont particulièrement étudiés : il s'agit du **CTLA-4** (*cytotoxic T lymphocyte antigen-4*), qui se lie au B7-1 ou B7-2 et **PD-1** (*programmed death-1*), qui se lie à PD-L1 (PD ligand-1) ou PD-L2. Le rétrocontrôle par CTLA-4 intervient au moment de la présentation de l'antigène tumoral aux lymphocytes activés dans les ganglions périphériques alors que celui de PD-1 a lieu au niveau des lymphocytes activés infiltrant la tumeur. Les nouvelles immunothérapies reposent sur l'inhibition de ces points de contrôle immunitaire. La tumeur devient alors de nouveau visible par le système immunitaire qui peut alors exercer un frein sur le développement tumoral (**Fig. 5**).

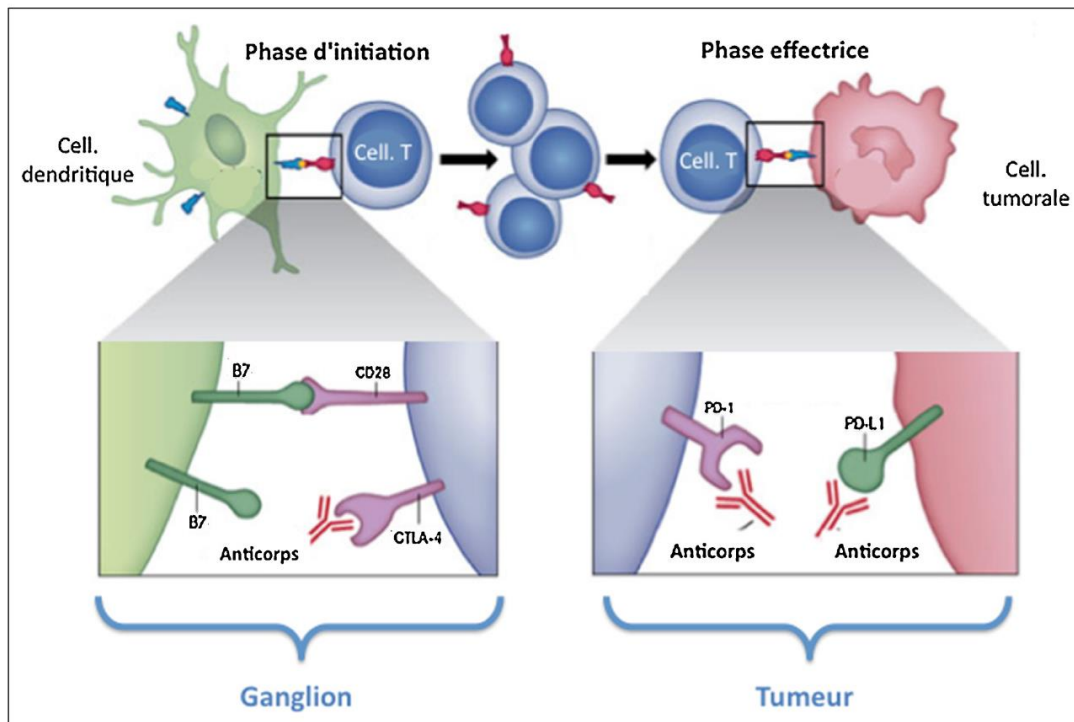


Figure 5. Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (Source : Flippot R, et al. Nivolumab, nouvel acteur majeur dans les cancers bronchiques non à petites cellules. Bull Cancer (2015)).

Deux essais de phase III ont évalué l'efficacité du nivolumab (73) et du pembrolizumab (83), deux anti PD-1, comparés au traitement laissé au choix de l'investigateur chez des patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou ayant progressé pendant ou après un traitement composé de platines. Ces deux études ont montré une amélioration significative de la survie globale en faveur de l'immunothérapie. En revanche, le durvalumab, anticorps anti-PD-L1 évalué en monothérapie ou en association avec le tremelimumab, anti-CTLA-4 dans l'essai de phase III EAGLE conduit dans une population semblable n'a pas montré de bénéfice en SG (84).

Depuis 2017, le nivolumab a l'AMM en France dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Des réponses durables sont constatées sous immunothérapie mais elles n'intéressent toutefois qu'une minorité de patients (entre 20 et 30%). Récemment, plusieurs essais de phase III ont même rapporté des résultats négatifs à la fois dans des populations sélectionnées ou non soulevant le besoin d'identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse à ces traitements (83,85,86).

Le **niveau d'expression de PD-L1** en immunohistochimie a été le premier biomarqueur prédictif étudié dans l'hypothèse que la réponse au traitement augmente avec le niveau

d'expression de sa cible. Selon les études, le niveau d'expression de PDL1 peut correspondre au marquage membranaire de PDL1 en surface des cellules tumorales (*Tumor Proportion Score* = TPS) ou bien à un score combiné tenant compte du marquage membranaire en surface non seulement des cellules tumorales mais aussi des cellules du microenvironnement tumoral (lymphocytes, macrophages) (*Combined Positive Score* = CPS) (83,87). Cependant, nous sommes confrontés à plusieurs limites inhérentes à ce biomarqueur : tout d'abord, les techniques utilisées pour la détection du marquage PD-L1 (anticorps, seuil de positivité, automates) diffèrent selon les équipes à l'origine d'une variabilité possible des résultats rendus ; d'autre part, l'hétérogénéité tumorale expliquerait une variabilité intra-individuelle selon la région tumorale analysée; enfin, certains patients présentant une forte expression de PDL1 ne répondent pourtant pas à l'immunothérapie et à l'inverse, d'autres bénéficient de ce traitement alors qu'ils n'expriment pas ou peu PD-L1.

Rechercher une nouvelle génération de marqueurs prédictifs de l'efficacité de ces traitements est donc devenu indispensable et le plus en vogue est **la charge mutationnelle tumorale**, marqueur indépendant du PD-L1, plus communément appelée TMB pour *Tumor Mutational Burden*.

Le cancer est une maladie génétique. La transformation néoplasique résulte de l'accumulation de mutations somatiques dans l'ADN des cellules affectées. Les altérations génétiques tumorales peuvent inclure des mutations non synonymes comprenant en grande partie des mutations faux-sens (mutations ponctuelles qui modifient le codon des acides aminés), des mutations synonymes (mutations silencieuses qui ne modifient pas le codage des acides aminés), des insertions ou délétions (qui peuvent entraîner des décalages de trame) et des gains et pertes du nombre de copies géniques. La fréquence de chaque type de ces altérations génétiques varie considérablement d'une tumeur à l'autre (88–90). Le TMB est un ratio défini comme le nombre total de mutations somatiques non synonymes rapporté au nombre total de gènes codants présents dans le génome tumoral, exprimée en nombre de mutations par Mégabase (Mb).

Le TMB est ainsi né de l'analyse des caractéristiques génomiques des tumeurs les plus sensibles à l'immunothérapie, avec deux constatations (88).

Tout d'abord, les types tumoraux les plus sensibles à l'immunothérapie correspondent aux tumeurs induites par des facteurs exogènes mutagènes pourvoyeurs d'une charge mutationnelle importante (89,90). On retrouve classiquement les mélanomes induits par les UV ou encore les carcinomes bronchiques avec le tabagisme (**Fig. 6**).

D'autre part, dans les premières études pan-cancer évaluant les anti-PD-1/PD-L1, la réponse des cancers colorectaux à l'immunothérapie apparaissait minoritaire comparée celle d'autres types tumoraux tels que les mélanomes, les carcinomes bronchiques ou rénaux (91). Parmi les tumeurs colorectales répondeuses, celles avec instabilité microsatellitaire, dites MSI, ont un excellent pronostic et sont apparues comme des candidates idéales à l'immunothérapie (**Fig. 6**). En effet, ces tumeurs sont porteuses de mutations sur les gènes du système MMR (*MisMatch Repair*). Le système MMR est impliqué dans la réparation des erreurs de réplication à l'origine de mésappariement de l'ADN. Les tumeurs MSI accumulent ainsi 10 à 100 fois plus de mutations somatiques que les tumeurs sans instabilité microsatellitaire dites MSS. Ces mutations génèrent des néo-antigènes susceptibles d'être reconnus par le système immunitaire et d'activer l'immunité anti-tumorale. Par ailleurs, un important infiltrat lymphocytaire propice à cette immunité a été observé dans les tumeurs MSI (92). Sur la base de ces éléments, une étude de phase II a démontré un bénéfice considérable du pembrolizumab en terme de SG et SSP dans des tumeurs MSI, toute histologie confondue comparées aux tumeurs MSS (91).

Les tumeurs MSI ne représentent qu'une partie (16%) des tumeurs au TMB élevé (90). D'où l'intérêt de s'intéresser à la charge mutationnelle tumorale dans sa globalité et non seulement celle générée par une déficience du système MMR. Plusieurs études ont ainsi permis de démontrer une corrélation entre la présence d'une charge mutationnelle élevée et la réponse à l'immunothérapie (93,94) qu'il s'agisse de mélanomes traités par anti-CTLA4 (86,95), de carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC), de carcinomes vésicaux ou de mélanomes traités par anti-PD1/PDL1 (77,96,97), ou encore de CBNPC recevant une association (98).

2. Patients et méthodes

2.1. Population étudiée

Des échantillons tumoraux ont été prélevés à partir de matériel opératoire issu de patients atteints de CCB naïfs de tout traitement.

Les patients ont tous subis au départ une chirurgie d'exérèse, suivie ou non de traitements complémentaires, à l'Institut Curie, entre février 1991 et novembre 2016.

Divers paramètres cliniques ont été recueillis et catégorisés comme suit : sexe (homme/femme), âge classé à partir de l'âge moyen, statut HPV (positif/négatif en PCR), différenciation (forte=1/modérée=2/faible=3), index mitotique (élevé si ≥ 10 mitoses/champs ; moyen si 5 à 10 mitoses/champs ; faible si < 5 mitoses/champs), invasion périnerveuse (absente/présente), embolies vasculaires (absentes/présentes), consommation d'alcool (absente/présente), tabagisme (absent/présent), marges d'exérèse (négatives/positives), extension extra-ganglionnaire (absente/présente).

Les stades UICC (I/II/III/IV) de l'ensemble des pièces opératoires ont tous été reclassés selon la 8^{ème} édition de la classification pTNM des carcinomes de la cavité buccale.

2.2. Panel DRAGON et charge mutationnelle tumorale

L'ADN a été extrait grâce au kit NucleoSpin Tissue de Macherey-Nagel adapté aux tissus fixés et inclus en paraffine (FFPE), à partir de 6 lames blanches de 6 μm d'épaisseur.

Le kit de préparation des banques utilisé est Agilent SureSelect XT-HS (high sensitivity), optimal pour permettre un séquençage à partir d'ADN dégradé et/ou en faible quantité (10 ng) par un enrichissement des cibles de capture optimisé et convient donc parfaitement pour les analyses d'ADN FFPE. Ces kits de réactifs intègrent également des codes-barres moléculaires (UMI pour Unique Molecular Identifier) pour détecter des variations avec de très faible ratio allélique et éliminer efficacement le bruit de fond, idéal encore une fois pour les échantillons FFPE.

Le séquenceur employé a été le NovaSeq 6000 d'Illumina.

Le design du panel NGS (dénommé DRAGON) a été développé sur mesure pour l'analyse moléculaire de tumeurs. Il est composé de 571 gènes d'intérêt en oncologie, à la fois diagnostique, pronostique et théranostique. La séquence nucléotidique (variants) ainsi que le nombre de copie (délétion, amplification focale) sont explorés pour l'ensemble de ces 571 gènes. Le panel comporte, en particulier, 36 gènes impliqués dans la recombinaison homologue (incluant les « classiques » ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, PALB2, RAD51C, RAD51D, FANCA, NBN, RAD51, RAD54L) et plus

généralement dans la réparation de l'ADN (incluant POLE et POLD1). 86 microsatellites sont également analysés par le panel pour accéder au statut MSI. Enfin, la taille de séquence codante du panel de 2,7 Mb excède 1,1 Mb et permet donc de mesurer le TMB de façon aussi fiable qu'avec un séquençage d'exome complet (90,99).

Le TMB est obtenu en comptant le nombre de variants

- Codants
- Non synonymes
- Absents des bases de données de polymorphisme 1000g, ESP, ExAC et gnomAD
- Non récurrents dans le run

Ramené au nombre de Mb.

Sont également conservés dans le calcul du TMB les variants tronquants (type non-sens ou décalant le cadre de lecture).

2.3. Analyse statistique

La date de début a été fixée à la date de l'intervention chirurgicale initiale.

Les indicateurs pronostiques étudiés étaient l'âge au moment de la chirurgie initiale, le sexe, la consommation alcool-tabagique, le statut HPV, le site de la tumeur primitive, le stade tumoral, l'envahissement des marges d'exérèse, l'extension extra-ganglionnaire, les embolies vasculaires, l'invasion périnerveuse, le degré de différenciation, l'index mitotique et le TMB.

Nous avons recherché le seuil optimal de TMB corrélé à la survie dans cette étude en analyse univariée par l'étude de l'aire sous la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*)

Toutes les variables ont d'abord été analysées indépendamment les unes des autres afin d'estimer leur effet sur la SG et la SSP. Les courbes de survie de même que les taux de survie à 3 et 5 ans ont été calculés selon la méthode de Kaplan-Meier et les différences entre les courbes de survie ont été analysées à l'aide du test du log-rank.

Toutes les variables pour lesquelles la valeur de p était inférieure à 0,1 dans l'analyse univariée, ainsi que leurs interactions, ont ensuite été intégrées dans un modèle de Cox pour déterminer leur effet indépendant sur la survie.

Toutes les analyses ont été effectuées via le logiciel GraphPad Prism 7 hormis les analyses selon le modèle de Cox qui ont été réalisées avec le logiciel interne SEM.

3. Résultats

3.1. Population

Cent cinquante et un patients porteurs de carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale naïfs de tout traitement et pris en charge par chirurgie première à l'institut Curie entre février 1991 et novembre 2016 ont été inclus dans cette étude. Les principales caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de la population sont présentées dans le **Tableau 4**.

Le suivi médian était de 39 mois [1-257]. L'âge moyen au diagnostic était de 63 ans [23-91]. La population était majoritairement masculine (61%) et tabagique (57%). En revanche, la consommation d'alcool ne concernait pas la majorité de la population (40%).

La localisation tumorale la plus représentée était la langue avec 73 cas sur les 151 patients. Plus de la moitié des tumeurs étaient volumineuses avec respectivement 39% et 23% de stade T3 et T4, expliquant une majorité de stade III (19%) et IV (51%). Néanmoins, cette proportion de stades III et IV n'était liée qu'à la taille tumorale et non à l'atteinte ganglionnaire puisque plus de la moitié des patients n'avait pas de ganglion envahi (NO). Les autres critères histologiques prédominants étaient un degré de différenciation élevé (75%), un fort index mitotique (40%), l'absence d'invasion périnerveuse (45%), d'embolies vasculaires (54%) et d'extension extra-ganglionnaire (74%). Seules 9 tumeurs (6%) étaient HPV-positives.

La chirurgie était complète sans marge envahie dans la majorité des cas (83%). Les critères histologiques de la pièce opératoire ont justifié d'un traitement complémentaire dans plus de la moitié des cas. Dans ce cas, le traitement a consisté en une radiothérapie seule dans la majorité des cas, dans les autres cas (19%) elle était associée à la chimiothérapie et enfin, dans un cas isolé, une curiethérapie a été réalisée.

Tableau 4. Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de la cohorte.

	Nombre de patients (%)
Total	151 (100%)
Age	
< 63	74 (49%)
≥ 63	77 (51%)
Sexe	
Femme	59 (39%)
Homme	92 (61%)
Consommation d'alcool ^a	
Oui	50 (40%)
Non	76 (60%)
Tabagisme ^b	
Oui	82 (57%)
Non	61 (43%)
HPV	
Négatif	142 (94%)
Positif	9 (6%)
Stade T	
T1	19 (13%)
T2	38 (25%)
T3	59 (39%)
T4	35 (23%)
Stade N	
N0	79 (52%)
N1	16 (11%)
N2	23 (15%)
N3	33 (22%)
Stade UICC	
Stade I	17 (11%)
Stade II	28 (19%)
Stade III	29 (19%)
Stade IV	77 (51%)
Localisation tumorale	
Langue	73 (48%)
Plancher buccal	26 (17%)
Gencive	23 (15%)
Maxillaire	9 (6%)
Joue	9 (6%)
CIM	7 (5%)
Palais	2 (1%)
Autres	2 (1%)

Marges	
Négatives	126 (83%)
Positives	25 (17%)
Extension extra-ganglionnaire	
Absente	111 (74%)
Présente	40 (27%)
Emboles vasculaires ^c	
Absentes	82 (63%)
Présentes	49 (37%)
Invasion périnerveuse ^d	
Absente	68 (52%)
Présente	62 (48%)
Différenciation ^e	
Fort	112 (75%)
Moyen	30 (20%)
Faible	8 (5%)
Index mitotique ^f	
Faible	42 (34%)
Moyen	33 (27%)
Elevé	49 (40%)

^a Information available for 126 patients

^b Information available for 143 patients

^c Information available for 131 patients

^d Information available for 130 patients

^e Information available for 150 patients

^f Information available for 124 patients

CIM: Commissure inter-maxillaire

HPV : Papillomavirus humain

NS : Non significatif

RT: Radiothérapie

RCC: Radiochimiothérapie concomitante

UICC: Union for International Cancer Control

3.2. Evaluation de l'impact pronostique des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de la population

Parmi les facteurs pronostiques connus des carcinomes de la cavité buccale, la présence d'une extension extra-ganglionnaire, d'embolies vasculaires ou d'une invasion périnerveuse a été significativement associée à une SSP et une SG diminuées dans cette cohorte.

Alors qu'il n'existe pas de corrélation statistiquement significative entre le stade UICC et la SSP, la SG est, en revanche, significativement diminuée dans les stades UICC plus avancés ($p=0,0028$). De la même façon, un index mitotique faible et un âge supérieur ou égal à 63 ans sont significativement associés à une SG diminuée ($p=0,045$ et $p=0,043$ respectivement) alors que la SSP ne paraît pas impactée ($p=0,99$ et $p=0,61$ respectivement).

Notre analyse n'a pas permis de montrer que le sexe, la consommation alcoolo-tabagique, le statut HPV, la localisation tumorale, la présence ou non de marges envahies et le degré de différenciation avaient une valeur pronostique.

Tableau 5. Corrélation des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de la cohorte avec la survie.

	Nombre de patients (%)	Nombre de récurrence (%)	SSP <i>p</i> -value ^a	Nombre de décès (%)	SG <i>p</i> -value ^a
Total	151 (100%)	59 (39%)		85 (56%)	
Age					
< 63	74 (49%)	29 (39%)	0,61 (NS)	37 (50%)	0,043
≥ 63	77 (51%)	30 (39%)		48 (62%)	
Sexe					
Femme	59 (39%)	25 (42%)	0,92 (NS)	32 (54%)	0,47 (NS)
Homme	92 (61%)	34 (37%)		53 (58%)	
Consommation d'alcool ^b					
Oui	50 (40%)	19 (38%)	0,063 (NS)	29 (58%)	0,20 (NS)
Non	76 (60%)	32 (42%)		40 (53%)	
Tabagisme ^c					
Oui	82 (57%)	30 (37%)	0,53 (NS)	51 (62%)	0,13 (NS)
Non	61 (43%)	28 (46%)		30 (49%)	
HPV					
Négatif	142 (94%)	56 (39%)	0,85 (NS)	81 (57%)	0,52 (NS)
Positif	9 (6%)	3 (33%)		4 (44%)	
Stade UICC					
Stade I	17 (11%)	4 (24%)	0,066 (NS)	5 (29%)	0,0028
Stade II	28 (19%)	9 (32%)		12 (43%)	
Stade III	29 (19%)	10 (35%)		17 (59%)	
Stade IV	77 (51%)	36 (47%)		51 (66%)	
Localisation tumorale					
Langue	73 (48%)	25 (34%)	0,55 (NS)	41 (56%)	0,55 (NS)
Plancher buccal	26 (17%)	12 (46%)		17 (65%)	
Gencive	23 (15%)	10 (44%)		12 (52%)	
Maxillaire	9 (6%)	3 (33%)		4 (44%)	
Joue	9 (6%)	4 (44%)		5 (56%)	
CIM	7 (5%)	3 (43%)		4 (57%)	
Palais	2 (1%)	2 (100%)		2 (100%)	
Autres	2 (1%)	0 (0%)		0 (0%)	
Marges					
Négatives	126 (83%)	46 (37%)	0,13 (NS)	67 (53%)	0,093 (NS)
Positives	25 (17%)	13 (52%)		18 (72%)	
Extension extra-ganglionnaire					
Absente	111 (74%)	38 (34%)	0,0035	57 (51%)	0,0003

Presente	40 (27%)	21 (53%)		28 (70%)	
<i>Emboles vasculaires</i> ^d					
Absentes	82 (63%)	26 (32%)	0,029	36 (44%)	0,0011
Présentes	49 (37%)	23 (47%)		33 (67%)	
<i>Invasion périnerveuse</i> ^e					
Absente	68 (52%)	19 (28%)	0,0014	26 (38%)	<0,0001
Présente	62 (48%)	31 (50%)		43 (69%)	
<i>Différenciation</i> ^f					
Fort	112 (75%)	41 (37%)	0,22 (NS)	58 (52%)	0,093 (NS)
Moyen	30 (20%)	13 (43%)		19 (63%)	
Faible	8 (5%)	5 (63%)		7 (88%)	
<i>Index mitotique</i> ^h					
Faible	42 (34%)	16 (38%)	0,99 (NS)	23 (55%)	0,045
Moyen	33 (27%)	12 (36%)		17 (52%)	
Elevé	49 (40%)	17 (35%)		26 (53%)	

^a Log-rank test

^b Information disponible pour 126 patients

^c Information disponible pour 143 patients

^d Information disponible pour 131 patients

^e Information disponible pour 130 patients

^f Information disponible pour 150 patients

^h Information disponible pour 124 patients

CIM: Commissure inter-maxillaire

HPV : Papillomavirus humain

NS: non significatif

RT: Radiothérapie

RCC: Radiochimiothérapie concomitante

SSP : Survie sans progression

SG : Survie globale

UICC: Union for International Cancer Control

3.3. Evaluation de l'impact pronostique de la charge mutationnelle tumorale

La SSP était de 65% à 3 ans et 60% à 5 ans. La SG était de 63% à 3 ans et 52% à 5 ans.

La SSP médiane était de 35 mois à 3 ans et à 5 ans. La SG médiane était de 36 mois à 3 ans et 39 mois à 5 ans.

Dans la cohorte à l'étude, le TMB est apparu corrélé à la survie pour un seuil fixé à 15,5 mutations par Mb.

Un TMB élevé (>15,5 mutations/Mb) était associé à une SSP significativement prolongée ($p=0,046$).

En revanche, il n'a pas été démontré de corrélation statistiquement significative entre le TMB et la survie globale, quel que soit le seuil.

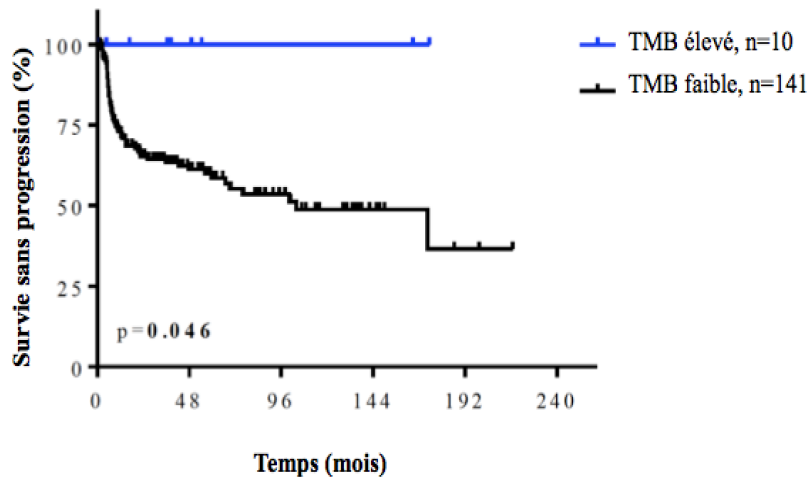


Figure 7. Courbe de SSP en fonction du TMB (seuil fixé à 15,5 mutations/Mb).

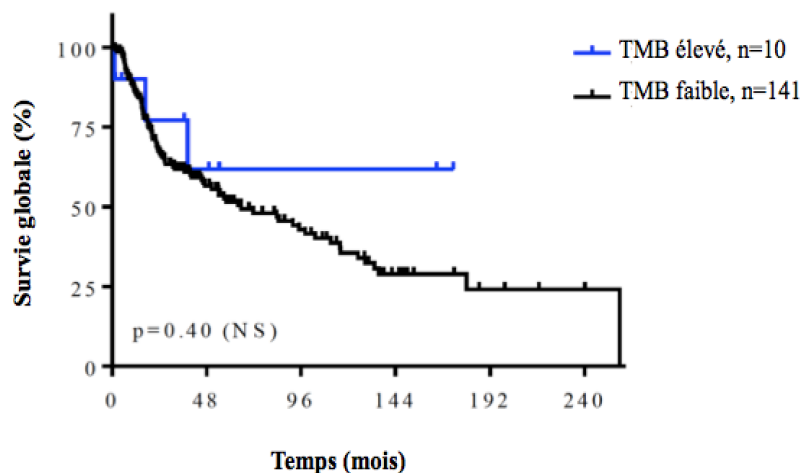


Figure 8. Courbe de SG en fonction du TMB (seuil fixé à 15,5 mutations/Mb).

3.4. Corrélation de la charge mutationnelle tumorale avec les facteurs pronostiques connus

Il n'a pas été retrouvé de corrélation statistiquement significative entre le niveau de la charge mutationnelle tumorale et les facteurs pronostiques connus des carcinomes de la cavité buccale, en analyse univariée.

Tableau 6. Corrélation entre les facteurs pronostiques connus des CCB et le TMB.

	Nombre de patients (%)			<i>p</i> -value ^a
	Total population (%)	TMB <15,5mut/Mb	TMB >15,5mut/Mb	
<i>Total</i>	151 (100%)	141 (93%)	10 (7%)	
<i>Age</i>				
<63	74 (49%)	70 (95%)	4 (5%)	0,79 (NS)
≥63	77 (51%)	71 (92%)	6 (8%)	
<i>Sexe</i>				
Femme	59 (39%)	57 (97%)	2 (3%)	0,35 (NS)
Homme	92 (61%)	84 (91%)	8 (9%)	
<i>Consommation d'alcool ^b</i>				
Oui	50 (40%)	70 (92%)	6 (8%)	0,75 (NS)
Non	76 (60%)	46 (92%)	4 (8%)	
<i>Tabagisme ^c</i>				
Oui	82 (57%)	58 (95%)	3 (5%)	0,61 (NS)
Non	61 (43%)	75 (92%)	7 (9%)	
<i>HPV</i>				
Négatif	142 (94%)	132 (93%)	10 (7%)	>0,99 (NS)
Positif	9 (6%)	9 (100%)	0 (0%)	
<i>Stade UICC</i>				
Stade I	17 (11%)	16 (94%)	1 (6%)	0,50 (NS)
Stade II	28 (19%)	25 (89%)	3 (11%)	
Stade III	29 (19%)	26 (90%)	3 (10%)	
Stade IV	77 (51%)	74 (96%)	3 (4%)	

Localisation tumorale				
Langue	73 (48%)	68 (93%)	5 (7%)	0,63 (NS)
Plancher buccal	26 (17%)	24 (92%)	2 (8%)	
Gencive	23 (15%)	22 (96%)	1 (4%)	
Maxillaire	9 (6%)	9 (100%)	0 (0%)	
Joue	9 (6%)	7 (78%)	2 (22%)	
CIM	7 (5%)	7 (100%)	0 (0%)	
Palais	2 (1%)	2 (100%)	0 (0%)	
Autres	2 (1%)	2 (100%)	0 (0%)	
Marges				
Negatives	126 (83%)	117 (93%)	9 (7%)	>0,99 (NS)
Positives	25 (17%)	24 (96%)	1 (4%)	
Extension extra-ganglionnaire				
Absente	111 (74%)	102 (92%)	9 (8%)	0,29 (NS)
Presente	40 (27%)	39 (98%)	1 (3%)	
Emboles vasculaires ^d				
Non	82 (63%)	77 (94%)	5 (6%)	0,92 (NS)
Oui	49 (37%)	45 (92%)	4 (8%)	
Invasion périnerveuse ^e				
Non	68 (52%)	63 (93%)	5 (7%)	0,89 (NS)
Oui	62 (48%)	58 (94%)	4 (7%)	
Differentiation ^f				
Fort	112 (75%)	103 (92%)	9 (8%)	0,49 (NS)
Moyen	30 (20%)	29 (97%)	1 (3%)	
Faible	8 (5%)	8 (100%)	0 (0%)	
Index mitotique ^h				
Faible	42 (34%)	40 (95%)	2 (5%)	0,21 (NS)
Moyen	33 (27%)	28 (85%)	5 (15%)	
Elevé	49 (40%)	46 (94%)	3 (6%)	

^a Test du Chi2, test du Chi2 de Yates ou test de Fisher si approprié

^b Information disponible pour 126 patients

^c Information disponible pour 143 patients

^d Information disponible pour 131 patients

^e Information disponible pour 130 patients

^f Information disponible pour 150 patients

^h Information disponible pour 124 patients

NS: non significatif

UICC: Union for International Cancer Control

3.5. Analyse multivariée de la survie selon les facteurs pronostiques connus et la charge mutationnelle tumorale

En analyse multivariée, l'association entre la SSP et le TMB ressort à la limite de la significativité ($p=0,054$).

Le seul facteur pronostique significativement associé à la SSP dans cette analyse est la présence d'emboles vasculaires ($p=0,035$).

L'association avec la SSP n'a pas été retrouvée statistiquement significative pour les autres facteurs pronostiques étudiés dans cette cohorte (**Tableau 7**).

Le stade UICC, l'invasion périnerveuse et l'index mitotique sont les trois facteurs pronostiques connus des CCB significativement associés à la SG en analyse multivariée dans notre cohorte ($p=0,017$; $p=0,044$ et $p=0,039$ respectivement).

Les autres n'avaient pas de valeur pronostique en analyse multivariée (**Tableau 8**).

Tableau 7. Analyse multivariée selon le modèle de Cox de la SSP selon le TMB et les différents facteurs pronostiques avec $p < 0,1$ en analyse univariée chez les 151 patients.

Caractéristiques		HR ^a	95% CI ^b	<i>p</i> -value ^c
TMB	<15,5mut/Mb	1		0,054 (NS)
	>15,5mut/Mb	0,05	0,00-1,06	
Consommation d'alcool^d	Oui	1		0,19 (NS)
	Non	1,46	0,83-2,57	
Stade UICC	Stade I	1		0,18 (NS)
	Stade II	1,24	0,91-1,69	
	Stade III	1,54	0,82-2,86	
	Stade IV	1,9	0,75-4,84	
Extension extra-ganglionnaire	Absente	1		0,36 (NS)
	Présente	1,35	0,71-2,56	
Emboles vasculaires^e	Présentes	1		0,035
	Absentes	0,54	0,31-0,96	
Invasion périnerveuse^f	Absente	1		0,20 (NS)
	Présente	1,44	0,82-2,51	

^a Hazard ratio

^b Intervalle de confiance à 95%

^c Analyse multivariée par régression logistique selon le modèle de Cox

^d Information disponible pour 126 patients

^e Information disponible pour 131 patients

^f Information disponible pour 130 patients

NS: non significatif

UICC: Union for International Cancer Control

Tableau 8. Analyse multivariée selon le modèle de Cox de la SG selon les différents facteurs pronostiques avec $p < 0,1$ en analyse univariée chez les 151 patients.

Caractéristiques		HR ^a	95% CI ^b	<i>p</i> -value ^c
<i>Age</i>	<63	1		0,072 (NS)
	≥63	1,51	0,96-2,36	
<i>Stade UICC</i>	Stade I	1		0,017
	Stade II	1,39	1,06-1,83	
	Stade III	1,94	1,12-3,35	
	Stade IV	2,7	1,19-6,12	
<i>Marges</i>	Négatives	1		0,47 (NS)
	Positives	1,24	0,70-2,19	
<i>Extension extra-ganglionnaire</i>	Absente	1		0,52 (NS)
	Présente	1,2	0,69-2,11	
<i>Emboles vasculaires^d</i>	Non	1		0,25 (NS)
	Oui	1,36	0,80-2,28	
<i>Invasion périnerveuse^e</i>	Non	1		0,044
	Oui	1,69	1,01-2,82	
<i>Différenciation^f</i>	Fort	1		0,38 (NS)
	Moyen	1,17	0,82-1,67	
	Faible	1,37	0,67-2,79	
<i>Index mitotique^h</i>	Faible	1		0,039
	Moyen	0,76	0,59-0,99	
	Elevé	0,58	0,34-0,97	

^a Hazard ratio

^b Intervalle de confiance à 95%

^c Analyse multivariée par régression logistique selon le modèle de Cox

^d Information disponible pour 131 patients

^e Information disponible pour 130 patients

^f Information disponible pour 150 patients

^h Information disponible pour 124 patients

NS: non significatif

UICC: Union for International Cancer Control

4. Discussion

Très peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'évaluation de l'impact pronostique de la charge mutationnelle tumorale, à l'inverse des études portant sur l'impact prédictif de ce biomarqueur qui, elles, se multiplient. A notre connaissance, ce projet est le seul travail ayant porté sur la valeur pronostique du TMB dans une cohorte homogène composée de CCB pris en charge chirurgicalement. Cette étude a permis de montrer qu'un TMB élevé était associé à une SSP significativement prolongée, ce lien est resté à la limite de la significativité en analyse multivariée. L'équivalent n'a pu être démontré pour la SG. Certains des facteurs pronostiques connus de ce type tumoral ont été vérifiés dans notre population y compris en analyse multivariée. Le TMB n'était corrélé aucun autre facteur pronostique étudié dans cette cohorte.

Le suivi médian de 3,25 ans a rendu l'analyse de survie et donc l'étude de facteurs pronostiques robuste puisque la majorité des récurrences dans cette pathologie a lieu durant les 2 premières années, tout du moins pour les carcinomes HPV négatifs.

Les caractéristiques de notre population sont similaires aux données issues d'études ayant porté sur les facteurs pronostiques des CCB opérés, telles que le sex-ratio (3,4,8,100,101), l'âge moyen au diagnostic (3,4,8,100,102), les localisations tumorales prédominantes (langue et plancher buccal) (8,101,102), la proportion majoritaire de stades avancés III et IV (10,100). En revanche, la consommation d'alcool, facteur de risque principal connu avec le tabagisme, est apparue minoritaire dans notre cohorte, sans doute du fait des données manquantes chez 17% des cas et possiblement d'une consommation moins assumée par les patients comparée au tabagisme. L'infection à HPV n'a concerné que 9 des 151 tumeurs. Cette faible proportion de tumeurs HPV-positives est cohérente avec les données de la littérature démontrant que, contrairement à l'oropharynx, seule une minorité des CCB semble être liée à l'HPV, y compris chez les patients jeunes non fumeurs et non buveurs (103–106). Les marges étaient envahies dans une minorité des cas (17%) pour deux raisons possibles : la chirurgie est le traitement de référence des CCB dès lors que la résection complète est envisageable. Si celle-ci est compromise un traitement par radio-chimiothérapie concomitante est préféré. Cela écarte indéniablement un certain nombre de cas pour lesquels le risque d'envahissement des marges aurait été trop important. La deuxième raison à cette faible proportion repose sur la définition choisie pour l'envahissement des marges. En effet, certaines études incluent la présence de lésions précancéreuses ou de carcinome *in situ* dans la définition de « marge envahie ». D'autres considèrent même les marges non envahies mais situées à proximité de la

limite tumorale comme étant également à risque de récurrence locorégionale (23,24,107). Au total, dans notre cohorte, les marges envahies par un carcinome *in situ* ou situées à proximité représentaient 12% des tumeurs. Du fait des données manquantes inhérentes à une analyse rétrospective, nous avons pris le parti de ne retenir comme marges envahies uniquement les tumeurs dont les berges étaient infiltrées par un carcinome infiltrant ce qui a réduit l'effectif de patients dans ce groupe (108). La proportion de stades III et IV de cette cohorte explique en grande partie que plus de la moitié des patients aient reçu un traitement complémentaire à la chirurgie. Enfin, malgré la prise en charge initiale, 59 des 151 patients (39%) ont récidivé dont 66% sous forme locorégionale et 34% sous forme métastatique. Ce taux de récurrence est concordant avec les données de la littérature qui retrouvent un taux de récurrence pouvant varier entre 16 et 42% selon les études (100,109–111).

Le taux de SG à 5 ans de notre cohorte est de 52%. Il est cohérent avec les données de la littérature qui varient entre 49% et 55% (100,109,112).

En **analyse univariée**, l'invasion périnerveuse, la présence d'embolies vasculaires et d'une rupture capsulaire étaient corrélés à la fois à une SG et une SSP diminuées. En revanche, l'âge ($p=0,043$), le stade UICC ($p=0,0028$) et l'index mitotique ($p=0,045$) ont été associés à une SG significativement diminuée mais sans impact statistiquement significatif sur la SSP.

Le seul facteur pronostique indépendant de **SSP** identifié par l'**analyse multivariée** est la **présence d'embolies vasculaires** comme cela a déjà pu être démontré dans la littérature (10,36,113,114). Son existence signe le passage d'un nombre considérable de cellules tumorales dans le compartiment vasculaire, ce qui constitue l'une des premières étapes pour le développement potentiel de métastases (115). L'invasion lymphovasculaire a été corrélée au risque de récurrence local, régional et à distance expliquant probablement en partie que cette variable puisse également être associée à la survie (36).

Le **stade tumoral**, l'**invasion périnerveuse** et l'**index mitotique** ont été significativement corrélés à la **SG** en analyse multivariée. Compte tenu de la proportion importante de tumeurs de stade T3 (39%) et T4 (23%) enrichissant les stades UICC III (19%) et IV (51%), il est peu étonnant de voir une SG diminuée dans les stades avancés. L'invasion péri-nerveuse a quant à elle déjà été corrélée à la survie dans la littérature (37,38).

Nous avons reclassé l'ensemble des tumeurs de cette cohorte selon la 8^{ème} et dernière édition TNM des CCB qui intègre deux facteurs pronostiques supplémentaires que sont la **présence d'une rupture capsulaire** (N) et la **profondeur d'invasion tumorale** (T). Il était difficile d'évaluer isolément l'impact pronostique de la profondeur d'invasion tumorale dans cette cohorte à partir de la classification TNM puisque l'invasion tumorale est mentionnée

dans les stades T1, T2 et T3 et non T4, avec des seuils variables d'un stade à l'autre. De même, ce détail histologique était absent de certains compte-rendus anatomo-pathologiques rendant difficile l'analyse fiable de ce facteur. Concernant la propagation extra-capsulaire, de nombreuses publications ont montré que celui-ci était un facteur histologique corrélé à la survie (25,28,30–32). Notre analyse univariée a confirmé ces résultats sans les vérifier en analyse multivariée. Cela a également été le cas pour un grand nombre d'études ayant porté sur le sujet (29,32,116–118). L'extension ganglionnaire extra-capsulaire étant étroitement liée au volume tumoral (pT) et au nombre de ganglions envahis (pN) et de surcroît au stade UICC cela explique probablement pourquoi cette relation disparaît lorsque l'ensemble de ces paramètres est pris en compte dans les analyses multivariées (29). Certaines études ont tout de même vérifié cette corrélation pronostique y compris en analyse multivariée (36,112). En effet, Jan et al ont identifié le stade tumoral avancé, l'envahissement des marges de résection et la propagation extra-capsulaire en tant que facteurs pronostiques indépendants dans les CCB. Ces résultats s'expliquent probablement en partie par l'effectif de population de cette étude doublé par rapport à notre cohorte.

Le seuil de TMB corrélé à la survie identifié dans cette analyse est de 15,5 mutations par Mb avec le panel utilisé. Il n'existe actuellement pas de définition consensuelle du seuil de TMB à prendre en compte. Les données réunies à partir de plusieurs études menées dans les CBNPC, CBPC et carcinomes urothéliaux estiment que le seuil TMB requis pour bénéficier des *checkpoints* inhibiteurs se situe aux alentours de 200 mutations faux-sens, ce qui équivaut à 10 mutations/Mb pour le panel FoundationOne ou 7 mutations/Mb pour le panel MSK-IMPACT. L'utilisation de seuils plus élevés à 16,2 mutations/Mb avec l'atézolizumab et à 15 mutations/Mb avec l'ipilimumab et le nivolumab dans le CBNPC n'a pas amélioré l'efficacité (119). Le seuil de TMB dépend ainsi d'une part du panel de séquençage utilisé et d'autre part des mutations estimées pertinentes pour le calcul du TMB. Il existe ainsi une multitude d'essais cliniques étudiant l'efficacité des inhibiteurs de *checkpoint* avec des choix de seuil différents (119). Plusieurs essais cliniques en cours utilisent le TMB en tant que facteur de stratification ou objectif d'étude. Ces études aideront à déchiffrer le rôle du TMB dans la prise de décision et à définir plus précisément le seuil optimal.

L'évaluation pronostique du TMB dans notre cohorte a retrouvé une SSP significativement améliorée en cas de TMB élevé ($p=0,046$) en analyse univariée. En revanche, cette étude n'a pas retrouvé de corrélation pronostique sur la SG ($p=0,4$). L'une des hypothèses pouvant expliquer l'absence d'impact sur la SG est le profil éthylo-tabagique de la population à l'étude. Cette double intoxication alourdit les comorbidités des patients qui

peuvent alors décéder d'une autre cause sans lien avec une récurrence du cancer (maladie cardio-vasculaire, etc). La SG est parfois un critère de jugement difficile à utiliser, auquel on préfère parfois la survie spécifique définie comme la survie globale amputée des décès non liés à la maladie cancéreuse. Mais cette dernière n'est elle même pas facile à mesurer du fait de l'absence fréquente d'information concernant le statut tumoral en cas de décès non lié au cancer voire même l'absence de toute information concernant la cause du décès. Le p à la limite de la significativité (0,054) obtenu en analyse multivariée sur la SSP invite malgré tout à approfondir les recherches dans une cohorte plus importante de patients.

Les données de la littérature ayant porté sur le sujet sont rares. Deux études récentes se sont intéressées à cette problématique. Kang et al. ont montré une SSP significativement augmentée dans le groupe ayant plus de 2 mutations par rapport au groupe ayant ≤ 2 mutations chez des patients atteints de CBNPC IIIA-N2 (120). Le nombre de mutations du groupe pré-opératoire était significativement plus élevé que celui du groupe post-opératoire (5 vs. 2,5, $p=0,023$). Ceci suggère une **variabilité** possible de la charge mutationnelle tumorale à **mesure de l'évolution de la maladie et de sa prise en charge**. Dans cette étude, la fréquence maximale de mutation était positivement corrélée avec l'invasion vasculaire (21% vs 4%, $p=0,04$). Dans notre étude, il n'a pas été démontré de corrélation significative entre le TMB et les autres facteurs pronostiques connus de CCB (**Tableau 6**).

La valeur pronostique favorable d'un TMB élevé peut paraître contre-intuitive. En effet, il est logique de s'attendre à ce que de nombreuses erreurs dans l'ensemble du génome se traduisent par un phénotype tumoral agressif avec notamment l'émergence de mécanismes de résistance plutôt que par une progression lente. Afin de mieux comprendre cette corrélation et pouvoir l'expliquer, nous pouvons mettre en parallèle le bon pronostic des tumeurs à TMB élevé à celui des carcinomes colorectaux (CCR) MSI (121). Ces derniers présentent souvent une réaction lymphoïde particulière *Crohn's like* contribuant possiblement à l'immunité anti-tumorale localement (122,123). L'autre hypothèse serait un emballement du processus ayant abouti à la cellule cancéreuse. En effet, nous pouvons imaginer que si l'accumulation de mutations somatiques ayant donné naissance à la cellule cancéreuse se poursuit en excès celle-ci puisse finir par avoir l'effet inverse et conduire la cellule tumorale à la mort. En outre, l'activation et l'inactivation des gènes régulateurs de croissance cellulaire par des mutations ciblées pourraient être l'un des facteurs limitant la progression tumorale.

Une autre étude s'est intéressée à l'impact pronostique de la charge tumorale mutationnelle dans une population de patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancés pris en charge par radio-chimiothérapie exclusive (124). Eder et

al. ont montré une corrélation pronostique inverse par rapport aux précédents résultats. Ainsi, dans cette étude, un TMB élevé a été associé à une réduction significative de la SG ($p=0,042$) qui demeure significative dans l'analyse multivariée. Dans cette même étude, un TMB élevé a également été associé à une prévalence significativement accrue des mutations TP53 et à des profils d'expression génique immunitaire sans lien avec les lymphocytes T pro-inflammatoires. L'analyse du TMB dans cette étude était faite à partir d'un panel de gènes interne couvrant 327 gènes mais dont la fiabilité avait été comparée à celle du test de référence de Foundation Medicine et dont le seuil d'intérêt était fixé à 5,1 mutations/Mb. Le panel interne tenait compte de gènes d'intérêt connus spécifiquement dans cette pathologie. Au vu des résultats, la valeur pronostique défavorable du TMB dans cette étude relève sans doute des gènes mutés concernés dont TP53, gène suppresseur de tumeur et des gènes impliqués dans une réponse immunitaire non efficace dans le contexte.

Au total, ces résultats discordants entre études soulèvent la question de la nécessité d'une **évaluation qualitative du profil mutationnel d'une tumeur qui serait complémentaire à l'évaluation quantitative apportée par le TMB**. La plupart des panels de séquençage ciblé portent sur des mutations *drivers* d'intérêt théranostique mais il faut distinguer les mutations d'intérêt dans l'ère de la thérapie ciblée où la mise en évidence d'une mutation peut déboucher sur la prescription d'une thérapie spécifique de l'altération en question avec les mutations impliquées dans l'immunité anti-tumorale et donc intéressantes dans la prescription d'une immunothérapie.

Etant donné la complexité de l'environnement immunologique, certaines études proposent plutôt une combinaison de biomarqueurs. Pour exemple, l'essai KEYNOTE-028 est un essai de phase Ib, mené chez des patients atteints de tumeur toute histologie confondue PD-L1 positive, ayant évalué l'efficacité du pembrolizumab et la valeur prédictive d'une association de biomarqueurs comprenant un profilage génomique ciblé sur les lymphocytes T actifs, une évaluation de l'expression de PD-L1 en IHC et le TMB (125). La combinaison des trois prédit la réponse au pembrolizumab à travers les différents types de cancer.

Que sa valeur soit prédictive ou pronostique, la charge mutationnelle tumorale n'est pas un outil facile à manier tant sur sa définition que sur son interprétation. En effet, les variables dont dépend le calcul du TMB : seuil, type de mutations pris en compte (synonyme, non synonyme, délétion, insertion) (119), gènes ciblés, profondeur et couverture de séquençage, sélection des variants, filtres choisis dans l'analyse bio-informatique sont multiples et nécessitent une standardisation. Il a été démontré et validé qu'un panel dont la

taille de séquence codante excède 1,1 Mb permet de mesurer le TMB de façon aussi fiable qu'un séquençage d'exome complet (90,99).

Par ailleurs, l'utilisation du TMB en tant que biomarqueur de réponse aux immunothérapies repose sur le paradigme que les tumeurs dont la charge mutationnelle est élevée génèrent davantage de néo-antigènes susceptibles d'activer une réponse immunitaire. En réalité, il semble que seule une minorité de mutations génère des peptides correctement pris en charge par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) en vue de la présentation antigénique aux lymphocytes T, et de ces rares peptides seule une minorité encore est capable d'être reconnue par les cellules T (126,127). De même, les protéines générées à partir de fusions de gènes et de modifications post-traductionnelles de protéines non mutées ne sont pas prises en compte dans la définition actuelle du TMB, mais peuvent néanmoins contribuer à la charge néo-antigénique. Plus important encore, le concept actuel de TMB attribue une importance égale à chaque mutation tumorale, alors qu'il paraît de plus en plus évident que toutes les mutations n'ont pas le même impact (128,129). Certaines mutations, telles que celles viro-induites, entraînent la formation d'antigènes plus facilement identifiables par le système immunitaire comme "non-soi" et donc susceptibles d'induire une réponse immunitaire anti-tumorale robuste. Le carcinome à cellules de Merkel, associé au polyomavirus, en est l'illustration : tumeurs au TMB modéré (130), ce type tumoral est pourtant associé à l'un des taux de réponse les plus élevés sous traitement anti-PD-1(93). Les antigènes résultant de l'ouverture du cadre de lecture d'un génome tumoral par un virus sont un exemple d'antigène de haute qualité.

5. Conclusion

Cette cohorte homogène de 151 patients atteints de CCB pris en charge chirurgicalement et naïfs de traitement par immunothérapie offrait les conditions idéales d'évaluation de l'impact pronostique de la charge mutationnelle tumorale dans cette population. Le TMB s'est avéré significativement associée à une SSP améliorée en analyse univariée avec une corrélation à la limite de la significativité en analyse multivariée. La corrélation pronostique n'a en revanche pas été retrouvée pour la SG. Ces résultats ne permettent pas d'éliminer formellement la valeur pronostique de ce biomarqueur mais nous interpelle sur la nécessité de mieux définir les paramètres qui doivent rentrer en ligne de compte pour le calcul de ce paramètre (seuil, type de gènes à prendre compte pouvant varier selon les tumeurs, nature des mutations intégrées dans le calcul...).

6. Bibliographie

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 15 2019;144(8):1941-53.
2. Ligier K, Belot A, Launoy G, Velten M, Delafosse P, Guizard AV, et al. [Epidemiology of oral cavity cancers in France]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. juin 2011;112(3):164-71.
3. Franco EL, Dib LL, Pinto DS, Lombardo V, Contesini H. Race and gender influences on the survival of patients with mouth cancer. *J Clin Epidemiol*. janv 1993;46(1):37-46.
4. Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Trask DK, Hoffman HT. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: a National Cancer Data Base report. *Head Neck*. févr 2002;24(2):165-80.
5. Kuriakose M, Sankaranarayanan M, Nair MK, Cherian T, Sugar AW, Scully C, et al. Comparison of oral squamous cell carcinoma in younger and older patients in India. *Eur J Cancer, B, Oral Oncol*. oct 1992;28B(2):113-20.
6. Platz H, Fries R, Hudec M, Min Tjoa A, Wagner RR. The prognostic relevance of various factors at the time of the first admission of the patient. Retrospective DOSAK study on carcinoma of the oral cavity. *J Maxillofac Surg*. févr 1983;11(1):3-12.
7. de Cássia Braga Ribeiro K, Kowalski LP, Latorre M do RD de O. Perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. févr 2003;129(2):219-28.
8. Woolgar JA, Scott J, Vaughan ED, Brown JS, West CR, Rogers S. Survival, metastasis and recurrence of oral cancer in relation to pathological features. *Ann R Coll Surg Engl*. sept 1995;77(5):325-31.
9. Ildstad ST, Bigelow ME, Remensnyder JP. Squamous cell carcinoma of the tongue: a comparison of the anterior two thirds of the tongue with its base. *Am J Surg*. oct 1983;146(4):456-61.
10. Woolgar JA, Rogers S, West CR, Errington RD, Brown JS, Vaughan ED. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol*. mai 1999;35(3):257-65.
11. Maddox WA. Hayes Martin lecture. Vicissitudes of head and neck cancer. *Am J Surg*. oct 1984;148(4):428-32.
12. Jones AS. Prognosis in mouth cancer: tumour factors. *Eur J Cancer, B, Oral Oncol*. janv 1994;30B(1):8-15.
13. Kowalski LP, Köhler HF. Relevant changes in the AJCC 8th edition staging manual for oral cavity cancer and future implications. *Chin Clin Oncol*. 20 mars 2019;
14. Moeckelmann N, Ebrahimi A, Tou YK, Gupta R, Low T-HH, Ashford B, et al. Prognostic implications of the 8th edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. oct 2018;85:82-6.
15. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg*. oct 1986;152(4):345-50.
16. Nathanson A, Agren K, Biörklund A, Lind MG, Andréason L, Anniko M, et al. Evaluation of some prognostic factors in small squamous cell carcinoma of the mobile tongue: a multicenter study in Sweden. *Head Neck*. oct 1989;11(5):387-92.
17. Baredes S, Leeman DJ, Chen TS, Mohit-Tabatabai MA. Significance of tumor thickness in soft palate carcinoma. *Laryngoscope*. avr 1993;103(4 Pt 1):389-93.
18. Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK, Ho CM, Wong A, Chow TL, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma-A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. *Head Neck*. juin 2002;24(6):513-20.
19. O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, Fisher C, Archer D, Eccles S, et al. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol*. juin 2003;39(4):386-90.
20. International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer, Ebrahimi A, Gil Z, Amit M, Yen T-C, Liao C-T, et al. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. déc 2014;140(12):1138-48.
21. Shim SJ, Cha J, Koom WS, Kim GE, Lee CG, Choi EC, et al. Clinical outcomes for T1-2N0-1 oral tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy. *Radiat Oncol*. 27 mai 2010;5:43.
22. Scholl P, Byers RM, Batsakis JG, Wolf P, Santini H. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg*. oct 1986;152(4):354-60.
23. Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED, Woolgar JA. The prognostic implications of the

- surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* févr 2003;32(1):30-4.
24. Loree TR, Strong EW. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg.* oct 1990;160(4):410-4.
 25. Snow GB, Annyas AA, van Slooten EA, Bartelink H, Hart AA. Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* juin 1982;7(3):185-92.
 26. Kalnins IK, Leonard AG, Sako K, Razack MS, Shedd DP. Correlation between prognosis and degree of lymph node involvement in carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg.* oct 1977;134(4):450-4.
 27. Kokemueller H, Brachvogel P, Eckardt A, Hausamen JE. Neck dissection in oral cancer--clinical review and analysis of prognostic factors. *Int J Oral Maxillofac Surg.* déc 2002;31(6):608-14.
 28. Shingaki S, Takada M, Sasai K, Bibi R, Kobayashi T, Nomura T, et al. Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas. *Am J Surg.* mars 2003;185(3):278-84.
 29. Le Tourneau C, Velten M, Jung G-M, Bronner G, Flesch H, Borel C. Prognostic indicators for survival in head and neck squamous cell carcinomas: analysis of a series of 621 cases. *Head Neck.* sept 2005;27(9):801-8.
 30. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol.* févr 2003;39(2):130-7.
 31. Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer.* 15 déc 2001;92(12):3030-6.
 32. Wreesmann VB, Katabi N, Palmer FL, Montero PH, Migliacci JC, Gönen M, et al. Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E1192-1199.
 33. de Juan J, García J, López M, Orús C, Esteller E, Quer M, et al. Inclusion of extracapsular spread in the pTNM classification system: a proposal for patients with head and neck carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* mai 2013;139(5):483-8.
 34. Arthur K, Farr HW. Prognostic significance of histologic grade in epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx. *Am J Surg.* oct 1972;124(4):489-92.
 35. Shear M, Hawkins DM, Farr HW. The prediction of lymph node metastases from oral squamous carcinoma. *Cancer.* avr 1976;37(4):1901-7.
 36. Close LG, Brown PM, Vuitch MF, Reisch J, Schaefer SD. Microvascular invasion and survival in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* nov 1989;115(11):1304-9.
 37. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* avr 2004;97(4):423-31.
 38. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* juin 1998;124(6):637-40.
 39. Shaw RJ, Brown JS, Woolgar JA, Lowe D, Rogers SN, Vaughan ED. The influence of the pattern of mandibular invasion on recurrence and survival in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* oct 2004;26(10):861-9.
 40. Cole RD, McGuirt WF. Prognostic significance of skin involvement from mucosal tumors of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* nov 1995;121(11):1246-8.
 41. Penault-Llorca F, Durando X, Bay J-O. [Prognostic value of epidermal growth factor receptor]. *Bull Cancer.* nov 2003;90 Spec No:S192-196.
 42. Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer.* sept 2001;37 Suppl 4:S9-15.
 43. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 9 févr 2006;354(6):567-78.
 44. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1 déc 2005;23(34):8646-54.
 45. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortochaux J, Cortés-Funes H, Hitt R, et al. Phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 20 août 2005;23(24):5568-77.
 46. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol.* 1 juin 2007;25(16):2171-7.
 47. Fouret P, Monceaux G, Temam S, Lacourreye L, St Guily JL. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinomas in nonsmokers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* mai 1997;123(5):513-6.
 48. Psyrrri A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Nat Clin Pract*

Oncol. janv 2008;5(1):24-31.

49. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 1 juill 2010;363(1):24-35.
50. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, 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.* 20 févr 2008;100(4):261-9.
51. Hafkamp HC, Manni JJ, Haesevoets A, Voogd AC, Schepers M, Bot FJ, et al. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer.* 15 juin 2008;122(12):2656-64.
52. Caminero MJ, Núñez F, Suárez C, Ablanedo P, Riera JR, Dominguez F. Detection of p53 protein in oropharyngeal carcinoma. Prognostic implications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* juill 1996;122(7):769-72.
53. Koch WM, Brennan JA, Zahurak M, Goodman SN, Westra WH, Schwab D, et al. p53 mutation and locoregional treatment failure in head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 6 nov 1996;88(21):1580-6.
54. Carlos de Vicente J, Junquera Gutiérrez LM, Zapatero AH, Fresno Forcelledo MF, Hernández-Vallejo G, López Arranz JS. Prognostic significance of p53 expression in oral squamous cell carcinoma without neck node metastases. *Head Neck.* janv 2004;26(1):22-30.
55. Couture C, Raybaud-Diogène H, Têtu B, Bairati I, Murry D, Allard J, et al. p53 and Ki-67 as markers of radioresistance in head and neck carcinoma. *Cancer.* 1 févr 2002;94(3):713-22.
56. Temam S, Flahault A, Périé S, Monceaux G, Coulet F, Callard P, et al. p53 gene status as a predictor of tumor response to induction chemotherapy of patients with locoregionally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Clin Oncol.* janv 2000;18(2):385-94.
57. Cabelguenne A, Blons H, de Waziers I, Carnot F, Houllier AM, Soussi T, et al. p53 alterations predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective series. *J Clin Oncol.* avr 2000;18(7):1465-73.
58. Michalides RJ, van Veelen NM, Kristel PM, Hart AA, Loftus BM, Hilgers FJ, et al. Overexpression of cyclin D1 indicates a poor prognosis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* mai 1997;123(5):497-502.
59. Meredith SD, Levine PA, Burns JA, Gaffey MJ, Boyd JC, Weiss LM, et al. Chromosome 11q13 amplification in head and neck squamous cell carcinoma. Association with poor prognosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* juill 1995;121(7):790-4.
60. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):122-37.
61. Mork J, Lie AK, Glatte E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 12 avr 2001;344(15):1125-31.
62. Mirghani H, Amen F, Moreau F, Lacau St Guily J. Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma? *Oral Oncol.* mars 2015;51(3):229-36.
63. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Boyle P, Franceschi S. Dietary indicators of oral and pharyngeal cancer. *Int J Epidemiol.* mars 1991;20(1):39-44.
64. Homann N, Tillonen J, Meurman JH, Rintamäki H, Lindqvist C, Rautio M, et al. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis.* avr 2000;21(4):663-8.
65. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* juill 2009;92(1):4-14.
66. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 6 mai 2004;350(19):1945-52.
67. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 6 mai 2004;350(19):1937-44.
68. Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 1 sept 2014;32(25):2735-43.
69. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mars 2013;14(3):257-64.
70. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, et al. A randomized phase III

- trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol.* janv 2014;25(1):216-25.
71. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Foa P, Alterio D, Codecà C, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol.* 1 sept 2017;28(9):2206-12.
 72. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C, Kerger JN, Tennevet I, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *Ann Oncol.* sept 2015;26(9):1941-7.
 73. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 10 2016;375(19):1856-67.
 74. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 19 août 2010;363(8):711-23.
 75. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 oct 2015;373(17):1627-39.
 76. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 5 nov 2015;373(19):1803-13.
 77. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 7 mai 2016;387(10031):1909-20.
 78. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 05 2017;377(14):1345-56.
 79. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 5 avr 2018;378(14):1277-90.
 80. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA.* 19 avr 2016;315(15):1600-9.
 81. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 22 janv 2015;372(4):320-30.
 82. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubska E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):123-35.
 83. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn M-J, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 12 2019;393(10167):156-67.
 84. Licitra LF, Haddad RI, Even C, Tahara M, Dvorkin M, Ciuleanu T-E, et al. EAGLE: A phase 3, randomized, open-label study of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *JCO.* 20 mai 2019;37(15_suppl):6012-6012.
 85. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 24 2018;391(10122):748-57.
 86. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 2017;376(25):2415-26.
 87. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 2016;375(19):1823-33.
 88. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med.* juin 2017;23(6):703-13.
 89. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature.* 11 juill 2013;499(7457):214-8.
 90. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, Gay L, Ali SM, Ennis R, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med.* 19 2017;9(1):34.
 91. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 25 juin 2015;372(26):2509-20.
 92. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* janv 2015;5(1):43-51.
 93. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition.

N Engl J Med. 21 2017;377(25):2500-1.

94. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(11):2598-608.
95. Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Shukla SA, Blank C, Zimmer L, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science.* 9 oct 2015;350(6257):207-11.
96. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 3 avr 2015;348(6230):124-8.
97. Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, Song C, Moreno BH, Hu-Lieskovan S, et al. Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell.* 24 mars 2016;165(1):35-44.
98. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 31 mai 2018;378(22):2093-104.
99. Buchhalter I, Rempel E, Endris V, Allgäuer M, Neumann O, Volckmar A-L, et al. Size matters: Dissecting key parameters for panel-based tumor mutational burden analysis. *Int J Cancer.* 15 2019;144(4):848-58.
100. Vincent N, Dassonville O, Chamorey E, Poissonnet G, Pierre C-S, Nao E-E-M, et al. Clinical and histological prognostic factors in locally advanced oral cavity cancers treated with primary surgery. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* déc 2012;129(6):291-6.
101. Moore C, Flynn MB, Greenberg RA. Evaluation of size in prognosis of oral cancer. *Cancer.* 1 juill 1986;58(1):158-62.
102. Jehn P, Dittmann J, Zimmerer R, Stier R, Jehn M, Gellrich N-C, et al. Survival Rates According to Tumour Location in Patients With Surgically Treated Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res.* mai 2019;39(5):2527-33.
103. Braakhuis BJM, Rietbergen MM, Buijze M, Snijders PJF, Bloemena E, Brakenhoff RH, et al. TP53 mutation and human papilloma virus status of oral squamous cell carcinomas in young adult patients. *Oral Dis.* sept 2014;20(6):602-8.
104. Liang X-H, Lewis J, Foote R, Smith D, Kademani D. Prevalence and significance of human papillomavirus in oral tongue cancer: the Mayo Clinic experience. *J Oral Maxillofac Surg.* sept 2008;66(9):1875-80.
105. Brägelmann J, Dagogo-Jack I, El Dinali M, Stricker T, Brown CD, Zuo Z, et al. Oral cavity tumors in younger patients show a poor prognosis and do not contain viral RNA. *Oral Oncol.* juin 2013;49(6):525-33.
106. Poling JS, Ma X-J, Bui S, Luo Y, Li R, Koch WM, et al. Human papillomavirus (HPV) status of non-tobacco related squamous cell carcinomas of the lateral tongue. *Oral Oncol.* avr 2014;50(4):306-10.
107. Ravasz LA, Slootweg PJ, Hordijk GJ, Smit F, van der Tweel I. The status of the resection margin as a prognostic factor in the treatment of head and neck carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg.* oct 1991;19(7):314-8.
108. Zieske LA, Johnson JT, Myers EN, Thearle PB. Squamous cell carcinoma with positive margins. Surgery and postoperative irradiation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* août 1986;112(8):863-6.
109. Garzino-Demo P, Dell'Acqua A, Dalmaso P, Fasolis M, La Terra Maggiore GM, Ramieri G, et al. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg.* sept 2006;34(6):344-50.
110. El-Husseiny G, Kandil A, Jamshed A, Khafaga Y, Saleem M, Allam A, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. *Br J Oral Maxillofac Surg.* juin 2000;38(3):193-9.
111. Kantola S, Parikka M, Jokinen K, Hyrynkangas K, Soini Y, Alho OP, et al. Prognostic factors in tongue cancer - relative importance of demographic, clinical and histopathological factors. *Br J Cancer.* sept 2000;83(5):614-9.
112. Jan J-C, Hsu W-H, Liu S-A, Wong Y-K, Poon C-K, Jiang R-S, et al. Prognostic factors in patients with buccal squamous cell carcinoma: 10-year experience. *J Oral Maxillofac Surg.* févr 2011;69(2):396-404.
113. Jones HB, Sykes A, Bayman N, Sloan P, Swindell R, Patel M, et al. The impact of lymphovascular invasion on survival in oral carcinoma. *Oral Oncol.* janv 2009;45(1):10-5.
114. Sandu K, Nisa L, Monnier P, Simon C, Andrejevic-Blant S, Bron L. Clinicobiological progression and prognosis of oral squamous cell carcinoma in relation to the tumor invasive front: impact on prognosis. *Acta Otolaryngol.* avr 2014;134(4):416-24.
115. Batsakis JG. Invasion of the microcirculation in head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* déc 1984;93(6 Pt 1):646-7.
116. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg.* nov 1994;168(5):494-8.
117. Carter RL, Bliss JM, Soo KC, O'Brien CJ. Radical neck dissections for squamous carcinomas:

- pathological findings and their clinical implications with particular reference to transcapsular spread. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* juin 1987;13(6):825-32.
118. Hirabayashi H, Koshii K, Uno K, Ohgaki H, Nakasone Y, Fujisawa T, et al. Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: prognostic factor of laryngeal cancer. *Laryngoscope.* mai 1991;101(5):502-6.
119. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C, Quezada SA, Stenzinger A, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol.* 1 janv 2019;30(1):44-56.
120. Kang J, Luo Y, Wang D, Men Y, Wang J, Che Y-Q, et al. Tumor Mutation Load: A Novel Independent Prognostic Factor in Stage IIIA-N2 Non-Small-Cell Lung Cancer. *Dis Markers.* 2019;2019:3837687.
121. Jernvall P, Mäkinen MJ, Karttunen TJ, Mäkelä J, Vihko P. Microsatellite instability: impact on cancer progression in proximal and distal colorectal cancers. *Eur J Cancer.* févr 1999;35(2):197-201.
122. Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol.* juill 1994;145(1):148-56.
123. Graham DM, Appelman HD. Crohn's-like lymphoid reaction and colorectal carcinoma: a potential histologic prognosticator. *Mod Pathol.* mai 1990;3(3):332-5.
124. Eder T, Hess AK, Konschak R, Stromberger C, Jöhrens K, Fleischer V, et al. Interference of tumour mutational burden with outcome of patients with head and neck cancer treated with definitive chemoradiation: a multicentre retrospective study of the German Cancer Consortium Radiation Oncology Group. *Eur J Cancer.* juill 2019;116:67-76.
125. Ott PA, Bang Y-J, Piha-Paul SA, Razak ARA, Bennouna J, Soria J-C, et al. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol.* 1 févr 2019;37(4):318-27.
126. Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P, Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* févr 2014;14(2):135-46.
127. Carreno BM, Magrini V, Becker-Hapak M, Kaabinejadian S, Hundal J, Petti AA, et al. Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. *Science.* 15 mai 2015;348(6236):803-8.
128. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 22 août 2013;500(7463):415-21.
129. McGranahan N, Furness AJS, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science.* 25 mars 2016;351(6280):1463-9.
130. Goh G, Walradt T, Markarov V, Blom A, Riaz N, Doumani R, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget.* 19 janv 2016;7(3):3403-15.

Evaluation et impact pronostique de la charge mutationnelle tumorale dans les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale opérés

Contexte: Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ciblant PD-1 font partie de l'arsenal thérapeutique des carcinomes épidermoïdes (CE) de la tête et du cou en situation de récurrence et/ou métastatique. L'expression de PD-L1 est un biomarqueur imparfait de réponses à ces traitements. Des études ont suggéré que la charge mutationnelle tumorale (*Tumor Mutational Burden*, TMB) était un facteur prédictif de réponse à ces traitements dans d'autres cancers. Cependant, il n'est pas clair si le TMB est véritablement un facteur prédictif de la réponse ou s'il ne s'agit pas simplement d'un facteur pronostique. Nous avons souhaité étudier la valeur pronostique du TMB dans une cohorte homogène de patients opérés d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale (CCB) jamais traités par immunothérapie.

Patients et méthodes: La corrélation entre le TMB et la survie a été déterminée dans une cohorte monocentrique de patients atteints de CCB traités uniformément par chirurgie. Le TMB a été calculé à partir du séquençage ciblé de 571 gènes sur le tissu fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE) issu des pièces opératoires. Les facteurs pronostiques classiques tels que l'âge, le sexe, la consommation alcool-tabagique, le statut HPV, le site de la tumeur primitive, le stade tumoral, l'envahissement des marges d'exérèse, l'extension extra-ganglionnaire, les embolies vasculaires, l'invasion périnerveuse, le degré de différenciation, l'index mitotique ainsi que le TMB ont été corrélés à la survie. Le TMB a également été corrélé aux autres facteurs pronostiques validés.

Résultats: Un TMB élevé (> 15,5 mutations/Mb) a été associé à une survie sans progression prolongée (SSP) ($p=0,046$), sans impact retrouvé sur la survie globale (SG) ($p=0,4$). En analyse multivariée, l'association entre la SSP et le TMB était à la limite de la significativité ($p=0,054$). Le TMB n'était corrélé à aucun autre facteur pronostique des CCB.

Conclusion: Dans notre série de CCB opérés, le TMB a une valeur pronostique sur la survie sans progression. Il sera important de tenir compte de cet élément dans l'évaluation de la valeur prédictive du TMB dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

Mots clés: carcinome épidermoïde de la tête et du cou; charge mutationnelle tumorale; séquençage; cancer de la cavité buccale; facteur pronostique; facteur prédictif; biomarqueur.

Evaluation and prognostic impact of tumor mutational burden in operated oral cavity squamous cell carcinomas

Background: Immune checkpoint inhibitors targeting PD-1 are part of the therapeutic arsenal for recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinomas. PD-L1 expression is an imperfect biomarker of response to these treatments. Studies have suggested tumor mutational burden (TMB) as predictive biomarker for these treatments in other cancers. However, it remains unclear whether TMB is a real predictive factor of response or a simple prognostic factor. We aimed to study the prognostic value of TMB in a homogeneous cohort of patients with oral cavity squamous cell carcinomas (OCC) operated and naive of immunotherapy.

Patients and methods: The correlation between TMB and survival was determined in a monocentric cohort of patients with OCC treated uniformly by surgery. The TMB was calculated using an in-house gene panel targeting 571 genes on formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue from resected specimens. Classical prognostic factors such as age, sex, alcohol and tobacco consumption, HPV status, primary tumor site, tumor stage, margins status, extra-nodal extension, vascular emboli, perinervous invasion, differentiation, mitotic index and TMB have been correlated with survival. The TMB was also correlated with the other validated prognostic factors.

Results: A high TMB (> 15.5 mutations/Mb) was associated with prolonged progression-free survival (PFS) ($p=0.046$), with no impact on overall survival (OS) ($p=0.4$). In multivariate analysis, the association between SSP and TMB remains at the limit of significance ($p=0.054$). The TMB was not correlated with any other prognostic factors of OCCs.

Conclusion: In our series of operated OCCs, TMB has a prognostic value on progression-free survival. It will be important to consider this element when assessing the predictive value of TMB in head and neck squamous cell carcinomas.

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma; tumor mutational burden; sequencing; oral cavity cancer; prognostic factor; predictive factor; biomarker.