

Cancers synchrones et métachrones des cancers de l'oropharynx

Florent Milliet

▶ **To cite this version:**

Florent Milliet. Cancers synchrones et métachrones des cancers de l'oropharynx. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02633797

HAL Id: dumas-02633797

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02633797

Submitted on 27 May 2020

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.

Année 2019

Université de Nice – Sophia Antipolis
Faculté de médecine de Nice

THESE

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

Présentée et soutenue publiquement
Le vendredi 11 Octobre 2019

Florent MILLIET
Né le 18 Mai 1989 à Marseille (13)

Cancers synchrones et métachrones des cancers de l'oropharynx

Directeur de thèse : Dr D. CULIÉ

Jury

Pr. L. CASTILLO (Président)
Pr. JP BERTHET
Pr A. BOZEC
Dr D. CULIÉ (Directeur)
Dr. O. DASSONVILLE

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie	**Pr. ALUNNI Véronique**
Recherche	**Pr DELLAMONICA jean**
Etudiants	**M. JOUAN Robin**
Chargé de mission projet Campus	**Pr. PAQUIS Philippe**
Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. RAMPAL Patrick
	M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactérilogie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean
M ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DESNUELLE Claude
M. DOLISI Claude
Mme EULLER-ZIEGLER Liana
M. FENICHEL Patrick
M . FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GASTAUD Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. JOURDAN Jacques
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. ORTONNE Jean-Paul
M. PRINGUEY Dominique
M. SANTINI Joseph
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
M. BENOLIEL José
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

REMERCIEMENTS

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

A monsieur le Professeur Castillo,

Président de ce jury de Thèse,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse mais je vous remercie surtout pour cette année passée à vos côtés qui m'a permis de découvrir la chirurgie des sinus dans la rigueur et la bonne humeur.

J'aime vos multiples casquettes (sportif, politicien, médecin…) qui vous vont à merveille.

Je suis fier de compter parmi vos élèves

Je vous prie de trouver ici Monsieur, le témoignage de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A monsieur le Docteur Culié,

Je te remercie d'avoir dirigé ce travail de thèse qui plus est, est la continuité de ta propre thèse.

Je te remercie de ta gentillesse, de ta rigueur, de ta loyauté, de tout ce que tu m'as apporté pendant ces 5 ans d'internat.

C'est un privilège d'avoir un ami comme directeur de thèse

A monsieur le Professeur Bozec,

Je te remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse

Je te remercie également pour ta gentillesse, ta disponibilité, ton excellence chirurgicale et intellectuelle tu fais rayonner notre institut.

T'égaler en tant qu'ORL est un rêve, te battre au squash bientôt une réalité…

Sois assuré de ma plus profonde considération et de mon plus profond respect.

A monsieur le Professeur Berthet :

Je vous remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury.

Je vous remercie également pour votre bienveillance et votre gentillesse.

Soyez assuré de ma plus profonde considération et de mon plus profond respect.

A monsieur le Docteur Dassonville,

Je te remercie d'être dans mon jury aujourd'hui, toi qui est le père de tous les internes d'ORL niçois et qui fais de l'IUFC une grande famille.

Ce fut un plaisir et un honneur de travailler à tes côtés.

Sois assuré de ma plus profonde considération et de mon plus profond respect.

A l'IUFC :

Au professeur Demard,

Vous qui êtes le père de notre institut sans qui tout ça ne serait possible.

Vous qui avez connu mon grand père également ORL

Je vous assure de mon plus profond respect.

Au Docteur Nicolas Guevara :

Toi qui as développé l'otologie à Nice pour en faire de nos jours un de ces points forts et tout ça avec le sourire et dans la bonne humeur.

Au Professeur Guillaume Odin,

Je n'ai pas eu l'honneur de passer 6 mois avec toi mais j'ai eu le plaisir de te côtoyer pendant 5 ans . Tu désacralises la chirurgie, avec toi tout devient facile et agréable.

Au Docteur Charles Savoldelli,

Merci pour ta rigueur, ton professionnalisme et tout ce que tu amènes à l'IUFC.

Et bravo pour ton crochet du droit…

Au Docteur Gilles Poissonnet

Merci pour ta bonne humeur au quotidien, ta bienveillance, ta rigueur et toutes tes qualités

Sois assuré de ma plus profonde considération et de mon plus profond respect.

Au Docteur Philippe Kestemont,

Merci de nous amener ton expérience et ton excellence ainsi qu'une vision du libéral et de l'esthétique, unique.

Au Docteur Régine Chambeau,

J'ai appris à vous connaître pendant ces 5 ans et j'ai découvert une personne gentille, attachante, compétente, rigoureuse, au service du patient tant de qualités sous estimées !

Au Docteur Sylvaine Merot,

Le rayon de Soleil du bloc, toujours avec le sourire

Au Docteur Patricia Cosmi,

La douceur à l'italienne

Au Professeur Santini :

Merci pour votre enseignement

A nos infirmières en or :

A Margaux, infirmière accomplie, skieuse hors norme, fêtarde incroyable, traileuse de l'extrême, voisine parfaite, tu as été un pilier pour moi durant ces 5 années mais surtout tu es devenue une amie indispensable ! Mme ouille n'oubliez pas votre poncho…

Au I4, à Cyrielle notre crossfiteuse qui allie force et douceur, à Isa qui nous supporte toujours avec le sourire, à Christine toujours exemplaire et a notre nouvelle Claude (Paule..), à Sébastien l'homme de ces dames au quatrième, à Malika la gentillesse et la douceur, à Barbara que je n'ai jamais vu sans le sourire, à Nadia qui passe de doux weekend

A l'UCA, Christine et Béa nos reine de l'UCA toujours prêtes pour un café avec le sourire et dans la bonne humeur

Au A4, à Marianne et Camille reines du A4 et de l'étoile, à Magali, à Emilie qui nous a abandonnés, à Fred le roi de la manchette, de la blague et du rock, à Joahanna, à Ouafa, aux vieilles ;) (Magalie, Aichata, Claire, Caro…), Bassima le rayon de soleil de ce 4 ème étage !

A l'USC,

A Stéphane je t'admire pour ta gentillesse avec les patients, ton humour, ton expérience de vie, ton sens de la famille et du devoir, tu es un exemple pour moi ! Un jour tu rouleras en Ducati…

A Siem, à Julie, Ibrahim, Coco, Claudia, Alisson et à tous les autres !

Aux consultations,

A Mireille, la reine des consultations, au 1er la patronne c'est toi !

A Kévin, roi du fibro et du polo. Ce fut une chance de travailler avec toi et de te connaître !

A Jessy, toujours de bonne humeur et souriante !

A Christine la reine de l'IUFC qui va laisser un vide énorme.

A la bellegoss des soins externes…

Au bloc,

A Elena ma partenaire de blague, toi qui rendais chaque jour de bloc une journée agréable (qu'est ce qui est romantique quand tu … un bébé ?)

A Babette, notre maman qui nous élève chaque jour

A Lucia, le charme calabrais !

Au IADE en or (Anais, Gwendo, Gwena, Sophie, Christiane, Marcelle…)

A Chaouki, un homme droit, drôle et efficace, ce fut un plaisir de travailler avec toi (alouuura)

A Gustave, la force de la nature, ta famille et toi êtes un exemple pour moi !

A Anne Sophie, notre nouvelle devenue pilier

A Pauline et Myrianna merci pour toutes ces journées passées à me supporter avec Guillaume Ferran en fond

A Audrey, mon rayon de Soleil ! Rien que de te croiser ma journée était réussite et si en plus j'avais le droit à un massage… Je n'ai vu que des qualités ce fut un plaisir de travailler avec toi !

A Patricia notre maman, j'ai adoré travailler avec toi

A Haoutem que j'énerve et fais rire en même temps !

A Nesrine, le Liban, le JAM, l'humour, tant de qualités !

A Manon, des paroles de bonhomme dans un corps de princesse !

A Charlotte, la grâce de la patineuse et la rigueur de la sportive de haut niveau.

A Dianette, la reine des instrumentistes !

A Nico, Alouuura, la compétence avec le sourire, j'ai adoré travailler avec toi !

Aux secrétaires, toujours le sourire, toujours disponibles vous êtes au top ! (Morgan, Alexia, Eli, Melissa, Stephanie, Laura, Karine…)

A Isa, maitre de l'IUFC, heureusement que tu es là…

A Sylvie, maman de notre papa, merci pour ta bonne humeur et ta disponibilité !

A Lenval,

Au Docteur Sonanda Bailleux,

Toi qui m'a connu bébé, qui m'a appris à tenir des ciseaux je te remercie pour tout ce que tu m'as appris, ta rigueur et tes conseils me suivent encore aujourd'hui. J'ai hâte de te retrouver à Lenval.

Au Docteur Maschi,

Vous aussi qui m'avez appris les prémices de la chirurgie. Je vous remercie pour votre excellence chirurgicale et votre intelligence. Vous avez été mon premier « patron »

A Marie Jeanne,

La maman de Lenval, de la consultation à la cuisine Corse, c'est un plaisir de travailler avec vous !

A Fanny, ma sœur niçoise ! Ce serait trop long de citer toutes tes qualités mais c'est ta gentillesse qui m'a charmé ! Tu as toujours étais là pendant 5 ans et j'espère encore pour longtemps

A Cannes,

Au Docteur Michel Beltran,

J'aurais pu écrire un livre sur vous mais le nombre de pages est maintenant limité dans les thèses. Malheureusement vous ne pouvez pas être là aujourd'hui mais vous êtes au Togo !
Je vous admire pour cet amour des gens, sans exception, ce dévouement !
Vous êtes un ORL comme je l'entend, vous savez tout (bien) faire dans le respect des autres et dans la bonne humeur !
J'ai adoré chaque jour que j'ai passé avec vous à Cannes !
J'espère que j'aurai l'occasion de retravailler avec vous et de venir enfin au Togo.
Soyez assuré de ma plus profonde considération et de mon plus profond respect.

Au Docteur Olivier Vedrine,

Le phoniatre des stars qui est d'humeur égale c'est a dire toujours avec le sourire.
Ce fut un plaisir de travailler avec toi

Au Docteur Stephane Ayache,

Je n'ai eu la chance de travailler avec toi que 3 mois mais j'ai pu voir ta détermination et ta rigueur qui me servent de leçon au quotidien.
Tu as même réussi à me faire parler en anglais en public !
Sois assuré de mon plus profond respect.

Au Docteur Antoine Haddad,

Travailler avec toi dans la bonne humeur fut un plaisir.

A zezette et pepette, mes deux rayons de soleil, toujours avec le sourire, toujours efficace, toujours disponible ! Ne changez rien !

A Claudie, la reine des consultation Cannoise !

A Mylène, le top du top, la crème de la crème, l'atout charme du bloc !
Tu arrives à canaliser tous le monde et tout ca avec le sourire !
Depuis Nino Ferrer il n'y a pas eu d'autre romantique que A…

A tomtom, le charme cannois j'espère qu'on aura l'occasion de bosser ensemble bientôt !

Au CHU de Lyon sud :

Au Pr Stéphane Tringali,

Merci de m'avoir accueilli dans votre service pendant ces 6 mois.
J'ai été impressionné par votre gentillesse et votre excellence chirurgicale .

Je vous prie de trouver ici Monsieur, le témoignage de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Au Docteur Sandra Zaouche,

Merci pour ton sourire, merci pour ta gentillesse, merci pour tes connaissances, merci pour ton talent chirurgical, merci pour tes conseils modes (c'est toi qui m'a fait connaître les black Friday)

A l'excellent Docteur Pouzet : reine des tocardes, princesse de l'otoplastie, diva de la tympanoplastie, j'ai adoré travailler avec toi !

A Fred : tu m'as apporté le soleil pendant ces 6 mois lyonnais, ton crochet du droit et ta gentillesse m'ont conquit.

A Marion, merci pour ces 6 mois dans le rire et la bonne humeur et a ta petite famille

A service de Vasculaire :

Merci au Professeur Hassen Kodja, de m'avoir accueilli pendant 6 mois et à toutes l'équipe !

A mes co internes :

Vous qui me donnez l'impression de ne pas aller au travail le matin mais de rejoindre une bande de copains voir une colonie de vacances. Faire la visite ou aller au son des guitares avec vous fut toujours un plaisir !

A Benjamin,

Mon champion, comment ne pas commencer avec toi !

Je te retourne le compliment, tu es la personne qui me fait le plus rire et de loin !

A toi le niçois qui est devenu un ami proche, tu es une personne entière, fidèle, toujours présent je ne compte plus les bons moments avec toi.

Tu es un exemple de persévérance et tu as été mon modèle pendant ces 5 ans !

Hâte d'accueillir ton clone , une quatrième génération de niçois…

A jamais le premier

A Boris, mon compagnon de fortune ! On a commencé ensemble mais malheureusement tu m'as abandonné pour les joies des biostat ! Des Antilles, au kartz, à Calvi, à Strasbourg tu as toujours été là !

A Clair, co interne devenu chef devenu PH ! Je t'ai vu grandir et dans le bon sens du terme. Tu es une personne de confiance, compétente, rigoureux, drôle et attachant.
A maman mélo, l'atout charme de l'IUFC, c'est un plaisir de travailler avec toi.
A Benoit, le deuxième interne le plus costaud… à la fois drôle et efficace !
A Grégoire, mon champion. Tu as plus d'un tour dans ton sac, anatomiste aguerrit, fêtard énervé, bosseur acharné, loveur de génie et maintenant tu gères même les pipettes et les cancers du poumons ! Tu vas encore nous laisser les miettes…
A Roxane, la rigueur, le travail, les publications, tout ca avec le sourire et la bonne humeur ;
A Rafoufou, comme tu le dis tu es la personne qui soudes les groupes mais pas pour les raisons que tu penses mais grâce à tes nombreuses qualités dont ta franchise à toutes épreuves. Je te remercie de m'avoir épaulé pendant ces 6 deniers mois
A Agathe, la rigueur du Nord mais toujours avec le sourire !
A Francky, le mbappé de la chir oral à la fois précoce et talentueux !
A Matthias (Matthieu), le petit nouveau tout droit venu de Nantes, drôle et attachant, tu es une plus value pour l'IUFC saches le !
A Shahin, notre petit génie qui allie intelligence et ouverture d'esprit !
A Cédric, la dernière recrue du mercato hivernal, ce fut un plaisir de t'accueillir dans notre équipe !
Aux anciens,
Rémi, tu es l'origine de ma première turbinoplastie (turbinectomie…) ; Ce fut un plaisir de travailler avec toi et un honneur de te remplacer.
A Nathalie, Mayeul, Jean Chris, Benoit…
Aux inter CHU :
Guillaume Royer interne d'ORL, premier de la lignée des champions, devenu PH d'exception à St Etienne.
A Yannick, j'ai adoré travailler avec toi dans la joie et la bonne humeur
A Lise, l'excellence, la joie et la rigueur !
A SAMSAM, le roi du 1727, le prince de l'hypnose, le maitre du faraboeuf tu es une personne droite que j'admire !
A Philippine, la reine de la septoplastie !
A Pierre, le roi du falafel, j'espère que tu me pardonneras pour toutes ces blagues lourdes… Ta bonne humeur n'a d'égale que ta gentillesse !
A Clément : à toi qui m'as permis de mettre de nombreuses pierres à cet édifice… C'est ton tour maintenant, je suis sûr que ta maison sera magnifique ;)

A mes autres co internes :

A Audrey le charme du Zimbabwe !

A Fabien, recordman de l'amputation, maitre du point sigaps ce fut un honneur de travailler avec toi

A Seb, tu m'as montré qu'on pouvait travailler efficacement dans la bonne humeur

A Katarina, le charme de la corse et l'excellence de l'esthétique !

A Sasha Nahon, le marseillo nicois toujours de bonne humeur et toujours partant pour une petite bière ou un fond d'œil !

A Ana, alcool tabac, fête… J'adore ton ouverture d'esprit et discuter pendant des heures avec toi !

A la peskett team pour cette année au BDI ; Merci de m'avoir accueilli dans votre formidable groupe qui s'agrandit de jour en jour avec tous ces bébés…

A mes amis (en or) :

A mes quatre fantastiques que je nomme par ordre alphabétique pour ne pas faire de jaloux :

John, tu m'as bien suivi pendant mon parcours depuis la seconde où tu étais mon seul allié dans ce nouveau lycée…J'adore ta spontanéité, ta gentillesse, ton ouverture d'esprit, tu es une personne de confiance ! qui n'aime pas et ne connais pas John à Marseille ? Tu es aujourd'hui un homme accompli et épanoui grâce à cette merveilleuse Marta que tu nous as ramené de Séville. Je suis fier de toi !

Marie, toi ma plus vieille amie ;), tu as aussi étais là depuis mon premier jour d'entrée dans la médecine à Benat où tu m'as dit : « vas y inscris toi en médecine tu peux le faire on travaillera ensemble… » Tu es une amie fidèle, drôle, toujours disponible ; Tu es également une femme comblée avec Raph notre rappeur préféré, vous brillez ensemble !

Mouf, la personne la plus gentille que je connaisse, entière, drôle et toujours optimiste, tu es un exemple pour moi ! Je te remercie pour tout ce que tu m'apportes. Tu nous as permis de connaître Laeti ce rayon de soleil qui brille à tes cotés toujours le sourire aux lèvres !

Victor, mon frère, mon pilier à Nice je t'ai déjà tout dis lors de ton merveilleux mariage avec cette incroyable Eva. Et que dire de ta petite Faustine, vous êtes une belle famille a qui je suis fier d'appartenir.

Chacha, je te rajoute dans les amis tu es à la fois mon amie, ma cousine et comme ma sœur. J'adore ta spontanéité, ta joie de vivre, ta gentillesse c'est toujours un plaisir d'être avec toi. Je sais également que je peux compter sur toi à chaque instant ; Que dire de Nico, notre idole à tous, gentil, drôle, sportif, mature, ouvert d'esprit, intelligent je ne lui est toujours pas trouvé de défaut (peut être n'en a t il aucun ?)

A la team médecine marseillaise :
A Val, le numéro 2 mais surtout mon ami d'enfance toujours présent pour faire 8 heures de vélo, partir à l'autre bout du monde à l'improviste, changer de filière sur un coup de tête… Tu es un ami fidèle et une personne de confiance !
A Ianoulik, un ami fidèle, deutch qualitad, toujours présent, toujours de bonne humeur, j'ai hâte que tu quittes ton île pour nous retrouver !
A Mathieu mon compagnon de route du 1er jour du stage infirmier… qui aurais cru qu'on se retrouverait en ORL. Tu m'as accompagné pendant cet externat et tu étais un exemple pour moi !
A Narek, Serob et tous les arméniens : un jour vous me suivrez à l'alcool…mais ce jour n'est pas encore arrivé… Vous m'avez fait aimer l'Arménie mais surtout ses habitants !
A lolik, probablement le réanimateur le plus drôle de Dijon…
A Benjam, Clem, Debdeg…
A Agathe sans qui je ne serai probablement pas médecin aujourd'hui ni même l'homme que je suis !
A Vincent, qui me suit depuis la P1. Pharmacien la semaine et cuisinier hors pair le week end… Ce fut un honneur d'être ton voisin. J'admire ta droiture et ta gentillesse, tu vas encore nous laisser les miettes…
A Bapt, un ami fidèle que je ne vois pas souvent mais toujours au rendez vous ! T'inquiètes un jour tu me battra au ping pong…
A Sophie, mon accolyte, fêtarde accomplie et neurologue aguerrit…
A Loic et Julie : Content de vous avoir retrouvé à Nice, que ce soit pour une (des..) bière ou une partie de pétanque on passe toujours un bon moment avec vous !
Aux Lauzanne : pour leur gentillesse. A Bruno qui m'a permis de faire mon premier remplacement et m'a toujours donné une bonne image des ORL !
Aux Limozin : toujours présents de l'arrivée à Nice jusqu'à aujourd'hui le jour de la thèse !

A ma famille :

A mon grand père Jean que je n'ai jamais connu mais qui est le premier de la lignée d'ORL des Henin. Je suis fier de faire perdurer la tradition

A mon grand père Jean-François que je n'ai malheureusement pas connu mais qui semblait être un exemple de rigueur et qui est à l'origine de cette merveilleuse famille.

A ma grand mère Nadine, qui est un exemple pour nous tous, d'excellence et de persévérance.

A ma grand mère Régine, qui est un exemple d'ouverture d'esprit et de joie de vivre.

A ma mère adorée, le caractère de la corse et la beauté de la Belgique. Tu n'as pas pu travailler pour moi comme tu le disais mais c'est grâce à toi si j'en suis là aujourd'hui. Tu es mon idole.

A mon père adoré, mon modèle de toujours ! C'est probablement pour être comme toi que je suis médecin aujourd'hui.

A mes sœurs, toujours présentes, toujours de bonne humeur c'est vous qui m'avez montré le chemin !

Milou, la gentillesse incarnée ; Une sœur parfaite et une maman incroyable.

Gégé, qui nous a montré une force de caractère à toutes épreuves, tu m'impressionnes chaque jour !

A mes beau frères en or,

Gilou, la force et la douceur. J'ai l'impression que tu as toujours été la !

Ju, la gentillesse, toujours partant que se soit pour aller courir ou pour l'apéro !

A mes neveux et nièce : Eloïse ma princesse qui incarne la joie de vivre, Marius et Maxime les deux nouveaux hommes de la famille !

A Pierre, Faby, Capu et Vic pour m'avoir accueilli à Nice et me faire sentir comme à la maison !

A mes nombreux oncles et tantes presque tous médecins, a mes cousins et cousines qui font de cette famille une fête, et à leur nombreux enfants…

A Alice,

Parce qu'une parenthèse a été ouverte…

Parce qu'elle n'a pas pu être fermée…

Parce que c'était devant notre nez…

Parce que tu me rends meilleur,

Parce que tu me fais rire,

Parce que je t'aime…

« La chance sourit aux audacieux et récompense le travail… »

Virgile

Plan

Introduction générale **21**

Partie I : Cancers synchrones associés aux carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx selon l'expression de p16. ..... **25**
- **1. Introduction :** **25**
- **2. Matériel et méthodes :** **26**
- **3. Résultats** **29**
- **4. Discussion** **36**

Partie II : Cancers métachrones associés aux carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx selon l'expression de p16. ..... **42**
- **1. Introduction** **42**
- **2. Matériel et méthodes :** **44**
- **4. Discussion** **58**
- **5. Conclusion** **65**

Conclusion générale : **66**

Bibliographie **67**

Liste des abréviations **80**

Annexes **81**

Serment d'Hippocrate **85**

Résumé **86**

Introduction générale

Les cancers de l'oropharynx représentent environ 25%[1,2] des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS), dont la quasi-totalité sont des carcinomes épidermoïdes. L'épidémiologie des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx (CEO) s'est considérablement modifiée aux cours des trente dernières années, modifiant ainsi l'ensemble de l'épidémiologie des cancers des VADS[3,4]. En effet, au début des années 2000, le virus HPV a été identifié comme étant un agent causal de certains carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx[5–10], pour être reconnu comme agent carcinogène en 2009 par l'agence internationale de recherche sur le cancer (International Agency for Research on Cancer : IARC)[11]. On distingue de ce fait deux grandes catégories au sein des CEO : les CEO HPV-induits et non HPV-induits. Le caractère HPV-induit d'un CEO au moment de son diagnostic peut être déterminé de multiples façons (Hybridation ADN in situ, Hybridation in situ ARN, PCR-ADN, RT-PCR ARN)[12–14]. La recherche de la surexpression de la protéine p16 en immunohistochimie demeure néanmoins la technique la plus utilisée en routine de par son coût peu élevé, sa sensibilité, sa facilité et sa rapidité de réalisation[15–18]. Néanmoins, le statut p16 n'est qu'un reflet indirect du statut HPV dont il n'est pas totalement spécifique[19,20]. Les CEO HPV-induits et non HPV-induits présentent ainsi des différences épidémiologiques, cliniques et pronostiques.

La transmission du virus HPV se faisant par voie sexuelle, les patients atteints d'un CEO HPV-induit ont un nombre moyen de partenaires sexuels plus important que les patients porteurs d'un CEO non HPV-induit[5,21–23]. Les CEO non HPV-induits présentent quant à eux comme principal facteur de risque une intoxication alcoolo-tabagique. De ce fait, même si l'âge moyen de diagnostic d'un CEO est similaire (environ 60 ans), les CEO non HPV-induits surviennent dans une population avec plus de comorbidités et avec une intoxication alcoolo-tabagique plus importante[24–26]. L'incidence des CEO HPV-induits, contrairement à celle des CEO non HPV-induits, est actuellement en hausse à travers le monde. Il s'agit de la seule localisation parmi l'ensemble des cancers des VADS qui a vu son incidence augmenter au cours des vingt dernières années. Cette augmentation est ainsi responsable de l'augmentation de l'incidence de l'ensemble des CEO et devrait ainsi devenir la première localisation des cancers des VADS en 2025 en représentant 35% de ces derniers[27]. La répartition entre CEO HPV-induits et non HPV-induits comprend des différences géographiques. En effet, en lien avec la plus faible consommation tabagique dans ces pays, les CEO HPV-induits représentent

actuellement environ 80% des CEO en Amérique et en Europe du Nord[10,21,28,29]. Ils représentent environ 50% des CEO en Europe de l'Ouest[30,31] (France, Italie du Nord) et environ 25% pour l'Europe du Sud[32–34] (Espagne, Italie du Sud). Par ailleurs, il existe également des particularités géographiques au sein même des patients atteints de CEO HPV-induits. En effet les populations sud-européennes (France, Espagne) ont un taux de consommation tabagique supérieur à celui des populations nord-américaines[35,36]. Le tabac étant à la fois un facteur pronostique majeur pour les CEO HPV-induits[36] et un facteur de risque pour d'autres cancers[37], ces particularités géographiques sont donc essentielles à prendre en compte dans la gestion de ces patients.

La présentation clinique de ces deux entités est également différente[38]. En effet les CEO HPV-induits touchent principalement les zones lymphoïdes de l'oropharynx[29] : base de langue et amygdales palatines. Ils s'accompagnent plus fréquemment de métastases ganglionnaires cervicales, d'une taille plus importante et de contenu le plus souvent kystique[23,24]. Les CEO non HPV-induits peuvent toucher plus indifféremment l'ensemble des sous localisations de l'oropharynx, et se présentent avec un stade tumoral (T) plus avancé et un stade ganglionnaire (N) moindre selon la 7ème édition de la classification de 2009 [22,39].

Leur pronostic est également différent. En effet, les CEO HPV-induits bénéficient d'un pronostic carcinologique plus favorable, avec une survie globale à 5 ans de 85% contre 60% pour les CEO non HPV-induits[40]. Cette différence pronostique est en partie due à une plus grande radio- et chimio-sensibilité des tumeurs HPV-induites[36,41,42]. Cette différence a ainsi conduit à l'élaboration d'une nouvelle classification TNM, la 8ème UICC/AJCC[43]. Cette classification pronostique a été publiée en 2017 et est entrée en pratique clinique courante en 2018 (annexe 1).

Néanmoins, cette classification internationale TNM demeure le seul élément de la prise en charge des CEO prenant en compte le caractère HPV-induit de la lésion. En effet, il n'existe à ce jour aucune différence dans les recommandations actuelles, nationales ou internationales, concernant la prise en charge de ces patients.

Il existe ainsi actuellement deux stratégies thérapeutiques possibles des CEO non métastatiques[44]. La première repose sur une chirurgie première suivie par une radiothérapie adjuvante pour les stades avancés (III et IV), associée à une chimiothérapie(cisplatine) en cas de critères histologiques péjoratifs (résection R1, rupture capsulaire +/- emboles vasculaires et engainements périnerveux). La deuxième stratégie repose sur une radiothérapie potentialisée en cas de stade avancé (III et IV), avec la possibilité de réaliser une chimiothérapie néo-adjuvante en cas de haut risque métastatique (stade T4, N3). La potentialisation de la

radiothérapie est toujours réalisée par voie systémique, idéalement par chimiothérapie avec sels de platine (cisplatine) ou par thérapie ciblée anti-EGFR (cetuximab) en cas de contre-indication aux sels de platine. Ces deux stratégies peuvent conduire à des séquelles fonctionnelles et esthétiques parfois invalidantes, avec un retentissement sur la qualité de vie (fonction de déglutition par voie orale, respiration, xérostomie, dysgueusie…)[45,46]. De par leur meilleur pronostic et leur plus grande radiosensibilité, des protocoles de désescalade thérapeutique sont actuellement à l'étude pour les CEO liés à l'HPV afin de limiter les toxicités des traitements tout en maintenant les mêmes résultats carcinologiques [47].

Il n'existe également aucune distinction au sein des recommandations françaises concernant le bilan initial en fonction du caractère HPV-induit. Le bilan initial a ainsi pour but d'établir une description précise de la maladie au niveau local, de rechercher des atteintes secondaires au niveau régional (chaines ganglionnaires cervicales) et à distance (lésions secondaires métastatiques). Il a également pour but de rechercher une deuxième néoplasie primitive synchrone (DNPS)[2]. Il a ainsi été rapporté qu'environ 5% des patients atteints d'un cancer des VADS présentaient une DNPS au diagnostic[48]. Ainsi, les recommandations de bonnes pratiques de la SFORL proposent de réaliser de manière systématique, comme pour tout cancer des VADS, une panendoscopie, une imagerie régionale (TDM et/ou IRM cervico-faciale) et une imagerie thoraco-abdominale (TDM thoracique et échographie abdominale ou TDM thoraco-abdomino-pelvienne). Ils recommandent également de réaliser une fibroscopie oesophagienne en cas de cancer affectant le pharynx ou de consommation d'alcool, du fait du risque important de lésion synchrone[49]. En effet, il existe un risque accru de seconde localisation tumorale au sein du même « champ de cancérisation » des VADS, estimé de 4 à 8% selon les études[50,51]. Le concept de « champ de cancérisation » est né en 1953, décrit par un chirurgien américain, Danely Philip Slaughter[52]. Il est ainsi défini comme un processus où, dans un tissu particulier ou organe, des cellules transformées, porteuses d'altérations génétiques mais avec un aspect histologique normal, précèdent le développement d'une néoplasie ou coexistent avec des cellules malignes. Le processus de cancérisation de cellules tumorales implique ainsi plusieurs modifications génétiques et épigénétiques aboutissant à la création d'une cellule maligne. Ce concept décrit donc, au sein d'un même tissu, la présence de multiples patchs cellulaires de cellules prémalignes malgré un aspect histologique normal. Plusieurs théories ont tenté d'expliquer le développement de ces patchs au sein de la cavité buccale et des VADS[53–56]. Certains auteurs affirment qu'il s'agit d'altérations génétiques similaires survenant sur plusieurs cellules à différents sites, secondaires à l'action de mêmes agents carcinogènes que sont l'alcool et le tabac. Cependant, cette hypothèse n'explique pas

certaines observations qui ont mis en évidence des altérations génétiques strictement similaires en des points différents de la muqueuse, y compris chez des patients non-fumeurs et non-buveurs. D'autres auteurs affirment qu'il s'agit de la prolifération d'une cellule mère, porteuse d'altérations cellulaires pré-malignes. Les cellules filles issues de cette dernière peuvent être responsables de lésions cancéreuses multifocales. Lorsque ces dernières sont en continuité, cette théorie expliquerait ainsi les sous-populations cellulaires observées au sein d'une même tumeur. La prolifération de cette cellule mère pourrait ainsi se réaliser soit de manière contiguë par division et extension latérale, soit par migration au sein de l'épithélium, possiblement médiée par la salive. De multiples études ont ainsi recherché des marqueurs potentiels de ces lésions pré-malignes afin d'en préciser le risque et la conduite à tenir[57,58].

Les CEO HPV-induits et non HPV-induits, malgré une exposition à des agents carcinogènes et un pronostic différent, ont également un calendrier de surveillance identique[2]. Ce suivi comprend des bilans cliniques et radiologiques recommandés par la SFORL à intervalles réguliers et progressivement croissants (annexe 2). Ce bilan a pour but de dépister la survenue d'une récidive locorégionale ou métastatique de la maladie initiale, mais également de dépister de possibles lésions métachrones. En effet, chaque facteur de risque carcinogène ayant pu participer à la carcinogénèse du CEO index est également un facteur de risque pour d'autres cancers. On peut ainsi citer, dans ce contexte, les cancers tabac-induits[37] (broncho-pulmonaires, VADS et vessie principalement), les cancers alcool-induits[59] (VADS, œsophage, foie et sein principalement) mais également les cancers HPV-induits[60] (col de l'utérus, anus, vulve, pénis).

Ainsi, nous avons souhaité évaluer au sein d'une large cohorte française de CEO, l'incidence des cancers synchrones et métachrones en fonction du caractère HPV-induit, afin d'apporter des éléments de réponse et de réflexion quant à la prise en charge initiale et le suivi de ces patients.

Ce travail est issu d'une base de données élaborée sous l'égide du Groupe de Recherche et de Réflexion en Oncologie Céphalique (GRROC). Il a été proposé initialement de colliger l'ensemble des cas de CEO de la région afin d'analyser la prise en charge et le suivi de ces patients. Par la suite, cette base de données a été présentée et validée par le Groupe d'Étude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC), ce qui a permis d'inclure deux nouveaux centres : l'Institut Gustave Roussy et l'Institut Universitaire de Cancérologie de Toulouse. Ce travail a également été soutenu par le comité scientifique du Centre Antoine Lacassagne qui a attribué une bourse pour assurer sa faisabilité.

Partie I : Cancers synchrones associés aux carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx selon l'expression de p16.

1. Introduction :

Comme nous l'avons vu précédemment, les CEO HPV-induits présentent des particularités cliniques, histologiques, épidémiologiques et pronostiques[38]. Ainsi, les CEO non HPV-induits présentent une intoxication alcoolo-tabagique plus importante, élément également carcinogène pour d'autres localisations tumorales (cancers broncho-pulmonaires, oesophagiens, vésicaux…)[37,59]. Le virus HPV, à l'origine des CEO HPV-induits, est également un élément carcinogène d'une autre sphère tumorale (anus, col de l'utérus, vagin, vulve, pénis)[60]. Certaines études américaines ont retrouvé un taux de cancer synchrone supérieur chez les CEO HPV-induits que les CEO non HPV-induits[61]. Cependant, à l'image de la population générale, les patients porteurs de CEO HPV-induits en France et en Europe ont une intoxication tabagique plus importante que les populations américaines[62–64]. Cela représente ainsi une limite dans la transposition de ces résultats dans une population française.

La connaissance du taux et du type de cancer synchrone représente un enjeu important dans la prise en charge de ces patients, que ce soit pour le dépistage des lésions associées ou dans la prise en charge du CEO index.

Les objectifs de cette étude étaient ainsi d'évaluer l'incidence des cancers synchrones en fonction du statut p16 dans une importante cohorte française de CEO et de déterminer l'impact d'un cancer synchrone sur la stratégie thérapeutique et la survie globale.

2. Matériel et méthodes :

Patients :

Cette étude rétrospective a été validée auprès du conseil scientifique du groupe d'étude collaboratif GETTEC (Groupe d'Étude des Tumeurs de la Tête et du Cou).
Le protocole de recherche a été revu et validé par les comités d'éthique institutionnels avant le début de l'étude. Cette étude a été réalisée en accord avec la déclaration d'Helsinki.
La définition de la deuxième néoplasie primaire synchrone (DNPS) était basée sur les critères de Warren et Gates[65]. Ainsi, chaque DNPS devait être confirmée histologiquement et il ne devait exister aucune connexion sous muqueuse avec le CEO index. En outre, la présence d'une DNPS devait être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

- Diagnostic de CEO entre 2009 et 2014
- Statut p16 déterminé
- Stratégie thérapeutique déterminée en RCP dans un des 6 centres suivants : Nice, Toulon, Marseille,Nîmes,Montpellier,Toulouse et l'Institut Gustave Roussy(Villejuif).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Antécédent de cancer de la tête et du cou
- Antécédent de radiothérapie de la tête et du cou

Données étudiées :

Toutes les données ont été collectées dans chaque centre par le même investigateur.
Les données médicales enregistrées étaient : le sexe, la date de naissance, la date du diagnostic, les comorbidités : le score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA - annexe 3), le score de Kaplan-Feinstein Index (KFI – annexe 4), la consommation de tabac et d'alcool, le stade TNM selon la classification de 2009 de l'American Joint Comittee on Cancer (AJCC, Annexe 1), la sous localisation anatomique de la tumeur (paroi pharyngée latérale, base de langue, paroi pharyngée postérieure, voile, sillon amygdalo-glosse), l'extension de la tumeur (cavité orale, larynx/hypopharynx), la stratégie thérapeutique

(curative vs palliative ; chirurgicale vs non chirurgicale), le centre de prise en charge, la présence ou non et la localisation des DNPS.

Le statut p16 de la tumeur était déterminé en fonction du niveau d'expression de la protéine p16 en immunohistochimie à partir des biopsies de la tumeur fixées dans le formol et inclues en paraffine. Selon les recommandations internationnales, les tumeurs étaient classées p16-positives en cas de fixation forte, diffuse nucléaire et cytoplasmique sur plus de 70% des cellules tumorales. Elles étaient classées p16-négatives en cas d'absence de fixation, de fixation variable ou hétérogène[66].

Une stratégie thérapeutique était toujours décidée en RCP. Une stratégie curative ou palliative était choisie en fonction des données cliniques et radiologiques. La stratégie curative, selon les recommandations françaises, pouvait reposer sur une chirurgie première suivie si besoin d'une radio(+/-chimio)thérapie adjuvante ou d'une radiothérapie +/- potentialisée par un traitement systémique (chimiothérapie par sels de platine ou thérapie ciblée anti-EGFR). Un traitement palliatif n'avait pas pour objectif d'obtenir la guérison mais d'améliorer la qualité et la durée de vie du patient. Il pouvait comprendre une radiothérapie ou un traitement systémique en fonction de l'extension tumorale et de l'état général du patient.

Nous avons défini la prise de tabac comme une consommation tabagique supérieure à 10 paquets/années. La prise d'alcool était définie selon la prise d'au moins 2 unités d'alcool par jour selon les déclarations du patient

Analyses statistiques :

Les caractéristiques cliniques des patients ont été comparées entre les groupes avec ou sans DNPS.

Nous avons analysé l'impact des DNPS sur la décision thérapeutique (choix d'une stratégie curative ou palliative et d'une stratégie chirurgicale ou non chirurgicale) en analyse univariée.

Les analyses univariées étaient réalisées en utilisant les tests du Chi-2, confirmés par des tests exacts de Fisher pour les variables qualitatives (toutes les variables sauf l'âge des patients) et de Student pour les variables quantitatives (âge du patient). Toutes les variables associées à un $p \leq 0,05$ en analyse univariée ont été incluses dans un modèle de régression logistique (variables quantitatives) ou linéaire (variables qualitatives).

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

3. Résultats

Caractéristiques cliniques des patients

1291 patients ont été inclus dans cette étude. Le suivi médian était de 40 mois. Le statut p16 était positif pour 553 patients et négatif pour 738. 75 (5,8%) patients avaient une DNPS. Parmi ces 75 patients, 62 (83%) étaient p16- et 13 (17%) p16+. Les caractéristiques cliniques des patients sont résumées dans les tableaux 1 et 2.

En analyse univariée, les patients avec une DNPS avaient un score KFI plus élevé, une consommation de tabac et d'alcool plus importante, une atteinte moins fréquente de la paroi pharyngée latérale et un statut p16 plus souvent négatif.

En analyse multivariée, seul le statut p16 avait un impact statistiquement significatif sur le risque de DNPS (p=0,02).

Caractéristiques cliniques des patients	Population globale N= 1291	Patients p16- N =738	Patients p16+ N= 553	AU
Genre : H/F	966 (75) / 325 (25)	560 (76) / 178 (24)	406 (73) / 147 (27)	0,3
Age : moyenne +/- ET	61,2 +/- 9,5	60,4 +/- 8,6	62,5 +/- 9,9	0,8
Score ASA : < 3 / ≥ 3	987 (77) / 304 (24)	522 (71) / 216 (29)	465 (84) / 88 (16)	0,3
Score KFI : < 2 / ≥ 2	1004 (78) / 287 (12)	541 (73) / 197 (27)	463 (84) / 90 (16)	<0,0001
Consommation de tabac : Oui / Non	890 (69) / 401 (31)	618 (84) / 120 (16)	272 (49) / 281 (51)	<0,0001
Consommation d'alcool : Oui / Non	627 (49) / 664 (51)	480 (65) / 258 (35)	147 (27) / 406 (73)	<0,0001
Toxiques : Oui / Non	931 (72) / 360 (18)	648 (88) / 90 (12)	283 (51) / 270 (49)	<0,0001
Stade T : < 3 / ≥ 3	625 (48) / 666 (52)	314 (43) / 414 (57)	307 (56) / 256 (44)	0,005
Stade N : < 2a / ≥ 2a	502 (32) / 789 (68)	286 (39) / 452 (61)	216 (39) / 337 (61)	1
Stade M : 0 / 1	1249 (97) / 42 (3)	706 (96) / 32 (4)	543 (98) / 10 (2)	0,01
Cancers synchrones : Oui / Non	75 (6) / 1216 (94)	62 (8) / 676 (92)	13 (2) / 540(98)	<0,0001
Localisation tumorale : BL / PPL / SAG / PPP / Voile	509(39) / 790(61)/ 421(33)/ 75 (6) /304 (24)	305(41) / 396(54)/ 251(34)/ 60 (8) /199 (27)	204(37) / 394(71)/ 170(31)/ 10 (2) /88 (16)	0,9/0,003/ 0,9/ <0,001/<0,001
Chirurgie : Oui / Non	422 (33) / 869 (67)	253 (34) / 485 (66)	169 (31) / 384 (69)	0,2
Radiothérapie : Oui / Non	1085 (84) / 206 (16)	614 (83) / 124 (17)	471 (85) / 82 (15)	0,4
Objectif thérapeutique : Curatif / palliatif	1245 (96) / 46(4)	704 (95) / 34 (5)	541 (98) / 12 (2)	0,02

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients en fonction du statut p16

ET : Ecart type, AU : Analyse univariée, AM : Analyse multivariée ; KFI : Kaplan-Feinstein index ; PA : paquets/années ; Site tumoral : BL: Base de langue, PPL: Paroi pharyngée latérale, SAG: sillon amygdaloglosse, PPP: Paroi pharyngée postérieure ; Valeur de p: comparaison entre les deux groupes de patients p16 + ou -.

Caractéristiques cliniques des patients	Population globale N=1291(%)	Pas de cancer synchrone N=1216 (94%)	Cancer synchrone N=75 (6%)	AU	AM
Genre : H/F	966 (75) / 325 (25)	907 (75) / 309 (25)	59 (79) / 16 (21)	0,5	NS
Age : âge moyen +/- ET	61,2+/-9,5	61,2 +/- 9,5	60,3 +/- 7,1	0,41	NS
Score ASA : <3 / ≥3	1001 (78) / 290 (22)	940 (77) / 276 (23)	56 (75) / 19 (25)	0,6	NS
Score KFI : <2/≥2	1004 (78) / 287 (22)	953 (78) / 263 (22)	50 (67) / 25 (33)	0,03	NS
Consommation de tabac : < 10PA / ≥ 10 PA	487 (38) / 804 (62)	462 (38) / 754 (62)	16 (21) / 59 (79)	0,01	NS
Consommation d'alcool : Oui / Non	627 (49) / 664 (51)	578 (48) / 638 (52)	49 (65) / 26 (35)	0,005	NS
Stade T : <3 / ≥3	625 (48) / 666 (52)	587 (48) / 629 (52)	38 (51) / 37 (49)	0,9	NS
Stade N : < 2a / ≥ 2a	502 (39) / 789 (61)	470 (39) / 746 (61)	32 (43) / 43 (57)	0,6	NS
Stade M : 0/1	1249 (97) / 42 (3)	1130 (93) / 86 (7)	71 (95) / 4 (5)	0,8	NS
Statut p16 : +/-	553 (43) / 738 (57)	540 (44) / 676 (56)	13 (17) / 62 (83)	<0,0001	0,02
Localisation tumorale : BL / PPL / SAG / PPP / Voile	509 (39) / 790(61) /233 (18) /75 (6) / 304 (24)	483 (40) / 753 (62) / 213 (18) /69 (6) / 282 (23)	26 (35) / 37 (50) / 20 (27) /6(8)/22(29)	0,5/0,04/0,3 /0,6/0,3	NS
Extension tumorale : CB / HPL / NP	83 (6) / 48 (4) / 28 (2)	76 (6) / 45 (4) / 28 (2)	7 (9) / 3 (4) / 0 (0)	0,4/0,4/0,4	NS

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des patients :

H :Hommes, F :Femmes ; ET : Ecart type, AU : Analyse univariée, AM : Analyse multivariée; KFI: Kaplan-Feinstein index; PA: paquets/années ; Site tumoral: BL: Base de langue, PPL: Paroi pharyngée latérale, SAG: sillon amygdaloglosse, PPP: Paroi pharyngée postérieure, PM: Palais mou; CB: Cavité buccale, HPL: Hypopharynx, NP: Nasopharynx; Valeur de p: comparaison entre les deux groupes de cancers métachrones ou non.

La figure 1 décrit l'incidence des DNPS parmi l'ensemble des patients, en fonction du statut p16 et de la consommation de tabac, qui étaient les facteurs pronostiques les plus significatifs. Parmi les 13 patients p16+ avec une DNPS, 5 patients n'étaient pas fumeurs. Parmi ces derniers, on retrouvait un cancer de l'œsophage, un cancer du larynx, un cancer du sein, un cancer de la prostate et un cancer broncho-pulmonaire.

Parmi les patients p16- non-fumeurs, on retrouvait 5 DNPS, tous au niveau des VADS (un larynx, 2 oropharynx et 2 hypopharynx).

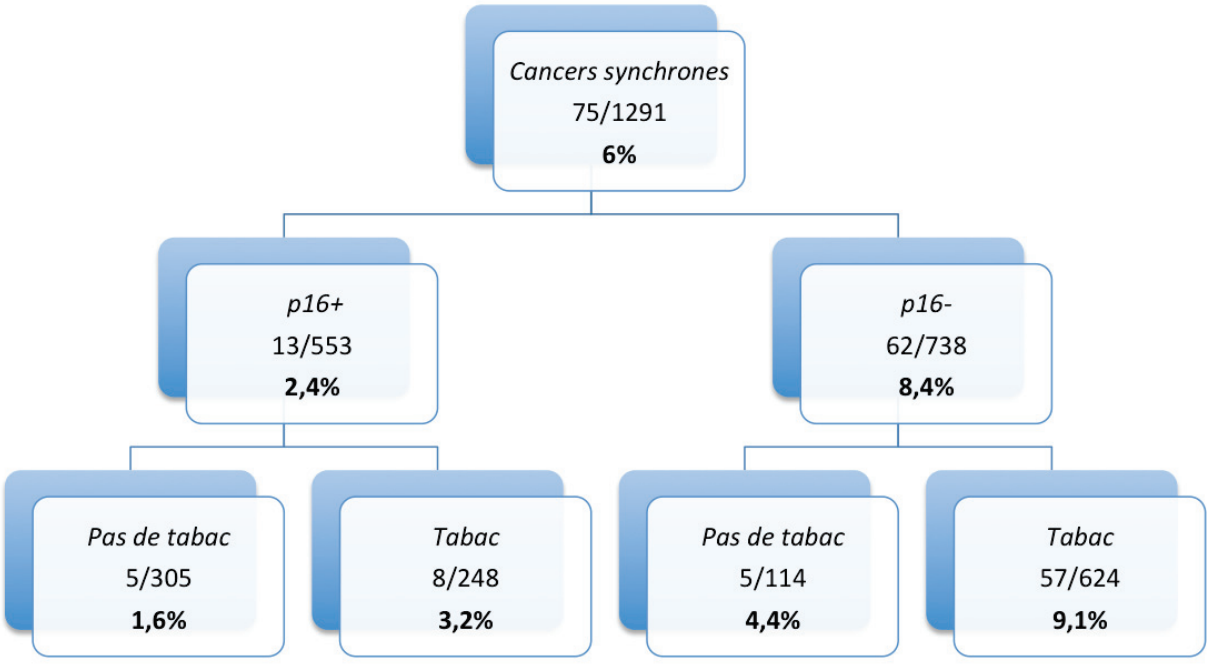


Figure 1 : Incidence des cancers synchrones en fonction du statut p16 et de la consommation de tabac

Localisations des cancers synchrones

Les localisations des DNPS sont résumées dans le tableau 3. Dans la population globale, la localisation la plus fréquente était les VADS (67%). Parmi les 13 cancers broncho pulmonaires (CBP), nous avons observé 9 adénocarcinomes (ADK) et 4 carcinomes épidermoïdes (CE).

Au sein de la population p16+, 46% des DNPS étaient localisées au niveau des VADS.
Nous avons observé 4 CBP (2 ADK et 2 CE) et aucun cancer lié à l'HPV (col de l'utérus, anus, pénis, vulve, vagin) n'a été retrouvé. Sur les 10 DNPS de la sphère du tabac (VADS et bronchopulmonaires), 8 (80%) sont survenus chez des patients fumeurs (5 VADS et 3 CBP). Les 2 DNPS (15,4%) de la catégorie « Autres » étaient un cancer de la prostate et un cancer du sein.
Parmi les patients p16-, 71% des DNPS étaient localisées au niveau des VADS. Les 3 patients (4,8%) qui ont eu une DNPS dans la catégorie « Autres » étaient 2 cancers colorectaux et une tumeur carcinoïde thymique.
Il y avait une population significativement plus importante de DNPS au niveau des VADS dans le groupe p16- que dans le groupe p16+.

	Tous les patients N=75	**p16+** N=13(17%)	**p16-** N=62(83%)	**p**
Nombre de localisations : 2/3	71(95)/4(5)	13(100)/0(0)	58(94)/4(6)	1/1
VADS	50(67)	6(46)	44(71)	0,02
Nasopharynx	1(1)	1(8)	0(0)	1
Cavité Orale	9(12)	0(0)	9(15)	0,4
Oropharynx	13(17)	0(0)	13(21)	1
Larynx	14(19)	3(23)	11(18)	0,3
Hypopharynx	13(17)	2(15)	11(18)	0,1
Oesophage	7(9)	1(8)	6(10)	1
Bronchopulmonaire	13(17)	4(31)	9(15)	0,2
Autres	5(7)	2(15)	3(5)	0,3

Tableau 3: Localisations des cancers synchrones en fonction du statut p16
Valeur de p: comparaison entre les deux groupes p16+ et p16- en analyse univariée.

Stratégie thérapeutique et impact des cancers synchrones sur la survie globale

Les objectifs et les modalités thérapeutiques en fonction de la présence d'une DNPS sont résumés dans le tableau 4. Nous avons observé une différence statistiquement significative pour l'objectif thérapeutique (curatif vs palliatif) entre le groupe avec et sans DNPS. En effet, les patients avec une DNPS étaient plus orientés vers un traitement palliatif que les patients sans DNPS. Cette différence est retrouvée en analyse multivariée (p :0,02 ;OR [0,133-0,474]).

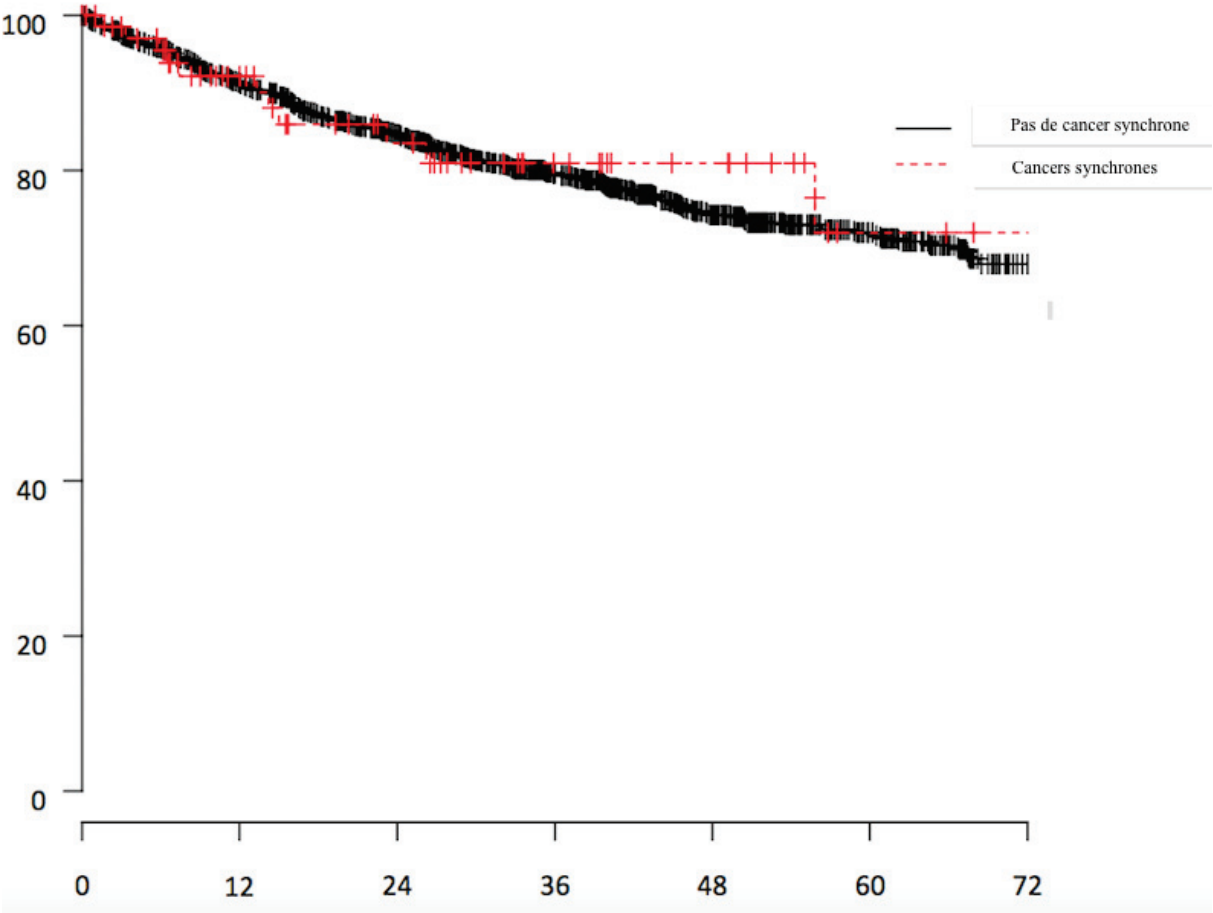
Cependant, il n'y avait pas de différence significative dans la stratégie thérapeutique (chirurgicale vs non chirurgicale) dans le groupe traitement curatif en fonction de la présence ou non d'une DNPS.

	Population totale N=1291(%)	**Pas de cancer synchrone** N=1216(%)	**Cancer synchrone** N=75 (%)	**AU**	**AM**
Objectif thérapeutique					
Curatif	1230(97)	1163(96)	67(92)	0,05	0,02
Palliatif	44(3)	38(4)	6(8)		
Stratégie thérapeutique pour le groupe curatif					
Chirurgicale	416(33)	398(33)	18(24)	0,17	NS
Non chirurgicale	858(67)	803(66)	55(73)		

Tableau 4 : Stratégie thérapeutique pour les patients avec ou sans cancer synchrone

AU : Analyse univariée, AM : Analyse multivariée ; Valeur de p: comparaison entre les deux groupes pas de cancer synchrone et cancer synchrone

En analyse univariée, nous n'avons pas observé de différence de survie globale entre les patients ayant une DNPS et ceux n'en ayant pas (p=0,74) (figure 3).



<u>Figure 3 :</u> Survie globale en fonction de la présence d'un cancer synchrone ou non

4. Discussion

Depuis l'identification du virus HPV en tant que facteur carcinogène d'une partie des CEO, de nombreuses études ont identifié des différences sur les plans moléculaires, épidémiologiques, cliniques et pronostiques entre les CEO HPV-induits et non HPV-induits[38]. Notre série est ainsi concordante avec l'ensemble des données publiées, avec une population p16+ ayant moins de comorbidités, une consommation alcoolo-tabagique moindre, un stade T moins important, un stade N plus important et une atteinte plus fréquente de la base de langue et de la paroi pharyngée latérale par rapport à la population p16- [22–24,39,67].

Notre résultat de 5,8 % des patients avec un CEO nouvellement diagnostiqué avec une DNPS est en accord avec les données de la littérature dont les estimations varient entre 1 et 6%[68–70]. Le statut p16 était le principal facteur ayant un impact sur le taux de DNPS, avec 8,4% des patients p16- porteurs de DNPS contre 2,4% des patients p16+.

Contrairement à Jain et al.[61], nous n'avons pas identifié les mêmes facteurs pronostiques associés à la présence d'une DNPS. En effet, dans cette étude rétrospective de 64 673 patients avec un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) réalisée à partir de la base de données de l'Institut National du Cancer Américain et du Registre de la Surveillance, de l'Épidémiologie et des Résultats (*National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and Result Registry* SERR) de 1979 à 2008, les auteurs ont observé une augmentation du risque de DNPS chez les patients de plus de 60 ans et pour les CEO de stades avancés. Dans notre étude, les DNPS étaient associées à un taux de comorbidités plus important, une consommation alcoolo-tabagique et un statut p16 négatif. En effet, la consommation d'alcool et de tabac n'étant pas une donnée disponible dans la base de données de la SERR, elle n'a pu être analysée, bien qu'elle ait un rôle majeur dans la carcinogénèse de nombreuses tumeurs[37,59]. Le principal facteur associé au DNPS dans notre série était l'expression de p16.

Ainsi, la majorité des DNPS concernaient les patients p16- (83%). Ces DNPS touchaient principalement la sphère des cancers tabac-induits (cancers des VADS et cancers broncho-pulmonaires notamment). Ils comprenaient également des localisations appartenant à la sphère des cancers alcool-induits comme les cancers des VADS et de l'œsophage. Ces trois localisations (VADS, broncho-pulmonaire, œsophage) représentaient ainsi la quasi-totalité des DNPS. Jain et al ont également montré dans leur série que les DNPS des CETC se

situaient à 83% dans ces localisations-là. De la même manière, Saito et al.[71], au sein d'une population de CEO japonaise principalement p16-, ont mis en évidence l'impact d'une consommation d'alcool dans l'augmentation du risque de présenter une DNPS. Cette dernière était principalement localisée à l'œsophage. Cette particularité est en partie expliquée par le polymorphisme génétique du gène codant pour l'aldehyde deshydrogenase-2 (ALD-2), rendant inactive pour une partie de la population cette enzyme impliquée dans l'élimination de l'acetaldehyde, majorant ainsi les effets de l'alcool. Cette étude souligne ainsi une répartition différente de la localisation des DNPS en fonction de l'exposition à différents éléments carcinogènes. Elle implique également la nécessité de données épidémiologiques nationales. En effet, chaque population ayant un terrain et une exposition aux carcinogènes différente, il est ainsi difficile de transposer directement des données nord-américaines ou asiatiques.

Pour les patients atteints d'un CEO p16+, le taux de DNPS était inférieur au taux de la population p16-. Cette différence peut être attribuée à l'épidémiologie des CEO HPV-induits. En effet, ces derniers surviennent dans une population avec une intoxication alcoolo-tabagique moindre que les patients porteurs de CEO non HPV-induits. Jain et al.[61] ont ainsi observé une décroissance du taux de DNPS chez les patients porteurs de CEO au cours des trente dernières années. Ils ne disposaient cependant pas du statut HPV dans leur base de données. Néanmoins, ils accordaient cet effet à l'augmentation significative, pendant cette période, de la proportion de CEO HPV-induits[3,4]. Notre série permet ainsi d'apporter un élément de confirmation à cette hypothèse.

Pour ces patients p16+, nous n'avons pas retrouvé de DNPS atteignant la sphère des cancers HPV-induits. En effet, le virus HPV est un virus carcinogène pour d'autres tumeurs comme celui du col de l'utérus, de la vulve, du pénis ou de l'anus[60]. C'est ainsi que certains centres français ont mis en place une consultation multidisciplinaire afin de dépister les lésions synchrones (collaboration entre Oto-Rhino-Laryngologiste, gynécologue, urologue, proctologue)[72]. Il n'existe cependant pas dans la littérature, à notre connaissance, de publication rapportant de tels évènements. Les principales doubles localisations tumorales rapportées sont des cas cliniques de lésions carcinomateuses HPV-induites touchant les deux amygdales palatines[48,73–76], appartenant ainsi au même « champ de cancérisation » décrit plus haut. En effet, il a été décrit 29 cas de CE amygdaliens bilatéraux dans la littérature et trois théories ont été proposées pour expliquer le développement de plusieurs cancers HPV-induits[74,77–79]. La première théorie est qu'une même infection à l'HPV entraîne des transformations malignes multiples dans des localisations anatomiques différentes (effet

« champ »). La seconde théorie suppose que la carcinogénèse est secondaire à des infections multiples et indépendantes avec des virus HPV différents dans des sites différents, secondaires à des expositions répétées à l'HPV. La troisième théorie implique un seul virus HPV et les DNPS seraient dues à la migration cellulaire du cancer initial vers d'autres sites. Cependant, la répartition des DNPS au sein de la population p16+ ne semble pas liée au virus HPV. Il a par ailleurs été relevé plusieurs localisations carcinomateuses liées à la sphère des cancers tabac-induits comme des localisations aux VADS ou broncho-pulmonaires. Cela est probablement lié à l'importante consommation tabagique des patients porteurs d'un CEO p16+ dans notre série. En effet, dans notre population, contrairement aux populations de patients porteur de CEO HPV-induits américaines[10,80,81], nous avons observé une importante consommation de tabac. L'incidence et la répartition anatomique des DNPS pour les patients p16+ non-fumeurs restant quant à elle mal comprise. Ces résultats sont tout de même concordants avec d'autres publiés[82], comme par exemple la série de C. Xu et al[83]. Dans cette série rétrospective monocentrique canadienne sur 406 CEO, les auteurs avaient également observé que les patients porteurs de CEO HPV-induits non-fumeurs présentaient des DNPS préférentiellement au niveau des VADS et thoraciques. Ce lien est actuellement controversé, mal compris et fait l'objet de recherches.

Dans notre série, nous avons ainsi observé que l'incidence relative des DNPS était reliée à la présence d'une intoxication tabagique et au résultat de l'analyse immunohistochimique du statut p16. Nous avons ainsi observé 1,6% de DNPS au sein des patients p16+ non fumeurs et 9,1% pour les patients p16- fumeurs. Or, les recommandations de la SFORL[84] ne proposent pas d'adapter le bilan en fonction de ces critères. Ainsi, elles recommandent la réalisation, pour tout cancer des VADS, d'une panendoscopie ainsi que d'une fibroscopie oeso-gastrique si la tumeur implique l'oro/hypopharynx et/ou en présence d'une consommation d'alcool. Pour ce qui est du bilan radiologique, il ne présente pas non plus de particularité en fonction de la localisation, du stade ou de l'exposition à des carcinogènes (HPV, tabac, alcool…). La société française de médecine nucléaire[84] recommande quant à elle de réaliser un TEP scanner pour tous les stades à la recherche d'un DNPS avec une bonne sensibilité[85]. Les recommandations américaines NCCN[86], de la même manière, proposent un bilan identique pour tout cancer des VADS, en intensifiant ce dernier par un TEP scanner uniquement pour les stades avancés (III/IV) afin de rechercher des lésions métastatiques lors du diagnostic initial, dont le risque est estimé de 2 à 18%[87].

Dans notre série, nous n'avons pas analysé les modalités du bilan radiologique et endoscopique pour chaque patient. La sensibilité et la spécificité de la TDM[88], de

l'endoscopie oesophagienne[89] et du TEP scanner [90] ont déjà été étudiée par ailleurs. Nos résultats soulignent cependant l'importance du bilan à la recherche d'une DNPS pour les patients les plus à risque, insistant sur l'intérêt du TEP scanner dans ce contexte. De la même manière, chez des patients p16+ non tabagiques avec un taux de DNPS de 1,6%, et à l'image des études de désescalade thérapeutique[91], il serait possible d'envisager de dé-intensifier le bilan radiologique pour ces patients à faible risque afin de limiter les coûts engendrés par ces examens. Il en est de même pour la panendoscopie. Rodriguez et al [92] n'ont découvert aucune DNPS lors de la panendoscopie chez les patients non-fumeurs présentant un CE de la cavité buccale ou de l'oropharynx. Nous avons également observé dans notre série seulement deux cas de patients p16+ non-fumeurs avec une DNPS identifiée lors du bilan endoscopique (un cancer du larynx et un de l'œsophage, soit 0,7%). De ce fait, on pourrait également envisager de ne pas réaliser de panendoscopie à titre systématique chez ces patients, afin de limiter les complications liées au geste, à l'anesthésie générale et de réduire les coûts de santé. Bien que la panendoscopie n'ait pas pour seul rôle de dépister les DNPS localisées au VADS, le bilan clinique au fauteuil peut dans certains cas être suffisant pour ces tumeurs p16+ afin de faire le bilan local de la maladie et d'en réaliser la biopsie. D'autant que 71% des tumeurs p16+ de notre série atteignaient la paroi pharyngée latérale, facilement accessible par voie endobuccale. L'ensemble de ces hypothèses serait bien sûr à confirmer par des études prospectives, au mieux randomisées.

Dans notre série, nous avons observé que les patients porteurs d'une DNPS au diagnostic du CEO étaient plus fréquemment orientés vers un traitement palliatif. Pourtant, il n'existait pas de différence significative entre les stades tumoraux du CEO index entre les deux groupes. Ces patients avaient par ailleurs un taux de comorbidités plus important que les patients sans DNPS. Il est ainsi probable que la réalisation de deux traitements curatifs chez ces patients avec un état général altéré n'ait pu être envisagée. Nous n'avons cependant pas observé de différence entre le recours à une stratégie chirurgicale ou non-chirurgicale pour les patients pris en charge à visée curative. Plusieurs éléments interviennent dans le choix de l'une ou l'autre stratégies comme le stade tumoral, la localisation ou encore le centre de prise en charge[64]. Il est intéressant d'observer que la présence d'une DNPS n'influençait pas ce choix, en traitant donc chaque localisation de manière indépendante.

Nous n'avons pas observé de différence de survie globale entre les patients porteurs de DNPS et ceux n'en ayant pas. Cela est probablement dû au faible effectif de patients porteurs de DNPS, responsable d'un manque de puissance. Cela peut être également dû au fait que le

pronostic des patients ayant une DNPS soit principalement lié au pronostic du CEO index. En effet, les DNPS représentent un groupe hétérogène de cancers avec des histologies différentes.

Les principales limites de notre étude reposent sur son caractère rétrospectif et sur le faible nombre de patients porteurs de DNPS comparativement au nombre de patients. Les principales forces comprennent un nombre important de sujets inclus, avec un statut p16 déterminé pour tous les patients, de manière multicentrique. Il s'agit ainsi de la plus grosse cohorte européenne sur le sujet, permettant d'apporter des données difficiles d'accès bien que capitales dans la prise en charge de ces patients.

5. Conclusion

Au moment du diagnostic de CEO, 5,8% des patients présentaient une DNPS. Les principaux facteurs pronostiques étaient le statut p16 négatif et la consommation de tabac. Les patients atteints d'un CEO avaient ainsi des DNPS principalement localisées aux VADS, aux poumons et à l'œsophage. Les DNPS des patients p16+ étaient réparties de manière plus hétérogène sur les différentes localisations anatomiques. La présence d'une DNPS orientait plus souvent les patients vers un traitement palliatif que les patients n'en ayant pas. Inclus dans un objectif curatif, la présence d'une DNPS n'influençait pas le choix de la stratégie thérapeutique entre stratégie chirurgicale et non-chirurgicale. Nous n'avons pas observé de différence de survie globale entre les patients atteints d'une DNPS au diagnostic et ceux ne l'étant pas.

L'ensemble des résultats apporte des informations capitales concernant l'épidémiologie de cette récente entité des CEO HPV-induits, ainsi que sur sa prise en charge. Ces données soulèvent également des possibilités, tout comme cela a été fait pour leur classification pronostique internationale TNM, d'adapter le bilan pré thérapeutique et les modalités de surveillance au caractère HPV-induit d'une tumeur de l'oropharynx.

Partie II : Cancers métachrones associés aux carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx selon l'expression de p16.

1. Introduction

Au cours des trente dernières années, les progrès de la chirurgie, de la radiothérapie et des thérapies systémiques ont permis une augmentation de l'espérance de vie des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou[93]. Cette population « survivante » à un cancer est ainsi en constante augmentation, elle devrait atteindre 18 millions de patients en 2020 aux États-Unis[94]. Cet allongement de la durée de vie après le cancer index augmente ainsi le risque de survenue d'une deuxième néoplasie primitive métachrone (DNPM).

Parmi l'ensemble des cancers des VADS, comme nous l'avons vu plus haut, les CEO sont composés de deux entités présentant de multiples différences. Ainsi, de par leur meilleur pronostic[36], les patients atteints d'un CEO HPV-induit ont une survie plus importante après le cancer initial. Ces patients ont donc une durée possible de survenue d'une DNPM plus importante que les CEO non HPV-induits. Cependant, ils présentent également des différences épidémiologiques avec des facteurs de risques différents[22,24] pouvant ainsi influer sur le taux et le type de DNPM. En effet, le virus HPV, responsable de la carcinogénèse des CEO HPV-induits[6,8] ,est également un facteur carcinogène pour d'autres types de cancers (col de l'utérus, anus, vulve)[21,95]. Les patients atteints d'un CEO non HPV-induit ont quant à eux une consommation alcoolo-tabagique plus importante que les patients atteints d'un CEO HPV-induit[1]. Ces éléments sont également des facteurs carcinogènes pour d'autres localisations cancéreuses (poumons, vessie, œsophage, foie…)[37,59,96]

Par ailleurs, il est habituellement décrit que l'ensemble des cancers des VADS réponde au concept du champ de cancérisation[52] décrit plus haut, impliquant un risque de DNPM accru au sein de la même région anatomique[56]. Certains auteurs affirment que ce champ de cancérisation s'étend également aux poumons et à l'œsophage[97]. Cependant, il existe de

nombreuses différences moléculaires dans la carcinogénèse induite par le virus HPV[98–101], il est donc possible que ce concept ne s'applique pas aux CEO HPV-induits.

Le but de notre étude était donc de décrire l'incidence et la répartition des DNPM dans les CEO, en fonction du statut HPV et des autres facteurs carcinogènes, et d'évaluer l'impact des DNPM sur la survie.

2. Matériel et méthodes :

Patients :

Cette étude rétrospective, multicentrique a été validée par le conseil scientifique du groupe d'étude collaboratif GETTEC (Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête Et du Cou). Le protocole de recherche a été revu et validé par les comités d'éthique institutionnels avant le début de l'étude. Celle-ci a été réalisée en accord avec la déclaration d'Helsinki. Un consentement éclairé a été obtenu pour chacun des participants. La définition de la DNPM était basée sur les critères de Warren et Gates [65]. Ainsi, chaque DNPM devait être distincte et anatomiquement séparée du cancer index et une métastase ou une récidive locale devait être éliminée. La DNPM devait survenir au moins 6 mois après le diagnostic initial et être distante d'au moins 2 centimètres de la tumeur initiale. Chaque DNPM devait être confirmée histologiquement. En outre, la présence d'une DNPM devait être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

- Diagnostic de CEO entre 2009 et 2014
- Statut p16 déterminé
- Stratégie thérapeutique déterminée en RCP dans un des 6 centres suivants : Nice, Toulon, Marseille,Nîmes,Montpellier,Toulouse et l'Institut Gustave Roussy(Villejuif).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Antécédent de cancer de la tête et du cou
- Antécédent de radiothérapie de la tête et du cou

Données étudiées :

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

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

Le statut p16 de la tumeur était déterminé en fonction du niveau d'expression de la protéine p16 en immunohistochimie à partir des biopsies de la tumeur fixées dans le formol et inclues en paraffine. Suivant les recommandations internationales, les tumeurs étaient classées p16-positives en cas de fixation forte, diffuse nucléaire et cytoplasmique sur plus de 70% des cellules tumorales. Elles étaient classées p16-négatives en cas d'absence de fixation, de fixation variable ou hétérogène[66].

La stratégie thérapeutique était toujours décidée en RCP. Une attitude curative ou palliative était choisie en fonction des données cliniques et radiologiques. Une stratégie curative, selon les recommandations françaises, pouvait reposer sur une chirurgie première suivie si besoin d'une radio (+/-chimio)thérapie adjuvante ou d'une radiothérapie +/- potentialisée par un traitement systémique (chimiothérapie par sels de platine ou thérapie ciblée anti-EGFR).
L'identification des DNPM se faisait en fonction des constatations cliniques et radiologiques selon le calendrier recommandé par la SFORL (annexe 2). Chaque DNPM devait être prouvée histologiquement et validée en RCP.

Afin d'analyser le type de DNPM, nous avons défini 3 sous-groupes de cancers en fonction des principaux agents carcinogènes impliqués :

- les cancers de la sphère du tabac : broncho-pulmonaires, VADS et vessie
- les cancers de la sphère de l'alcool : œsophage, VADS et foie
- les cancers de la sphère du virus HPV : col de l'utérus, vulve, vagin, pénis, anus, oropharynx HPV-induits

Nous avons défini la prise de tabac comme une consommation tabagique déclarée non-sevrée ou sevrée depuis moins de 10 ans. La prise d'alcool était définie selon la prise d'au moins 2 unités d'alcool par jour selon les déclarations du patient. La prise de toxique était définie comme la consommation de tabac et/ou d'alcool.

Analyses statistiques :

Les caractéristiques cliniques des patients ont été comparées entre les groupes avec une DNPM et ceux sans DNPM.

Les analyses univariées étaient réalisées en utilisant les tests du Chi-2, confirmés par des tests exacts de Fisher pour les variables qualitatives (toutes les variables sauf l'âge des patients) et de Student pour les variables quantitatives (âge du patient). Toutes les variables associées à un $p \leq 0,05$ en analyse univariée ont été incluses dans un modèle de régression logistique (vairiables quantitatives) ou linéaire (variables qualitatives) pour les analyses multivariées.

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

3. Résultats

Caractéristiques cliniques des patients :

Entre 2009 et 2014, 1291 patients ont été pris en charge pour un CEO (966 hommes et 325 femmes). Le suivi médian était de 40 mois. Les caractéristiques cliniques des patients sont résumées en fonction du statut p16 dans le tableau 1. Nous avons ainsi observé une consommation alcoolo-tabagique plus importante, plus de comorbidité, une localisation plus fréquente à la paroi pharyngée postérieure et au voile du palais pour les patients p16-. Les CEO p16+ atteignaient plus fréquemment la paroi pharyngée latérale et avaient un taux de DNPM inférieur que les patients p16-.

Au cours du suivi, 138 (11%) patients ont été atteints d'une DNPM. Ainsi, 35 des 553 patients (6.3%) avec un CEO index p16+ ont présenté une DNPM au cours du suivi, et 103 parmi les 738 patients (14.0%) avec un CEO index p16-. Les caractéristiques cliniques initiales des patients en fonction de la présence d'une DNPM au cours du suivi sont résumées dans le tableau 2. En analyse univariée, les patients ayant développé une DNPM au cours du suivi avaient au moment du diagnostic du CEO index une consommation de tabac et d'alcool plus importante, un stade N moins important, une atteinte plus fréquente du voile du palais, un statut p16 plus souvent négatif et ont été traités plus fréquemment par chirurgie. En analyse multivariée, seul le statut p16 (0,003), la prise de toxiques (0,005), la stratégie chirurgicale (0,01) et la localisation vélaire (0,02) étaient des facteurs pronostiques de DNPS (p=0,02).

Caractéristiques cliniques des patients	Population globale N= 1291	Patients p16- N =738	Patients p16+ N= 553	AU
Genre : H/F	966 (75) / 325 (25)	560 (76) / 178 (24)	406 (73) / 147 (27)	0,3
Age : moyenne +/- ET	61,2 +/- 9,5	60,4 +/- 8,6	62,5 +/- 9,9	0,8
Score ASA : < 3 / ≥ 3	987 (77) / 304 (24)	522 (71) / 216 (29)	465 (84) / 88 (16)	0,3
Score KFI : < 2 / ≥ 2	1004 (78) / 287 (12)	541 (73) / 197 (27)	463 (84) / 90 (16)	<0,0001
Consommation de tabac : Oui / Non	890 (69) / 401 (31)	618 (84) / 120 (16)	272 (49) / 281 (51)	<0,0001
Consommation d'alcool : Oui / Non	627 (49) / 664 (51)	480 (65) / 258 (35)	147 (27) / 406 (73)	<0,0001
Toxiques : Oui / Non	931 (72) / 360 (18)	648 (88) / 90 (12)	283 (51) / 270 (49)	<0,0001
Stade T : < 3 / ≥ 3	625 (48) / 666 (52)	314 (43) / 414 (57)	307 (56) / 256 (44)	0,005
Stade N : < 2a / ≥ 2a	502 (32) / 789 (68)	286 (39) / 452 (61)	216 (39) / 337 (61)	1
Stade M : 0 / 1	1249 (97) / 42 (3)	706 (96) / 32 (4)	543 (98) / 10 (2)	0,01
Cancers métachrones : Oui / Non	138 (11) / 1153 (89)	103 (14) / 635 (86)	35 (6) / 518 (94)	0,0001
Localisation tumorale : BL / PPL / SAG / PPP / Voile	509(39) / 790(61)/ 421(33)/ 75 (6) /304 (24)	305(41) / 396(54)/ 251(34)/ 60 (8) /199 (27)	204(37) / 394(71)/ 170(31)/ 10 (2) /88 (16)	0,9/0,003/ 0,9/ <0,001/<0,001
Chirurgie : Oui / Non	422 (33) / 869 (67)	253 (34) / 485 (66)	169 (31) / 384 (69)	0,2
Radiothérapie : Oui / Non	1085 (84) / 206 (16)	614 (83) / 124 (17)	471 (85) / 82 (15)	0,4
Objectif thérapeutique : Curatif / palliatif	1245 (96) / 46(4)	704 (95) / 34 (5)	541 (98) / 12 (2)	0,02

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients en fonction du statut p16

ET : Ecart type, AU : Analyse univariée, AM : Analyse multivariée ; KFI : Kaplan-Feinstein index ; PA : paquets/années ; Site tumoral : BL: Base de langue, PPL: Paroi pharyngée latérale, SAG: sillon amygdaloglosse, PPP: Paroi pharyngée postérieure ; Valeur de p: comparaison entre les deux groupes de patients p16 + ou -.

Caractéristiques cliniques des patients	Population globale N=1291(%)	Pas de cancer métachrone N=1153(89%)	Cancers métachrones N=138(11%)	AU	AM
Genre : H/F	966 (75) / 325 (25)	855 (74) / 298 (26)	111 (80) / 27 (20)	0,13	NS
Age : Age moyen +/- ET	61,2 +/- 9,5	61,2 +/- 9,6	60,8 +/- 8,8	0,6	NS
Score ASA : <3/≥3	988 (77) / 303 (24)	895 (78) / 258 (22)	105 (76) / 33 (24)	0,9	NS
Score KFI :<2/≥2	1004 (78) / 287 (12)	897 (78) / 256 (22)	107 (77) / 31 (23)	1	NS
Consommation de tabac : <10PA/≥10PA	490 (38) / 801 (62)	445 (39) / 708 (61)	32 (23) / 106 (77)	0,0001	NS
Consommation de tabac : Oui/Non	890 (69) / 401 (31)	778 (67) / 375 (33)	112 (81) / 26 (19)	0,001	NS
Consommation d'alcool : Oui/Non	627 (49) / 664 (51)	531 (46) / 622 (54)	96 (70) / 42 (30)	0,0001	NS
Toxiques : Oui/Non	931 (72) / 360 (18)	814 (71) / 339 (29)	117 (85) / 21 (15)	<0,001	0,005
Stade T : <3/≥3	625 (48) / 666 (52)	554 (48) / 599 (52)	71 (51) / 67 (49)	0,5	NS
Stade N : <2a/≥2a	502 (32) / 789 (68)	430 (37) / 723 (63)	71 (52) / 67 (48)	0,002	NS
Stade M : 0/1	1249 (97) / 42 (3)	1099 (95) / 54 (5)	135 (98) / 3 (2)	0,4	NS
Statut p16 : +/-	553 (43) / 738 (57)	518 (45) / 635 (55)	35 (25) / 103 (75)	<0,0001	0,003
Localisation tumorale : BL/PPL/ SAG/ PPP/Voile	509(39)/ 790(61)/ 421(33)/ 75(6)/304(24)	461(40) / 708 (61)/ 371(32)/ 66 (6) / 255 (22)	48(35) / 82(59)/ 50(36)/ 9 (7) / 49 (36)	0,3 /0,7/ 0,4/ 0,8/0,001	NS/NS/ NS/ NS/0,01
Radiothérapie : Oui/Non	1085 (84) / 206 (16)	968 (84) / 185 (16)	117 (85) / 21 (15)	0,9	NS
Stratégie thérapeutique : Chirurgicale / Non chirurgicale	437 (34) / 854 (66)	377 (33) / 776 (67)	60 (43) / 78 (57)	0,009	0,02
Objectif thérapeutique : Curatif/palliatif	1245 (96) / 46 (4)	1110 (96) / 43 (4)	136 (99) / 2 (1)	0,3	NS

Tableau 2 : Caractéristique clinique des patients :

ET : Ecart type, AU : Analyse univariée, AM : Analyse multivariée ; KFI: Kaplan-Feinstein index; PA: paquets/années ; Site tumoral: BL: Base de langue, PPL: Paroi pharyngée latérale, SAG: sillon amygdaloglosse, PPP: Paroi pharyngée postérieure ; Valeur de p: comparaison entre les deux groupes de cancers métachrones ou non.

Délai de survenue et localisations anatomiques des cancers métachrones :

Le délai médian de survenue d'une DNPM était de 29 mois. Le délai médian d'une DNPM localisée aux VADS était de 35 mois, d'une DNPM digestive de 37 mois et broncho pulmonaire de 18 mois. Le délai médian des DNPM des patients p16- était de 30 mois et de 34 mois pour les patients p16+.

A 36 mois, 69% des DNPM des patients p16- et 57% des DNPM des patients p16+ étaient survenues (Figure 1).

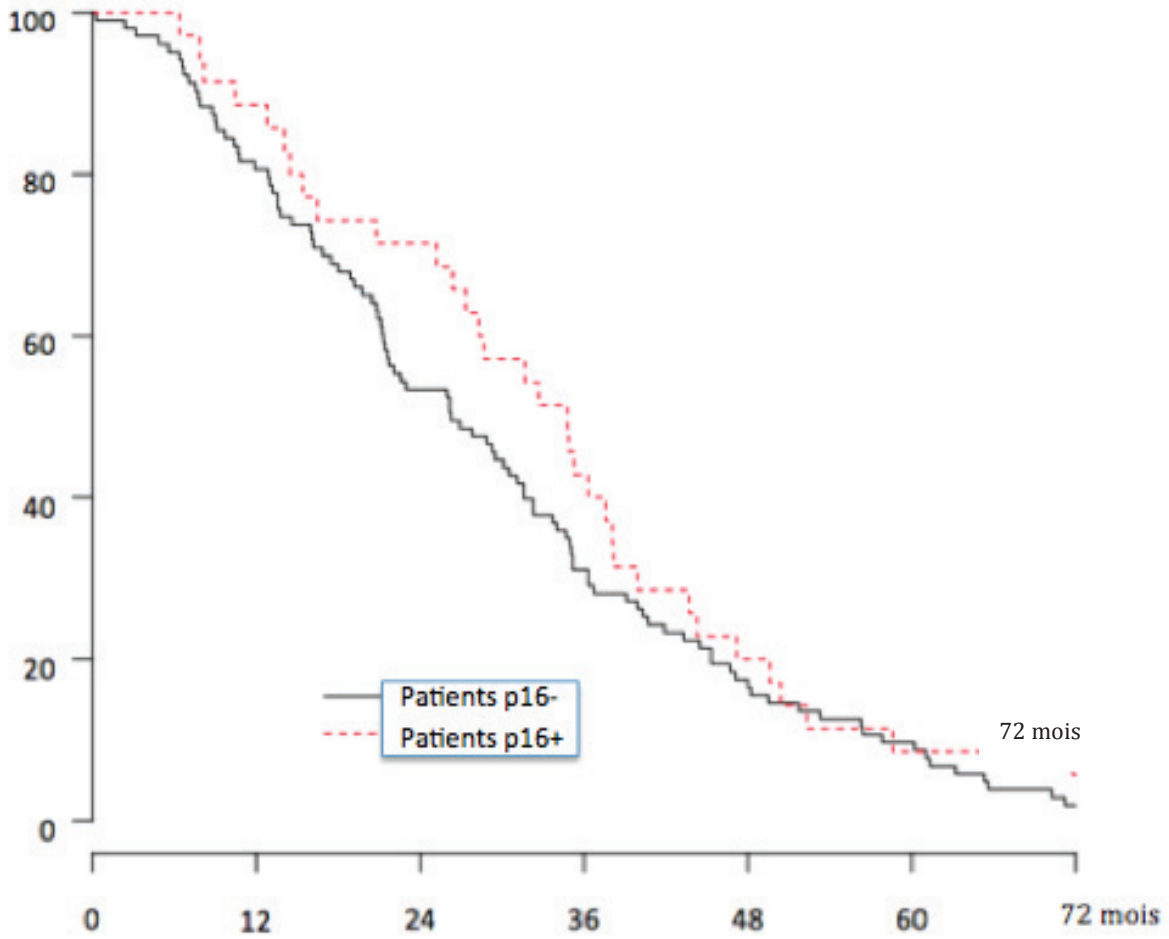


Figure 1 : Courbe de survie sans cancer métachrone en fonction du statut p16

Tout statut p16, la localisation la plus fréquente était les VADS (35%). Les autres localisations les plus fréquentes étaient broncho-pulmonaires (31%) et œsophagiennes (6%).
En fonction du statut p16, nous avons observé une répartition différente des DNPM selon les différentes localisations anatomiques. Ainsi la proportion de DNPM concernant les VADS, l'œsophage, les bronches et poumons, la vessie et la catégorie « Autres » pour les CEO p16- était de 40, 9, 33, 1 et 17% et 20, 0, 26, 9 et 45 pour les CEO p16+, respectivement.
Les cancers non tabac et alcool induits les plus fréquents sont les cancers colorectaux, qui représentent 11% des DNPM des patients p16+.
Les autres cancers retrouvés sont 3 cancers du rein, 1 cancer de l'ovaire, 1 lymphome et 3 cancers cutanés (une tumeur de Merkel, deux carcinomes épidermoïdes).

	Tous les patients N=138(%)	**p16-** N=103(%)	**P16+** N=35(%)	**AU**	**AM**
Tête et cou	48(35)	41 (40)	7(20)	0,1	NS
Nasopharynx	1(1)	1 (1)	0 (0)	0,3	NS
Cavité orale	18(13)	15(15)	3(8)	0,8	NS
Oropharynx	12(9)	11 (10)	1 (3)	0,2	NS
Larynx	9(6)	8 (8)	1 (3)	0,8	NS
Hypopharynx	8(6)	6 (6)	2 (6)	1	NS
Thoracique					
Œsophage	9(7)	9 (9)	0 (0)	0,16	NS
Broncho pulmonaire	43(31)	34 (33)	9(26)	0,9	NS
Sein	4(3)	1(1)	3(9)	0,08	NS
Abdomino-pelvien					
Vessie	4(3)	1(1)	3(9)	0,4	NS
Colorectal	9(7)	5(5)	4(11)	0,8	NS
Foie	2(2)	2(2)	0	0,8	
Rein	3(2)	2(2)	1(3)	1	NS
Prostate	7(5)	5(5)	2(6)	1	NS
Ovaire	1(1)	0(0)	1(3)	NS	NS
Autres					
Lymphome	1(1)	0(0)	1(3)	NS	NS
Cutané	3(2)	1(1)	2(6)	NS	NS

Tableau 3 : Localisations des cancers métachrones en fonction du statut p16

Distribution des cancers métachrones en fonction des facteurs carcinogènes :

95 DNPM (69%) appartenaient au spectre des cancers tabac induits (VADS, broncho-pulmonaire et vessie). Ces cancers du spectre du tabac représentaient 39% des DNPM de la population p16+ non fumeuse, principalement représentés par les cancers broncho pulmonaires.

Les cancers alcool induits représentaient 41% des DNPM, composés par des cancers des VADS (35%), de l'œsophage (6%) et hépatiques (2%).

Les patients p16- faisaient de façon statistiquement significative plus de cancers tabac et alcool induits que les patients p16+.

Parmi les 43 cancers broncho pulmonaires nous avons observé 28 carcinomes épidermoïdes (21 pour les p16- vs 7 pour les p16+), 12 adénocarcinomes (10 pour les p16- vs 2 pour les p16+) et 3 cancers à petites cellules (uniquement des patients p16-).

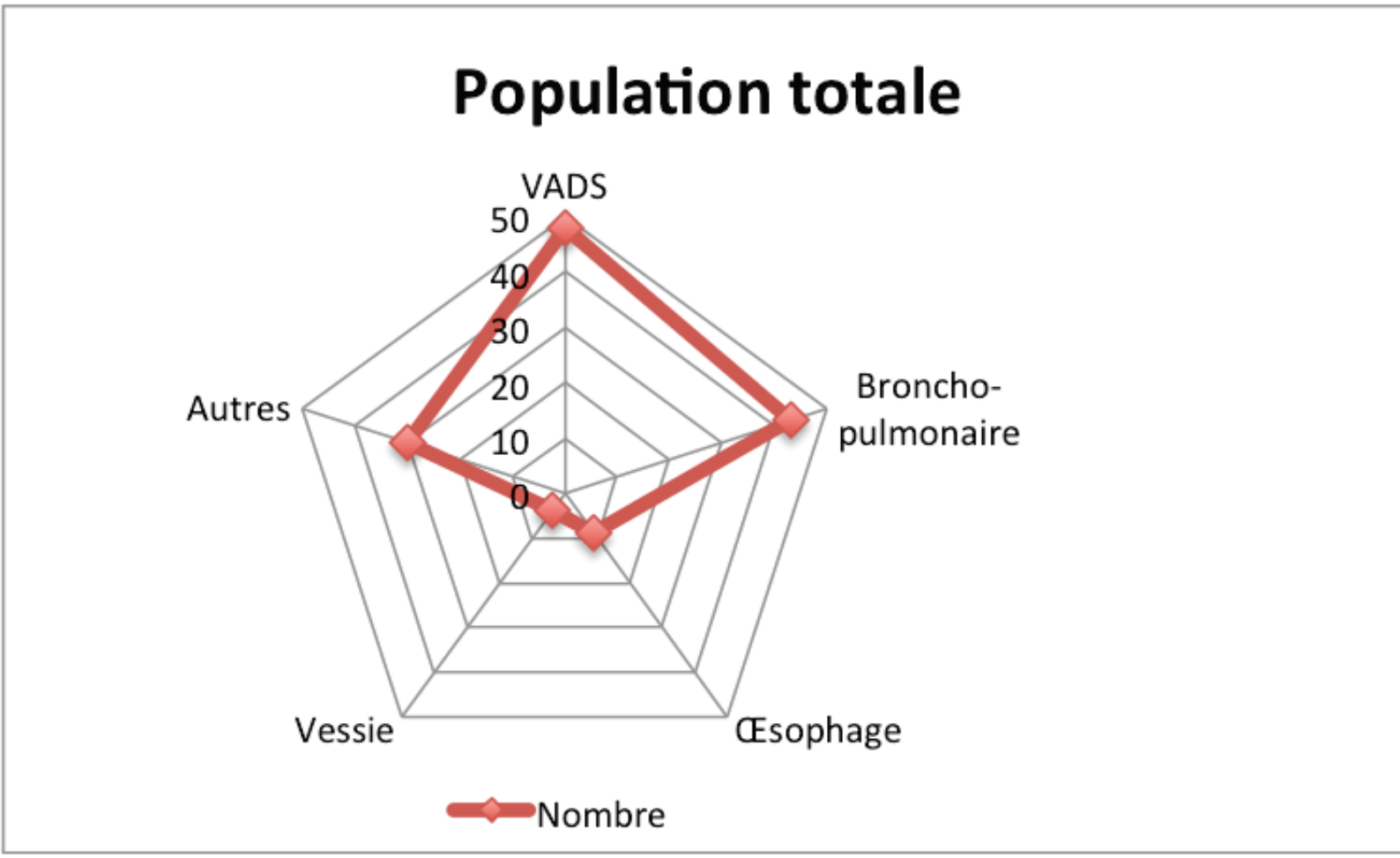
	Tous les patients N=138(%)	**p16-** N=103(%)	**p16+** N=35(%)	**AU**	**AM**
Cancers tabac s	95(69)	76(74)	19(54)	0,005	0,003
Cancers alcool induits	57(41)	50(49)	7(20)	<0,001	0,004
Cancers HPV induits	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	NS
Autres cancers	28(20)	16(16)	12(34)	0,02	NS

Tableau 4 : Répartition des cancers tabac, alcool et HPV-induits en fonction du statut p16.

Au sein des patients atteints d'un CEO index p16+, nous avons observé une répartition des DNPM différente en fonction du statut tabagique (Figure 2 et 3). Ainsi, les DNPM au sein des patients tabagiques concernaient les VADS dans 37%, les bronches et poumons dans 28%, la vessie dans 18% et la catégorie « Autres » dans 18% des cas.

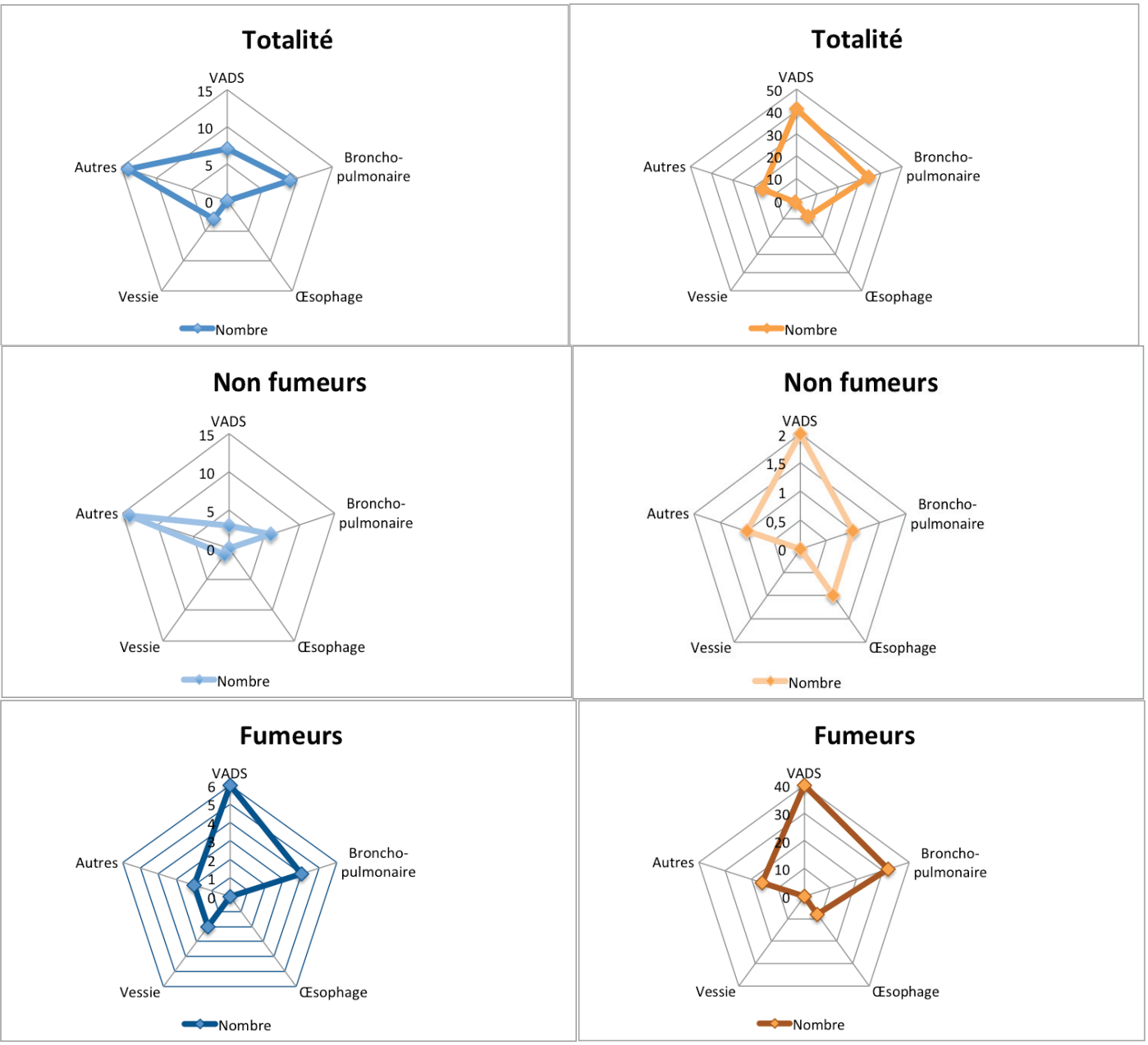
Dans la population p16+ sans tabac il n'y a qu'une seule DNPM des VADS qui est survenue chez un patient consommateur d'alcool.

Dans la population p16+, il n'a pas été trouvé de cancer HPV-induit (urogénitaux).

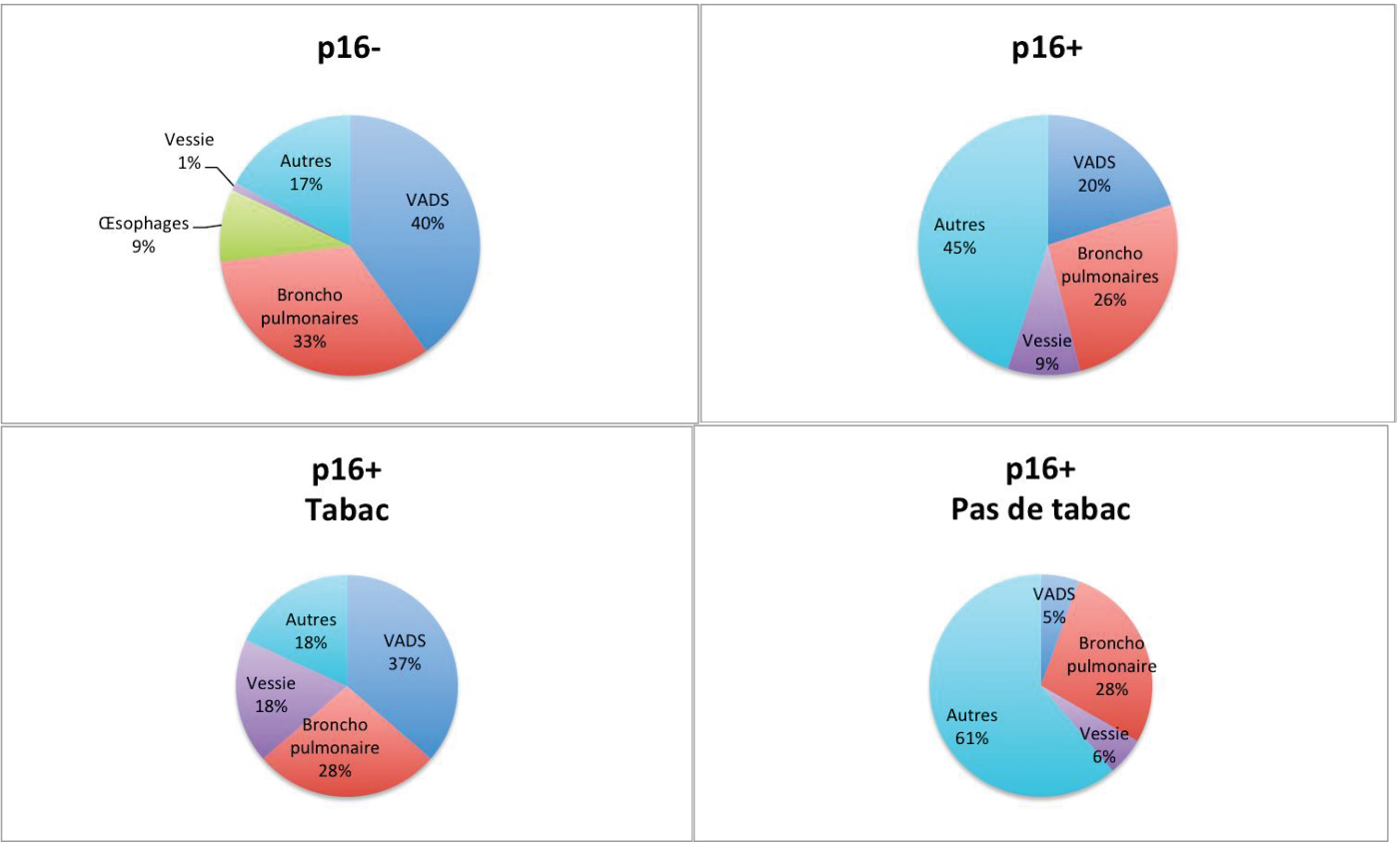


<u>Figure 2a :</u> Répartition des DNPM dans la population totale

p16+ **p16-**



<u>Figure 2b :</u> Répartition des DNPM en fonction du statut p16 et de la consommation de tabac



<u>Figure 3 :</u> Répartition des cancers métachrones en fonction du statut p16 et du tabagisme

La figure 4 décrit la répartition des DNPM en fonction du statut p16 et de la consommation d'alcool et/ou de tabac.

Il y avait 16,1% des patients p16- consommant des toxiques qui ont présenté une DNPM contre 3,3% pour ceux ne consommant pas d'alcool ni de tabac. Cette différence est statistiquement significative (p= 0,003). Cependant, il n'existe pas de différence entre les deux populations de patients p16+ (5,9% versus 6,8%).

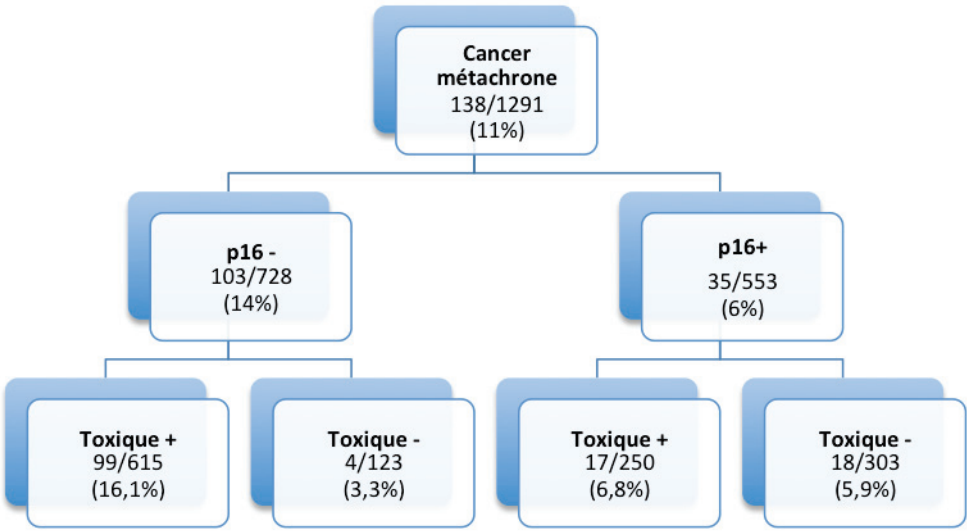


Figure 4 : Incidence des DNPM en fonction du statut p16 et de la consommation de toxiques
Toxique - : Pas de consommation de tabac et d'alcool ; Toxique + : Consommation de tabac et/ou d'alcool

Survie et causes de décès :

Nous n'avons pas observé de différence en survie globale entre la population n'ayant pas présenté de DNPM et celle ayant présenté une DNPM au cours du suivi.

28 patients (20% des DNPM) ayant présenté une DNPM sont décédés pendant notre suivi. 9 patients sont décédés secondairement à leur cancer initial, 11 secondairement à leur DNPM et 8 pour d'autres causes.

Parmi les patients décédés de leur DNPM, les DNPM responsables du décès étaient un cancer du rein, un cancer de la prostate, un cancer de l'œsophage, 2 cancers colo rectaux, 4 cancers broncho pulmonaires, une tumeur de Merkel et un lymphome.

Parmi les 28 patients décédés, 7 patients étaient p16+ et 21 patients p16-.

Parmi les 7 patients p16+ seulement deux sont décédés de leur DNPM (tumeur de Merkel et lymphome)

	Tous statut p16 N =1291		p16- N=738		p16+ N=553	
Patients décédés	272 *21%*	**100%**	202 *27%*	**100%**	70 *13%*	**100%**
Décès lié au cancer initial	190 *15%*	**70%**	140 *19%*	**69%**	50 *9%*	**71%**
Décès lié au cancer métachrone	16 *1%*	**6%**	14 *2%*	**7%**	2 *0,4%*	**3%**
Décès de cause autre ou inconnue	66 *5%*	**24%**	48 *7%*	**24%**	18 *3%*	**26%**

Tableau 5: Nombre et causes de décès parmi la population totale et en fonction du statut p16
Pourcentages en italiques : pourcentage par rapport à l'effectif total
Pourcentage en gras : pourcentage par rapport à l'effectif de patients décédés au cours du suivi

4. Discussion

Dans notre série, nous avons retrouvé un taux de 11% de patients atteints d'un CEO qui ont présenté une DNPM au cours du suivi. Ce résultat est concordant avec plusieurs données de la littérature, où le taux de cancer métachrone dans les cancers des VADS varie entre 7 et 26%[102–104]. Cependant, d'autres séries rapportent un taux supérieur à celui de notre série. Ainsi, une étude rétrospective canadienne a observé sur 1658 patients atteints de CE au niveau des VADS entre 1986 et 1990 un taux de DNPM de 15,1% à 5 ans et de 61% à 25 ans[105]. Ce taux était plus élevé pour des cancers index de la cavité buccale et de l'hypopharynx. Basée sur un registre régional, plusieurs facteurs pronostiques reconnus n'avaient pu être analysés dans cette étude (consommation d'alcool, tabac, proportion de CEO HPV-induits). Il a également été décrit dans d'autres séries une incidence de DNPM après un cancer des VADS comprise entre 3 et 4% par an[106,107]. L'ensemble de ces données souligne la nécessité d'analyser ces résultats en fonction des principaux facteurs pronostiques retrouvés dans notre série : le caractère HPV-induit et la consommation d'alcool et de tabac.

Concordant avec les données de la littérature, les patients atteints d'un CEO index p16- de notre étude avaient plus de comorbidités, une consommation de tabac et d'alcool plus importante et présentaient un taux plus important de DNPM que les patients p16+ (14% vs 6,3%). De la même manière, Boakye et al[103] ont réalisé une étude rétrospective à partir du registre national Américain (Institut National du Cancer Américain concernant Registre de la Surveillance, de l'Épidémiologie et des Résultats : *National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and Result Registry* SERR) sur 109 512 patients afin d'évaluer le taux de survenue de DNPM après un premier cancer de la tête et du cou. Ils ont ainsi décrit que les patients HPV- avaient un risque statistiquement augmenté de DNPM par rapport aux patients HPV+. De plus, la distribution anatomique des DNPM différait en fonction du caractère HPV-induit.

Au cours du suivi, 14% des patients avec un CEO index p16- ont présenté une DNPM. La première des localisations de DNPM pour ces patients était les VADS (40%). Afin d'expliquer ce taux élevé de DNPM au sein de la même région anatomique Slaughter et al.[108] ont proposé la théorie de champ de cancérisation pour la première fois en 1953. Comme décrit plus haut, plusieurs auteurs ont depuis décrit ce mécanisme où des amas cellulaires précancéreux se développent au sein de l'épithélium du patient, porteurs d'altérations

génétiques malgré un aspect histologique normal et donc un risque accru de transformation maligne[57,109,110]Plusieurs travaux sont actuellement en cours afin de tenter d'identifier ces patients qui pourraient justifier d'une surveillance accrue[111,112]. Par ailleurs, la grande majorité des DNPM des patients avec un CEO index p16- appartenaient à une localisation du spectre du tabac (69%).

Nous avons observé que 6,3% des patients avec un CEO index p16+ ont présenté au cours du suivi une DNPM, dont 20% touchaient les VADS. Le concept de champ de cancérisation ne semble donc pas s'appliquer à l'ensemble des patients de ce groupe. Diaz et al (23) ont également soutenu cette hypothèse à travers une étude rétrospective nationale américaine basée sur la base de données SEER. Ils ont observé que le taux de DNPM au sein des VADS chutait de manière concomitante à l'augmentation de l'incidence des CEO HPV-induits dans cette population. Cependant, l'épidémiologie des patients atteints d'un CEO HPV-induit diffère en fonction des zones géographiques. Ainsi, les patients atteints d'un CEO HPV-induit d'Amérique du Nord ont une consommation de tabac inférieure à celle des patients en France ou dans le Sud de l'Europe[36,113–115]. De ce fait, dans notre cohorte, nous avons étudié 2 groupes de patients : les patients avec une intoxication tabagique et ceux sans. Pour les patients non-fumeurs, le taux de DNPM au niveau des VADS était faible (5%) contrairement aux patients fumeurs (37%). Ce dernier était donc similaire à celui des patients avec un CEO p16- (40%). Afin d'expliquer le pronostic carcinologique inférieur de certains patients porteurs d'un CEO HPV+ tabagique, il existe actuellement plusieurs études évaluant si la carcinogénèse chez ces patients est liée aux altérations génétiques provoquées par le tabac, comme la mutation de la TP53 ou par le virus HPV[100,101,116]. Ils évaluent également si ces deux phénomènes sont compétitifs ou additifs dans la carcinogénèse, pouvant expliquer la différence pronostique au sein de ces patients porteurs d'un CEO HPV-induit. Il apparait donc, de la même façon, que ces patients p16+fumeurs ont un risque supérieur de DNPM au sein du même champ de cancérisation. L'identification précoce de ces patients pourrait permettre d'adapter leur surveillance.

Soixante neuf pourcent des cancers métachrones observés dans notre étude appartenaient au spectre des cancers tabac induits que sont les cancers des VADS, broncho-pulmonaires et de la vessie. Les cancers des VADS étaient les DNPM les plus fréquentes devant les cancers broncho-pulmonaires. De la même manière, Xu et al[83], dans une étude rétrospective canadienne de 406 patients avec un CEO diagnostiqué entre 2005 et 2009, retrouvaient 80% de DNPM tabac induites. Les patients p16- faisaient de façon statistiquement significative plus de DNPM tabac induites que les patients p16+ (taux d'incidence pour 100 personnes-

années de 0,7 pour les p16+ vs 8,5 pour les p16-, p<0,0001). Cependant, ils ne retrouvaient pas de différence entre les groupes p16- et p16+ pour les DNPM non tabac induites. Ils se sont également intéressés à la population de CEO p16+ en fonction de la consommation tabagique. De façon similaire à la nôtre, ils retrouvaient un profil de localisation des DNPM de la population p16+ tabagique similaire à la population p16-. Peck et al[117] ont également évalué le taux de survenue d'une DNPM entre les patients ayant un CEO séronégatif ou séropositif pour le virus HPV, et en fonction de la consommation de tabac pour les patients séropositifs. Dans cette étude rétrospective américaine monocentrique de 356 patients, les auteurs retrouvaient ainsi que les patients atteints d'un CEO séropositif / non-fumeurs avaient une diminution du risque de DNPM de 73% et les patients séropositif / fumeurs de 23% (p =0,028) comparativement aux patients séronégatifs. 70% des localisations des DNPM des patients séropositifs n'appartenaient pas aux localisations tabac induites. Ils concluaient ainsi que les modalités de survenue de DNPM (taux, type) pour les patients tabagiques atteints d'un CEO-HPV-induit se rapprochaient davantage de ceux des patients atteints d'un CEO non HPV-induit que des patients avec un CEO HPV-induit non tabagiques. Parmi les cancers tabac induits, les cancers broncho-pulmonaires représentaient la deuxième localisation la plus fréquente dans notre étude. Le type histologique le plus fréquent observé était le carcinome épidermoïde suivi de l'adénocarcinome et du cancer à petites cellules, de manière concordante avec la littérature[118,119]. Il est également largement reconnu que le tabac est le principal facteur de risque de cancers broncho-pulmonaires. Or nous retrouvons un taux similaire de DNPM broncho pulmonaires dans la population p16+ et p16- (26% versus 33%) malgré un taux de patients tabagiques plus important dans le groupe p16- . De plus, le taux de cancers broncho-pulmonaires est identique chez les patients p16+, qu'ils soient fumeurs ou non (28%). Il a été évoqué dans la littérature la possibilité d'une augmentation des cancers pulmonaires secondaires à l'HPV [82]. En effet, Syrjanen et al[120] ont évoqué pour la première fois en 1979 la possibilité d'une implication de l'HPV dans la carcinogénèse des cancers pulmonaire. Zhai et al [121] ont réalisé une méta analyse en 2015 sur le lien entre l'HPV et les cancers pulmonaires. Ils ont ainsi décrit que la présence d'HPV dans le tissu pulmonaire était associée à une augmentation du risque de cancer pulmonaire, principalement pour les HPV 16 et 18, favorisant surtout les carcinomes épidermoïdes (OR=9,78 ; 95% CI: 6,28-15,22 ; P<0,001). De plus Tsyganov et al [122] ont montré à la fois une disparité géographique de la prévalence de l'HPV dans les CBP, mais également une prévalence plus importante, de manière statistiquement significative, du virus HPV dans les CBP par rapport à du tissu pulmonaire sain (OR (95% CI) = 5,38 (3,21–9,00) p < 0,0001). Cependant, le sujet reste

controversé avec un taux d'HPV retrouvé dans les cancers pulmonaires variant de 0 à 75% selon les études[122]. Une des limites possibles de ces études, comme la nôtre, est de différencier de manière rétrospective un CBP d'une métastase pulmonaire du carcinome épidermoïde index. D'autant plus que les récidives métastatiques des CEO HPV-induits peuvent parfois être tardives, jusqu'à 10 ans après le cancer index[88,123]. La discrimination entre ces deux entités pour les CEO HPV-induits peut cependant être facilement réalisée en routine, par la recherche du virus HPV de manière directe (PCR, hybridation in situ) ou indirecte (immunohistochimie p16) au sein de la lésion thoracique. En effet, l'expression du virus au sein de la métastase est constante en cas de CEO index HPV-induit [124,125]. L'ensemble de ces éléments souligne cependant l'intérêt d'un dépistage systématique de DNPM broncho-pulmonaire chez les patients ayant eu un CEO quel que soit le statut p16. L'examen de référence est actuellement la TDM thoracique faible dose sans injection de produit de contraste qui a montré une supériorité par rapport à la radiographie du thorax[126]. Elle est ainsi recommandé par la SFORL[127] une fois par an pour tous les patients fumeurs ou n'ayant pas arrêté depuis au moins 15 ans. Au vu d'une proportion similaire de CBP au sein des patients non-fumeurs atteints d'un CEO index p16+, il serait ainsi possible d'envisager les mêmes modalités de surveillance.

Les cancers alcool induits représentaient 41% des DNPM dans notre série. Nous n'avons pas inclus les cancers du sein dont l'alcool est un facteur de risque indirect[128]. Dans notre étude, les patients atteints d'un CEO index p16- ont développé plus de DNPM du spectre des cancers alcool-induits que les patients p16+ ($p<0,001$). La troisième localisation la plus fréquemment retrouvée était l'œsophage (6% des cas). Nous avons observé des cancers de l'œsophage uniquement chez les patients atteints d'un CEO index p16-. L'alcool est en effet le principal facteur de risque de cancer de l'œsophage, dont le pronostic est sombre [92129]. Leur gravité est surtout secondaire aux diagnostics tardifs[130] soulignant l'importance d'un diagnostic précoce lors de la surveillance des patients avec un CEO. Il n'existe pas d'examens paracliniques systématiques recommandés pour la recherche de cancers de l'œsophage dans le suivi des patients pour un CEO. L'examen de référence est la fibroscopie souple, indiquée en cas de signes cliniques (dysphagie, hématémèse…). Su et al[131] ont réalisé une étude rétrospective afin d'évaluer les bénéfices potentiels d'une fibroscopie systématique dans le suivi des patients ayant eu un cancer des VADS. Ils ont observé un taux plus important de DNPM de l'œsophage dans le groupe fibroscopie systématique versus pas de fibroscopie (4,5% versus 3%, $p=0,04$) pour tous cancers des VADS, avec un diagnostic plus précoce ($p=0,02$). Ils n'ont cependant pas observé de différence pour le sous-groupe « cancer de

l'oropharynx » (6,5% versus 5,9%, p=0,8). Ils n'ont également pas analysé le caractère HPV-induit des CEO inclus. L'intérêt d'une fibroscopie œsophagienne systématique reste donc discutée mais pourrait être évalué chez les patients atteints d'un CEO index p16-.

En prenant en compte ces deux facteurs carcinogènes majeurs de notre série, nous avons ainsi observé que les patients atteints d'un CEO p16- ayant une consommation de toxiques (alcool et/ou tabac) avaient le taux le plus important de DNPM au cours du suivi (16,1%). Les taux les moins importants étaient observés pour les patients n'ayant pas de prise de toxiques (3,3% pour les patients atteint d'un CEO index p16- et 5,9% pour les p16+). Cette observation est similaire à celle de Martel et al [132] dans leur étude rétrospective monocentrique espagnole portant sur 412 patients atteints de CEO. Ils ont également observé les effets combinés du statut p16 et de la consommation de toxiques. Ils trouvaient une potentialisation du statut p16 et de la consommation de toxiques avec un taux de DNPM lié au tabac et /ou à l'alcool pour les patients atteints d'un CEO index HPV-induit sans prise de toxiques de 3,2% contre 28,5% de DNPM pour les patients avec un CEO index non HPV-induit avec prise de toxiques. Ils ont ainsi proposé de classer les patients en 3 groupes en fonction du risque de DNPM: bas risque pour les patients atteints d'un CEO HPV-induit sans prise de toxiques ; risque intermédiaire pour les patients atteints d'un CEO HPV-induit avec une consommation sévère de toxiques ou non HPV-induit avec pas ou peu de consommation de toxiques ; haut risque pour les patients atteints d'un CEO index non HPV-induit et avec une importante consommation de toxiques.

Tout comme Martel et al[132], nous n'avons pas observé de DNPM appartenant au spectre des cancers HPV-induits au cours du suivi de ces patients atteints d'un CEO index, quel que soit le statut p16 initial. Cette absence de cancer HPV-induit peut cependant être due au faible effectif de notre étude et au suivi insuffisant. Suk et al[133] ont cependant observé un risque accru de DNPM HPV-induites après un premier cancer HPV-induit. Ils ont ainsi réalisé une étude rétrospective à partir du registre national américain (SEER) des patients ayant eu un cancer HPV-induit entre le 1er Janvier 1973 et le 31 Décembre 2014 portant sur 107 803 patients. Parmi plusieurs cancers HPV-induits (vulve, vagin, col de l'utérus, anus, pénis, oropharynx), ils ont observé un taux de DNPM HPV-induites plus élevé chez les patients ayant eu un cancer de l'oropharynx, que ce soit chez la femme (SIR, 19.8 [95% CI, 18.4-21.4]) ou chez l'homme (SIR, 18.0 [95% CI, 16.9-19.1]). Chez la femme, ce taux était augmenté pour les cancers de la vulve (SIR, 2.1; 95% CI, 1.1-3.5). Quelle que soit la localisation, les DNPM observées, dans cette étude, étaient en grande majorité similaires au cancer index. Cette augmentation du risque de DNPM HPV-induites après un CEO HPV-

induit reste donc à confirmer par des études prospectives. Néanmoins, une telle observation pourrait aboutir à une surveillance pluridisciplinaire (ORL, gynécologues, proctologue, urologue) comme cela est déjà le cas dans certains centres[72], afin d'améliorer le pronostic par un diagnostic plus précoce [21,134].

Outre le statut p16, le tabac et l'alcool, nous avons également observé le stade N et le recours à une chirurgie première comme facteurs associés au risque de DNPM en analyse univariée. Ces deux facteurs sont également pronostiques de la survie globale. Il est ainsi probable que cette différence soit due à une meilleure survie de ces patients avec un faible stade N et un recours à une attitude chirurgicale, augmentant ainsi la possibilité de survenue d'une DNPM. La localisation vélaire était significative, comme facteur associé au risque de DNPM, en analyse uni et multivariée. Il n'existe pas a priori de rationnel pouvant expliquer le plus fort taux de DNPM liées à cette sous localisation anatomique. Il est probable que cette différence soit due au fait que les CEO envahissant le voile étaient principalement p16-, avec donc un taux de DNPM supérieur. De la même manière, plusieurs autres facteurs favorisants ont été évoqués dans la littérature comme l'âge supérieur à 60 ans ou un stade avancé de la tumeur initiale[61], ou encore la localisation hypopharyngée, l'âge jeune, le sexe féminin et la présence de métastases au moment du diagnostic de la tumeur initiale[103]. Ces éléments devront être affirmés ou infirmés par des études prospectives.

Nous n'avons pas observé de différence de survie globale entre les populations ayant présenté une DNPM et ceux ne l'ayant pas. Cependant, il a été largement décrit dans la littérature que la survenue d'un cancer métachrone entraine une diminution de la survie globale[104,129,135,136]. Jung et al[136] trouvaient ainsi une survie globale des patients atteints d'un cancer des VADS à 5 ans et 10 ans de 57,8% et 45,7% respectivement contre 31,8% à 5 ans et 20,8% à 10 ans pour les patients avec une DNPM. Il a également été observé que les DNPM au niveau du poumon et de l'œsophage étaient de plus mauvais pronostic que celle au niveau de la tête et du cou[136,137]. Cette absence de différence dans notre étude est probablement due au manque de puissance et/ou à un suivi insuffisant. Nous avons également observé des causes de décès similaires en fonction du caractère p16 du CEO index. En effet, la majorité des décès était attribuable au cancer index, les décès attribuables à une DNPM ne représentant qu'une faible proportion des décès dans chacun des groupes. Nous avons cependant observé un taux plus important de patients décédés parmi les patients avec un CEO index p16- en fin de suivi. Ainsi, malgré un pronostic carcinologique moins favorable des CEO p16-, les causes de décès restaient dans notre série proportionnellement similaires. De tels résultats ont ainsi

été observés dans le suivi prospectif sur 5 ans d'une cohorte de patients français atteints de CEO dans l'étude *Papillophar* [62]

Le délai médian de survenue des DNPM dans notre étude était de 29 mois, mais variable selon la localisation de la DNPM, variant de 18 mois pour les cancers broncho-pulmonaires à 37 mois pour les cancers digestifs (foie, estomac, colorectal). Nous n'avons pas observé de différence en fonction du statut p16, avec 69% des DNPM survenues dans les 3 premières années pour les patients atteints d'un CEO index p16- contre 57% pour p16+. Il apparaît donc que la surveillance doit être particulièrement accrue pendant cette période. Dans la littérature, le délai médian de survenue d'une DNPM est en moyenne de 5,79 ans[105,138]. La surveillance devrait donc probablement être poursuivie au-delà du délai suggéré par les recommandations françaises qui est de 5 ans [127,139].

Notre étude comporte plusieurs limites. Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective qui comporte des biais, comme ceux de rappel et de données manquantes. La médiane de suivie était de 40 mois, possiblement insuffisante pour observer les DNPM les plus tardives. Cependant, nous avons observé que la majorité des DNPM survenait au cours des trois premières années, suggérant une durée de suivi suffisante pour répondre à notre objectif. Le caractère HPV-induit du CEO index était basé sur la recherche de la surexpression de la protéine p 16 en immunohistochimie, qui n'est qu'un reflet indirect de l'implication du virus HPV. Il s'agit cependant d'une technique avec une sensibilité et une spécificité satisfaisantes, la seule réalisée en pratique courante en France, et la seule réalisable de manière rétrospective sur des échantillons conservés dans des blocs de paraffine. Les principales forces de notre étude comprennent un nombre important de sujets inclus, avec un statut p16 déterminé pour tous les patients, de manière multicentrique. Il s'agit ainsi de la plus grosse cohorte européenne sur le sujet, permettant ainsi d'apporter des données difficiles d'accès bien que capitales dans la prise en charge de ces patients.

5. Conclusion

Nous avons ainsi observé que 11% de patients atteints d'un CEO index présentaient une DNPM au cours du suivi. Ce taux était plus important en cas de statut p16- du CEO index et en cas de consommation d'alcool et / ou de tabac par le patient. Ces facteurs pronostiques influaient également sur le type de DNPM. Ces résultats nécessitent ainsi d'être validés par des études prospectives observationnelles ou comparatives des différentes modalités de suivi clinique et radiologique. A l'heure de la médecine personnalisée où l'objectif est de pouvoir adapter au mieux le traitement en fonction des caractéristiques (cliniques, biologiques, génétiques…) du patient et de la tumeur, l'objectif serait donc de pouvoir également adapter le suivi carcinologique en fonction de l'ensemble de ces données.

Conclusion générale :

Nous avons ainsi pu observer que les cancers synchrones et métachrones des CEO représentaient 6 % et 11 % respectivement des CEO, soit 15,8% de l'ensemble des patients de notre étude.

Le statut p16- était le principal facteur pronostique de DNPS et de DNPM. Dans les cancers synchrones et métachrones, les cancers des VADS étaient les plus fréquents suivis par les cancers broncho-pulmonaires puis par les cancers de l'œsophage. La prise de tabac et/ou d'alcool étaient, comme le statut p16-, des facteurs pronostiques de DNPS et de DNPM. En effet, la majorité des DNPS et des DNPM appartenaient aux spectres des cancers tabac (84% des DNPS et 69% des DNPM) et alcool-induits.

Pour les DNPS comme pour les DNPM, aucun cancer HPV-induit n'a été retrouvé, bien que des éléments de la littérature retrouvent un risque augmenté de DNPM.

La présence d'une DNPS ou DNPM n'influençait pas sur la survie globale. La présence d'une DNPS pouvait modifier l'objectif thérapeutique avec un recours à une stratégie palliative plus fréquente. Lorsque ces derniers étaient orientés vers un traitement curatif, il n'y avait pas de différence pour le choix de la stratégie thérapeutique.

La fréquence des DNPS et des DNPM souligne l'importance du bilan initial et du suivi au long cours des patients avec un CEO. Cependant, au regard des différences de fréquence et de localisation en fonction du statut p16 et de la consommation de toxiques, on pourrait ainsi envisager d'adapter le bilan complémentaire en fonction de ces paramètres. Cette hypothèse devra ainsi être au mieux validée par des études prospectives.

Bibliographie

1. Ligier K, Belot A, Launoy G, et al. Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: Incidence over 1980-2005 and projection to 2010. *Oral Oncol*. 2011;47(4):302-307. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.02.013
2. Haute Autorité de Santé - Institut National du cancer. Guide - Affection longue durée - Cancer des voies aérodigestives supérieures. *Haute Autorité Santé Guid ALD 30*. 2009;Novembre(www.has-sante.fr et sur www.e-cancer.fr).
3. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*. 2013;31(36):4550-4559. doi:10.1200/JCO.2013.50.3870
4. Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: Differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncol*. 2014;50(5):387-403. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.01.016
5. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1944-1956. doi:10.1056/NEJMoa065497
6. Gillison ML. Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(9):709-720. doi:10.1093/jnci/92.9.709
7. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294-4301. doi:10.1200/JCO.2011.36.4596
8. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(2):467-475. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0551
9. Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(12):1337-1344. doi:10.1080/00016480510043945
10. Habbous S, Chu KP, Lau H, et al. Human papillomavirus in oropharyngeal cancer in Canada: analysis of 5 comprehensive cancer centres using multiple imputation. *CMAJ*. 2017;189(32):E1030-E1040. doi:10.1503/cmaj.161379

11. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321-322.
12. Agoston ES, Robinson SJ, Mehra KK, et al. Polymerase Chain Reaction Detection of HPV in Squamous Carcinoma of the Oropharynx. *Am J Clin Pathol*. 2010;134(1):36-41. doi:10.1309/AJCP1AAWXE5JJCLZ
13. Bishop JA, Ma X-J, Wang H, et al. Detection of transcriptionally active high-risk HPV in patients with head and neck squamous cell carcinoma as visualized by a novel E6/E7 mRNA in situ hybridization method. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(12):1874-1882. doi:10.1097/PAS.0b013e318265fb2b
14. Boscolo-Rizzo P, Pawlita M, Holzinger D. From HPV-positive towards HPV-driven oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Cancer Treat Rev*. 2016;42:24-29. doi:10.1016/j.ctrv.2015.10.009
15. el-Naggar AK, Westra WH. p16 EXPRESSION AS A SURROGATE MARKER FOR HPV-RELATED OROPHARYNGEAL CARCINOMA: A GUIDE FOR INTERPRETATIVE RELEVANCE AND CONSISTENCY. *Head Neck*. 2012;36(10):1391. doi:10.1002/HED
16. Schlecht NF, Brandwein-Gensler M, Nuovo GJ, et al. A comparison of clinically utilized human papillomavirus detection methods in head and neck cancer. *Mod Pathol*. 2011;24(10):1295-1305. doi:10.1038/modpathol.2011.91
17. Jordan RC, Lingen MW, Perez-Ordonez B, et al. Validation of methods for oropharyngeal cancer HPV status determination in US cooperative group trials. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(7):945-954. doi:10.1097/PAS.0b013e318253a2d1
18. Lewis JS, Jr. p16 Immunohistochemistry as a standalone test for risk stratification in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2012;6 Suppl 1(Suppl 1):S75-82. doi:10.1007/s12105-012-0369-0
19. Licitra L, Perrone F, Bossi P, et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5630-5636. doi:10.1200/JCO.2005.04.6136
20. Perrone F, Gloghini A, Cortelazzi B. Isolating p16-positive/`HPV-negative oropharyngeal cancer : an effort worth making. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(5):774-777. doi:10.1097/PAS.0b013e3182116a45
21. Razzaghi H, Saraiya M, Thompson TD, Henley SJ, Viens L, Wilson R. Five-year relative survival for human papillomavirus-associated cancer sites. *Cancer*. 2018;124(1):203-211. doi:10.1002/cncr.30947

22. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct Risk Factor Profiles for Human Papillomavirus Type 16?Positive and Human Papillomavirus Type 16?Negative Head and Neck Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2008;100(6):407-420. doi:10.1093/jnci/djn025
23. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3235-3242. doi:10.1200/JCO.2015.61.6995
24. Stenmark MH, Shumway D, Guo C, et al. Influence of human papillomavirus on the clinical presentation of oropharyngeal carcinoma in the United States. *Laryngoscope*. 2017;127(10):2270-2278. doi:10.1002/lary.26566
25. Urban D, Corry J, Rischin D. What is the best treatment for patients with human papillomavirus-positive and -negative oropharyngeal cancer? *Cancer*. 2014;120(10):1462-1470. doi:10.1002/cncr.28595
26. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: A subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol*. 2011;22(5):1071-1077. doi:10.1093/annonc/mdr006
27. Louie KS, Mehanna H, Sasieni P. Trends in head and neck cancers in England from 1995 to 2011 and projections up to 2025. *Oral Oncol*. 2015;51(4):341-348. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.01.002
28. Evans M, Newcombe R, Fiander A, et al. Human Papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: an observational study of diagnosis, prevalence and prognosis in a UK population. *BMC Cancer*. 2013;13(1):220. doi:10.1186/1471-2407-13-220
29. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1319-1331. doi:10.1016/S1470-2045(14)70471-1
30. Fonmarty D, Cherrière S, Fleury H, et al. Study of the concordance between p16 immunohistochemistry and HPV-PCR genotyping for the viral diagnosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(3):135-139. doi:10.1016/j.anorl.2015.01.003
31. Granata R, Miceli R, Orlandi E, et al. Tumor stage, human papillomavirus and smoking status affect the survival of patients with oropharyngeal cancer: an Italian validation study. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1832-1837. doi:10.1093/annonc/mdr544
32. Donà MG, Spriano G, Pichi B, et al. Human papillomavirus infection and p16 overexpression in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a case series from 2010 to

2014. *Future Microbiol*. 2015;10(8):1283-1291. doi:10.2217/FMB.15.55

33. Morbini P, Benazzo M. Human papillomavirus and head and neck carcinomas: focus on evidence in the babel of published data. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016;36(4):249-258. doi:10.14639/0392-100X-853
34. Mena M, Taberna M, Tous S, et al. Double positivity for HPV-DNA/p16ink4a is the biomarker with strongest diagnostic accuracy and prognostic value for human papillomavirus related oropharyngeal cancer patients. *Oral Oncol*. 2018;78:137-144. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.01.010
35. Lacau St Guily J, Rousseau A, Baujat B, et al. Oropharyngeal cancer prognosis by tumour HPV status in France: The multicentric Papillophar study. *Oral Oncol*. 2017;67:29-36. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.01.012
36. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(1):24-35. doi:10.1056/NEJMoa0912217
37. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(10):733-744. doi:10.1038/nrc1190
38. Taberna M, Mena M, Pavón MA, Alemany L, Gillison ML, Mesía R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2386-2398. doi:10.1093/annonc/mdx304
39. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. *Head Neck*. 2008;30(7):898-903. doi:10.1002/hed.20796
40. Culié D. Stratégie thérapeutique des cancers de l ' oropharynx : Étude multicentrique rétrospective Avant-propos et Remerciements. 2018.
41. Rischin D, Young RJ, Fisher R, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4142-4148. doi:10.1200/JCO.2010.29.2904
42. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(4):261-269. doi:10.1093/jnci/djn011
43. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(7). doi:10.1007/s11864-017-0484-y
44. National Cancer Institute. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN

Guidelines) - Head and Neck Cancers. Version 2.2018. *www.nccn.org*.

45. Brown T, Banks M, Hughes BGM, Lin C, Kenny LM, Bauer JD. Impact of early prophylactic feeding on long term tube dependency outcomes in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2017;72:17-25. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.06.025
46. Boscolo-Rizzo P, Stellin M, Fuson R, Marchiori C, Gava A, Mosto MC Da. Long-term quality of life after treatment for locally advanced oropharyngeal carcinoma: Surgery and postoperative radiotherapy versus concurrent chemoradiation. *Oral Oncol*. 2009;45(11):953-957. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.06.005
47. Mirghani H, Amen F, Blanchard P, et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: Ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer*. 2015;136(7):1494-1503. doi:10.1002/ijc.28847
48. Theodoraki M-N, Veit JA, Hoffmann TK, Greve J. Synchronous bilateral tonsil carcinoma: case presentation and review of the literature. *Infect Agent Cancer*. 2017. doi:10.1186/s13027-017-0146-5
49. Société Française D'Oto-Rhino-Laryngologie. Bilan préthérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS. *Recomm pour la Prat Clin*. 2012:8-13. doi:10.1016/j.rmr.2010.04.010
50. Hujala K, Sipilä J, Grenman R. Panendoscopy and synchronous second primary tumors in head and neck cancer patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2005;262(1):17-20. doi:10.1007/s00405-004-0743-y
51. Haerle SK, Strobel K, Hany TF, Sidier D, Stoeckli SJ. 18F-FDG-PET/CT VERSUS PANENDOSCOPY FOR THE DETECTION OF SYNCHRONOUS SECOND PRIMARY TUMORS IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA. *Head Neck*. 2010;(Mar;32(3):319-25. doi:).
52. SLAUGHTER DP, SOUTHWICK HW, SMEJKAL W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953;6(5):963-968.
53. Dakubo GD, Jakupciak JP, Birch-Machin MA, Parr RL. Clinical implications and utility of field cancerization. *Cancer Cell Int*. 2007;7:1-12. doi:10.1186/1475-2867-7-2
54. Kadashetti V, Shivakumar K, Baad R, et al. Field cancerization in stomatognathic system. *CHRISMED J Heal Res*. 2016;3(4):247. doi:10.4103/2348-3334.190580
55. Nelem-Colturato CB, Cury PM, Pereira TM, et al. Sextuple Tumors in Head and Neck Area: Evidence of Field Cancerization. *Case Rep Pathol*. 2018;2018:1-4. doi:10.1155/2018/8428395

56. Mohan M, Jagannathan N. Oral field cancerization: an update on current concepts. *Oncol Rev*. 2014;8(1). doi:10.4081/oncol.2014.244
57. Gomperts BN, Walser TC, Spira A, Dubinett SM. Enriching the molecular definition of the airway "Field of cancerization:" Establishing new paradigms for the patient at risk for lung cancer. *Cancer Prev Res*. 2013;6(1):4-7. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-12-0470
58. Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Brakenhoff RH, Rene C. Perspectives in Cancer Research A Genetic Explanation of Slaughter ' s Concept of Field Cancerization : Evidence and. *Oncology*. 2003:1727-1730.
59. Haute Autorité de Santé - Institut National du cancer. Alcool et risque de cancers : état des lieux des données scientifiques et recommandations de santé publique. 2007;Novemvre:www.e-cancer.fr.
60. Haute Autorité de Santé - Institut National du cancer. PAPILLOMAVIRUS ET CANCER. 2018;Mai:www.e-cancer.fr.
61. Jain KS, Sikora AG, Baxi SS, Morris LGT. Synchronous cancers in patients with head and neck cancer: Risks in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Cancer*. 2013;119(10):1832-1837. doi:10.1002/cncr.27988
62. Lacau St Guily J, Rousseau A, Baujat B, et al. Oropharyngeal cancer prognosis by tumour HPV status in France: The multicentric Papillophar study. *Oral Oncol*. 2017;67:29-36. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.01.012
63. Mirghani H, Saint-Guily JL. Papillomavirus humain et cancer de l'oropharynx. doi:10.1016/S0246-0351(15)69773-2
64. Garrel R, Viotti J, Schiappa R, et al. European Journal of Surgical Oncology Impact of HPV-associated p16-expression and other clinical factors on therapeutic decision-making in patients with oropharyngeal cancer : A GETTEC multicentric study d e. 2018;44:1908-1913. doi:10.1016/j.ejso.2018.05.022
65. Warren S, Gates O. Multiple malignant tumors: a survey of literature and statistical study. *Am J Cancer*. 1932;51:1358-1414.
66. Grønhøj Larsen C, Gyldenløve M, Jensen DH, et al. Correlation between human papillomavirus and p16 overexpression in oropharyngeal tumours: a systematic review. *Br J Cancer*. 2014;110(6):1587-1594. doi:10.1038/bjc.2014.42
67. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):781-789. doi:10.1016/S1470-2045(10)70017-6

68. Morris LGT, Sikora AG, Hayes RB, Patel SG, Ganly I. Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. *Cancer Causes Control*. 2011;22(5):671-679. doi:10.1007/s10552-011-9739-2
69. León X, Quer M, Diez S, Orús C, López-Pousa A, Burgués J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 1999;21(3):204-210.
70. Sturgis EM, Miller RH. Second Primary Malignancies in the Head and Neck Cancer Patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104(12):946-954. doi:10.1177/000348949510401206
71. Saito Y, Ebihara Y, Ushiku T, et al. Negative human papillomavirus status and excessive alcohol consumption are significant risk factors for second primary malignancies in japanese patients with oropharyngeal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(6):564-569. doi:10.1093/jjco/hyu042
72. Badoual C, Pavie J, Ménard M, et al. Consultation multidisciplinaire pour les patients atteints d'une pathologie tumorale (carcinome infiltrant ou lésion précancéreuse) liée à HPV : la consultation multidisciplinaire papillomavirus Multidisciplinary consultation for patients with HPV-related. *Cancer/Radiothérapie*. 2018;22:487-491. doi:10.1016/j.canrad.2018.07.137
73. Saber CN, Grønhøj C, Jensen DH, et al. Synchronous, bilateral tonsillar carcinomas: Patient characteristics and human papillomavirus genotypes. *Oral Oncol*. 2017;74:105-110. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.09.019
74. Nakahara S, Yasui T, Takenaka Y, et al. Synchronous bilateral tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. 2014. doi:10.1016/j.anl.2013.05.006
75. Shimizu F, Okami K, Ebisumoto K, et al. Synchronous HPV-Related Cancer of Bilateral Tonsils Detected Using Transoral Endoscopic Examination with Narrow-Band Imaging. 2017. doi:10.1155/2017/9647010
76. Roeser MM, Alon EE, Olsen KD, Moore EJ, Manduch M, Schembri Wismayer DJ. Synchronous bilateral tonsil squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2010;120(SUPPL. 4):2010. doi:10.1002/lary.21645
77. Joseph AW, Ogawa T, Bishop JA, et al. Molecular etiology of second primary tumors in contralateral tonsils of human papillomavirus-associated index tonsillar carcinomas. *Oral Oncol*. 2013;49(3):244-248. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.09.009
78. McGovern SL, Williams MD, Weber RS, et al. Three synchronous HPV-associated squamous cell carcinomas of Waldeyer's ring: case report and comparison with Slaughter's model of field cancerization. Rosenthal EL, ed. *Head Neck*.

2010;32(8):1118-1124. doi:10.1002/hed.21171

79. Hampl M, Wentzensen N, Vinokurova S, et al. Comprehensive analysis of 130 multicentric intraepithelial female lower genital tract lesions by HPV typing and p16 expression profile. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007;133(4):235-245. doi:10.1007/s00432-006-0162-0
80. Hong AM, Martin A, Chatfield M, et al. Human papillomavirus, smoking status and outcomes in tonsillar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2013;132(12):2748-2754. doi:10.1002/ijc.27956
81. Kompelli AR, Morgan P, Li H, Harris W, Day TA, Neskey DM. Prognostic Impact of High-Risk Pathologic Features in HPV-Related Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma and Tobacco Use. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2019;160(5):855-861. doi:10.1177/0194599818818446
82. Prabhu PR, Jayalekshmi D, Pillai MR. Lung Cancer and Human Papilloma Viruses (HPVs): Examining the Molecular Evidence. *J Oncol*. 2012;2012:1-10. doi:10.1155/2012/750270
83. Xu CC, Biron VL, Puttagunta L, Seikaly H. HPV Status and second primary tumours in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *J Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2013;42(MAY):1. doi:10.1186/1916-0216-42-36
84. Malard O, Abgral R. Recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie. *THESAURUS*. 2018;version 09:21-59.
85. Kondo N, Tsukuda M, Nishimura G. Diagnostic sensitivity of 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detecting synchronous multiple primary cancers in head and neck cancer patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269(5):1503-1507. doi:10.1007/s00405-011-1784-7
86. Gilbert J, Gillison ML, Haddad RI, et al. NCCN Guidelines Version 2.2016 Panel Members Head and Neck Cancers. 2016.
87. de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for Distant Metastases in Patients With Head and Neck Cancer. *Laryngoscope*. 2000;110(3):397-401. doi:10.1097/00005537-200003000-00012
88. Loh KS, Brown DH, Baker JT, Gilbert RW, Gullane PJ, Irish JC. A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. *Head Neck*. 2005;27(11):990-994. doi:10.1002/hed.20261
89. Hori K, Okada H, Kawahara Y, et al. Lugol-Voiding Lesions Are an Important Risk Factor for a Second Primary Squamous Cell Carcinoma in Patients With Esosphageal

Cancer or Head and Neck Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):858-866. doi:10.1038/ajg.2010.489

90. Pasha MA, Marcus C, Fakhry C, Kang H, Kiess AP, Subramaniam RM. FDG PET/CT for Management and Assessing Outcomes of Squamous Cell Cancer of the Oral Cavity. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(2):W150-61. doi:10.2214/AJR.14.13830
91. Mirghani H, Blanchard P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand? *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017;8:4-11. doi:10.1016/j.ctro.2017.10.005
92. Rodriguez-Bruno K, Ali MJ, Wang SJ. Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2011;33(7):949-953. doi:10.1002/hed.21561
93. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *Oncologist*. 2010;15(9):994-1001. doi:10.1634/theoncologist.2009-0289
94. Bluethmann SM, Mariotto AB, Rowland JH. Anticipating the "Silver Tsunami": Prevalence Trajectories and Comorbidity Burden among Older Cancer Survivors in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(7):1029-1036. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0133
95. Viens LJ, Henley SJ, Watson M, et al. Human Papillomavirus–Associated Cancers — United States, 2008–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(26):661-666. doi:10.15585/mmwr.mm6526a1
96. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2006;7(2):149-156. doi:10.1016/S1470-2045(06)70577-0
97. Heroiu Cataloiu A-D, Danciu CE, Popescu CR. Multiple cancers of the head and neck. *Maedica (Buchar)*. 2013;8(1):80-85. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24023604. Accessed August 8, 2019.
98. Henderson S, Chakravarthy A, Su X, Boshoff C, Fenton TR. APOBEC-Mediated Cytosine Deamination Links PIK3CA Helical Domain Mutations to Human Papillomavirus-Driven Tumor Development. *Cell Rep*. 2014;7(6):1833-1841. doi:10.1016/j.celrep.2014.05.012
99. Baumeister P, Märte M, Reiter M, Welz C, Schwenk-Zieger S, Harréus U. EGFR and P-GP expression in oropharyngeal mucosa in relation to smoking. *Anticancer Res*. 2012;32(5):1639-1648. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22593442. Accessed September 1, 2019.

100. Sartor MA, Dolinoy DC, Jones TR, et al. Genome-wide methylation and expression differences in HPV(+) and HPV(-) squamous cell carcinoma cell lines are consistent with divergent mechanisms of carcinogenesis. *Epigenetics*. 2011;6(6):777-787. doi:10.4161/epi.6.6.16216

101. Hammerman PS, Hayes DN, Grandis JR. Therapeutic Insights from Genomic Studies of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Cancer Discov*. 2015;5(3):239-244. doi:10.1158/2159-8290.CD-14-1205

102. Saito Y, Ebihara Y, Ushiku T, et al. Negative Human Papillomavirus Status and Excessive Alcohol Consumption are Significant Risk Factors for Second Primary Malignancies in Japanese Patients with Oropharyngeal Carcinoma†. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(6):564-569. doi:10.1093/jjco/hyu042

103. Adjei Boakye E, Buchanan P, Hinyard L, Osazuwa-Peters N, Schootman M, Piccirillo JF. Incidence and Risk of Second Primary Malignant Neoplasm After a First Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2018;144(8):727. doi:10.1001/jamaoto.2018.0993

104. Haremza C, Baert M, Pascual C, Biet-Hornstein A, Page C. Head and neck squamous cell carcinoma and metachronous second primaries. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. June 2019. doi:10.1016/j.anorl.2019.05.006

105. Tiwana MS, Hay J, Wu J, Wong F, Cheung W, Olson RA. Incidence of second metachronous head and neck cancers: population-based outcomes over 25 years. *Laryngoscope*. 2014;124(10):2287-2291. doi:10.1002/lary.24719

106. Morris LGT, Sikora AG, Patel SG, Hayes RB, Ganly I. Second primary cancers after an index head and neck cancer: Subsite-specific trends in the era of human papillomavirus - Associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):739-746. doi:10.1200/JCO.2010.31.8311

107. Tabuchi T, Ito Y, Ioka A, Miyashiro I, Tsukuma H. Incidence of metachronous second primary cancers in Osaka, Japan: Update of analyses using population-based cancer registry data. *Cancer Sci*. 2012;103(6):1111-1120. doi:10.1111/j.1349-7006.2012.02254.x

108. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953;6(5):963-968. doi:10.1002/1097-0142(195309)6:5<963::AID-CNCR2820060515>3.0.CO;2-Q

109. Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic

explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003;63(8):1727-1730. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12702551. Accessed August 24, 2019.

110. Califano J, van der Riet P, Westra W, et al. *Genetic Progression Model for Head and Neck Cancer: Implications for Field Cancerization1*. Johns Hopkins Hospital; 1996. https://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/56/11/2488.full.pdf. Accessed August 20, 2019.
111. Kato M, Ishihara R, Hamada K, et al. Endoscopic surveillance of head and neck cancer in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Endosc Int Open*. 2016;04(07):E752-E755. doi:10.1055/s-0042-106720
112. Dulguerov N, Dulguerov P. [The indication of panendoscopy in the search for synchronous and metachronous head and neck cancer]. *Rev Med Suisse*. 2013;9(400):1770, 1772-1774. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24187750. Accessed September 8, 2019.
113. Leon ME, Lugo A, Boffetta P, et al. Smokeless tobacco use in Sweden and other 17 European countries. *Eur J Public Health*. 2016;26(5):817-821. doi:10.1093/eurpub/ckw032
114. Kulik MC, Glantz SA. The smoking population in the USA and EU is softening not hardening. *Tob Control*. 2016;25(4):470-475. doi:10.1136/tobaccocontrol-2015-052329
115. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2014;50(5):380-386. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.12.019
116. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus--associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol*. 2006;24(5):736-747. doi:10.1200/JCO.2004.00.3335
117. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Head Neck*. 2014;36(10):1391. doi:10.1002/HED
118. Ritoe SC, Krabbe PFM, Jansen MMG, et al. Screening for second primary lung cancer after treatment of laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2002;112(11):2002-2008. doi:10.1097/00005537-200211000-00017
119. Frost JK, Ball WC, Levin ML, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev*

Respir Dis. 1984;130(4):549-554. doi:10.1164/arrd.1984.130.4.549

120. Syrjänen KJ. Condylomatous Changes in Neoplastic Bronchial Epithelium. *Respiration*. 1979;38(5):299-304. doi:10.1159/000194095
121. Zhai K, Ding J, Shi H-Z. HPV and lung cancer risk: A meta-analysis. *J Clin Virol*. 2015;63:84-90. doi:10.1016/j.jcv.2014.09.014
122. Tsyganov MM, Pevzner AM, Ibragimova MK, Deryusheva I V., Litviakov N V. Human papillomavirus and lung cancer: an overview and a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(8):1919-1937. doi:10.1007/s00432-019-02960-w
123. Ichinose J, Shinozaki-Ushiku A, Takai D, Fukayama M, Nakajima J. Differential diagnosis between primary lung squamous cell carcinoma and pulmonary metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(4):403-410. doi:10.1586/14737140.2016.1147352
124. VanKoevering KK, Marchiano E, Walline HM, et al. An Algorithm to Evaluate Suspected Lung Metastases in Patients with HPV-Associated Oropharyngeal Cancer. *Otolaryngol Neck Surg*. 2018;158(1):118-121. doi:10.1177/0194599817733677
125. Schache AG, Liloglou T, Risk JM, et al. Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: sensitivity, specificity, and prognostic discrimination. *Clin Cancer Res*. 2011;17(19):6262-6271. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0388
126. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354(9173):99-105. doi:10.1016/S0140-6736(99)06093-6
127. BARRY Béatrix P, de RAUCOURT Dominique P, Pr COULOIGNER Vincent C, et al. *Participants Promoteur: La Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de La Face et Du Cou COMITE D'ORGANISATION GROUPE DE RELECTURE Organisation : Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de La Face et Du Cou*. https://www.orlfrance.org/wp-content/uploads/2017/06/reco_suivi_post_therapeutique_carcinomes_epidermoides_adulte_2015.pdf. Accessed August 22, 2019.
128. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 1152. ; 2019:9-29. doi:10.1007/978-3-030-20301-6_2
129. Bugter O, van Iwaarden DLP, Dronkers EAC, et al. Survival of patients with head and neck cancer with metachronous multiple primary tumors is surprisingly favorable. *Head Neck*. 2019;41(6):1648-1655. doi:10.1002/hed.25595

130. Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992;101(2 Pt 1):105-112. doi:10.1177/000348949210100201
131. Su Y-Y, Chen W-C, Chuang H-C, et al. Effect of routine esophageal screening in patients with head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(4):350-354. doi:10.1001/jamaoto.2013.46
132. Martel M, Alemany L, Taberna M, et al. The role of HPV on the risk of second primary neoplasia in patients with oropharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*. 2017;64:37-43. doi:10.1016/j.oraloncology.2016.11.011
133. Suk R, Mahale P, Sonawane K, et al. Trends in Risks for Second Primary Cancers Associated With Index Human Papillomavirus–Associated Cancers. *JAMA Netw Open*. 2018;1(5):e181999. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.1999
134. Amirian ES, Fickey PA, Scheurer ME, Chiao EY. Anal Cancer Incidence and Survival: Comparing the Greater San-Francisco Bay Area to Other SEER Cancer Registries. Savas S, ed. *PLoS One*. 2013;8(3):e58919. doi:10.1371/journal.pone.0058919
135. Patrucco MS, Aramendi M V. Prognostic impact of second primary tumors in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(7):1871-1877. doi:10.1007/s00405-015-3699-1
136. Jung Y-S, Lim J, Jung K-W, Ryu J, Won Y-J. Metachronous Second Primary Malignancies after Head and Neck Cancer in a Korean Cohort (1993-2010). Chang JS, ed. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134160. doi:10.1371/journal.pone.0134160
137. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1995;75(6):1343-1353. doi:10.1002/1097-0142(19950315)75:6<1343::aid-cncr2820750617>3.0.co;2-t
138. Rennemo E, Zätterström U, Boysen M. In response to *Impact of Second Primary Tumors on Survival in Head and Neck Cancer: An Analysis of 2,063 Cases* (Laryngoscope 2008;118:1350-1356, 2008). *Laryngoscope*. 2009;119(7):1447-1447. doi:10.1002/lary.20189
139. Manikantan K, Dwivedi RC, Sayed SI, Pathak K, Kazi R. Current concepts of surveillance and its significance in head and neck cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011;93(8):576-582. doi:10.1308/003588411X604794

Liste des abréviations

ADN: Acide désoxyribonucléique
AJCC: American Joint Committee on Cancer
AM: Analyse multivariée
ARN: Acide ribonucléique
ASA: American society of anesthesiologist
AU : Analyse univariée
BDL : Base de langue
CB : Cavité buccale
CEO: Carcinome épidermoïde de l'oropharynx
CT : Chimiothérapie
DNPM: Deuxième Néoplasie Primitive Métachrone
DNPS : Deuxième Néoplasie Primitive Synchrone
ET : Ecart-type
GETTEC : Groupe d'Étude des Tumeurs de la Tête Et du Cou
HPL : Hypopharynx ou larynx
HPV : Human Papilloma Virus
IARC : International Agency for Research on Cancer
IHC : Immunohistochimie
KFI : Kaplan Feinstein Index
PA : Paquets-années
PCR : Polymerase chain reaction
PPL : Paroi pharyngé latérale
PPP : Paroi pharyngé postérieure
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RT-PCR : Reverse transcriptase polymerase chain reaction
SFORL : Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie
SAG : Sillon amygdalo-glosse
TDM : Tomodensitométrie
TEP-TDM : Tomodensitométrie avec tomographie par émission de positrons
UICC: Union International Contre le Cancer
VADS : Voie Aéro Digestives Supérieures
VL : Voile

Annexes

Annexe 1 : Score TNM de la 7 et 8ème classification UICC-AJCC

7ème édition :

T1	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension
T2	Tumor > 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor > 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of the epiglottis
T4a	Moderately advanced local disease • Tumor invades the larynx, deep/extrinsic muscle of the tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible
T4b	Very advanced local disease • Tumor invades lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, or skull base or encases the carotid artery

N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node ≤ 3 cm in greatest dimension
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node > 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension; or in multiple ipsilateral lymph nodes, none > 6 cm in greatest dimension; or in bilateral or contralateral lymph nodes, none > 6 cm in greatest dimension
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node > 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none > 6 cm in greatest dimension
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none > 6 cm in greatest dimension
N3	Metastasis in a lymph node > 6 cm in greatest dimension

8ème édition :

TABLE 1. Clinical and Pathologic T Category for Human Papillomavirus-Associated (p16-Positive) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual[a]

T CATEGORY	T CRITERIA
T0	No primary identified
T1	Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension
T2	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis
T4	Moderately advanced local disease; tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible or beyond[b]

[a]Table 1 is used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer Science and Business Media LLC (springer.com) (Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017, with permission[2]). [b]Mucosal extension to lingual surface of epiglottis from primary tumors of the base of the tongue and vallecula does not constitute invasion of the larynx.

TABLE 2. Clinical and Pathologic T Category for Non-Human Papillomavirus-Associated (p16-Negative) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual[a]

T CATEGORY	T CRITERIA
Tx	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension
T2	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis
T4	Moderately advanced or very advanced local disease
T4a	Moderately advanced local disease; tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible[b]
T4b	Very advanced local disease; tumor invades lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, or skull base or encases carotid artery

[a]Table 2 is used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer Science and Business Media LLC (springer.com) (Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017, with permission[2]). [b]Mucosal extension to lingual surface of epiglottis from primary tumors of the base of the tongue and vallecula does not constitute invasion of the larynx.

TABLE 3. Clinical N Category Human Papillomavirus-Associated (p16-Positive) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual[a]

N CATEGORY	N CRITERIA
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	One or more ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm
N2	Contralateral or bilateral lymph nodes, none larger than 6 cm
N3	Lymph node(s) larger than 6 cm

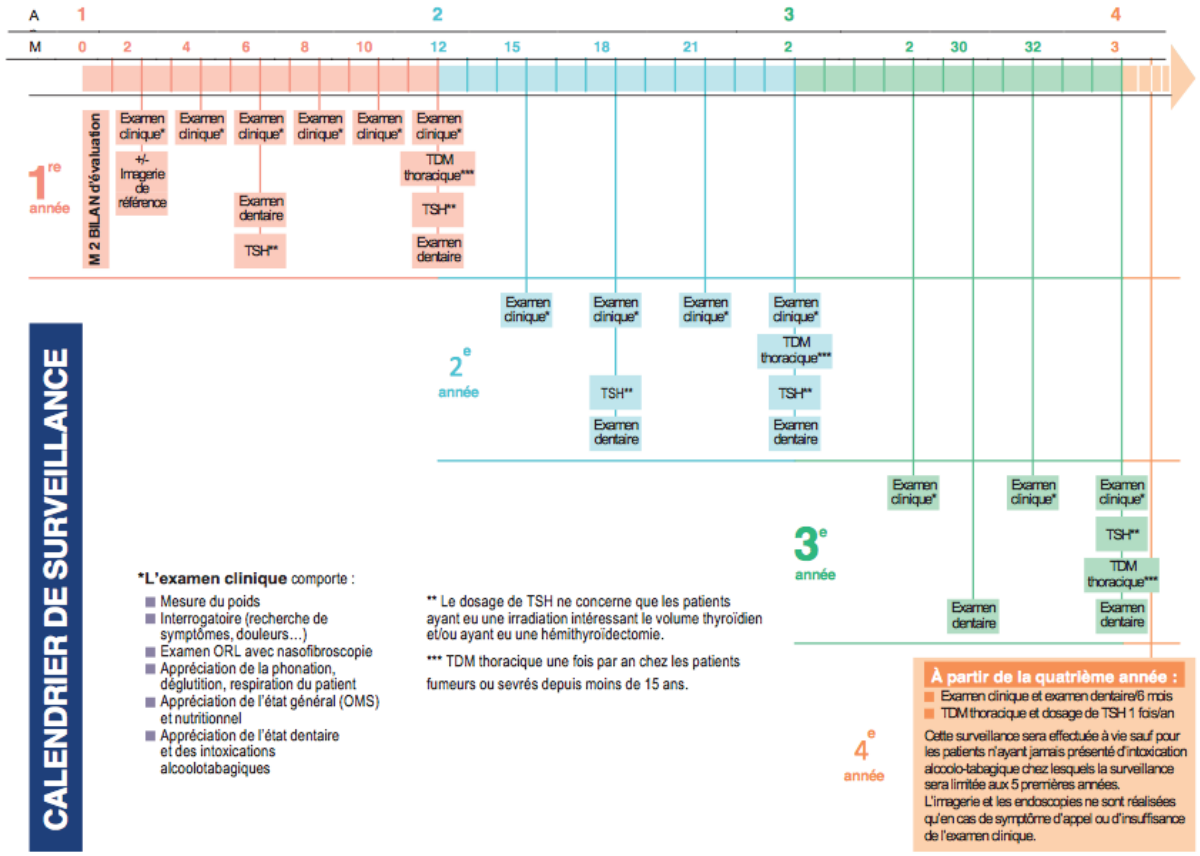
[a]Table 3 is used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer Science and Business Media LLC (springer.com) (Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017, with permission[2]).

TABLE 4. Clinical N Category for Non-Human Papillomavirus-Associated (p16-Negative) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual[a]

N CATEGORY	N CRITERIA
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE-negative
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastasis in any lymph node(s) and clinically overt ENE-positive
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N3b	Metastasis in any node(s) and clinically overt ENE-positive

Abbreviations: ENE, extranodal extension. [a]Table 4 is used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer Science and Business Media LLC (springer.com) (Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017, with permission[2]).

Annexe 2 : Calendrier de surveillance des cancers des VADS selon la SFORL :



Annexe 3 : Score ASA

ASA I	Bonne santé, bon état général
ASA II	Une maladie, traitée et bien compensée (par exemple HTA)
ASA III	Atteinte sévère d'un système, qui limite l'activité (par exemple COPD sévère)
ASA IV	Affection invalidante, mettant en danger la vie du patient (par exemple insuffisance cardiaque décompensée)
ASA V	Patient moribond, qui ne survivrait pas plus de 24 h à sa maladie (par exemple anévrisme rompu de l'aorte)

Tableau 2. Echelle de risque, score ASA : *American Society of Anesthesiologists*.[23]

Annexe 4 : Score KFI

Scoring rules for Kaplan–Feinstein scale

Cogent co-morbid ailment	Grade 3	Grade 2	Grade 1
Hypertension	Severe or malignant; papilloedema; encephalopathy; or diastolic pressure 130 mmHg or higher	Diastolic pressure 115–129 mmHg; or at any level below 130, with secondary cardiovascular or symptomatic effects such as headaches, vertigo, epistaxis	Diastolic pressure 90–114 mmHg, without secondary effects or symptoms
Cardiac	Within past 6 months: congestive heart failure, myocardial infarction, significant arrhythmias, or hospitalisation required for angina pectoris or angina-like chest pain	Congestive heart failure more than 6 months ago; or angina pectoris not requiring hospitalisation	Myocardial infarction more than 6 months ago; ECG evidence of coronary disease; or atrial fibrillation
Cerebral or psychic	Recent stroke, comatose state or suicidal state	Old stroke, with residua; recent transient ischaemic attacks; or recent episode of status epilepticus	Old stroke without residua; past transient ischaemic attacks; or frequent epileptic seizures
Respiratory	Marked pulmonary insufficiency (i.e. cyanosis, CO_2 narcosis); or recurrent status asthmaticus	Moderate pulmonary insufficiency (i.e. dyspnoea on slight exertion); recurrent asthmatic attacks with chronic obstructive pulmonary disease	Mild pulmonary insufficiency; recent active tuberculosis; chronic lung disease manifested only on X-rays or function tests; or recurrent asthmatic attacks without underlying lung disease
Renal	Uraemia; renal decompensation with secondary anaemia, oedema, hypertension	Azotemia, manifested by elevated BUN (>25 mg/dl) and/or creatinine (>3.0 mg/dl) without secondary effects; nephrotic syndrome; recurrent renal infections; hydronephrosis	Proteinuria (tests of 3+ or 4+ on two or more urinalyses, or excretion of >1 g on 24 h urine collection); recurrent lower urinary tract infections or renal stones
Hepatic	Hepatic failure (ascites, icterus, encephalopathy); or oesophageal varices	Compensated hepatic failure (cutaneous spiders, palmar erythema, hepatomegaly or other clinical evidence of chronic liver disease)	Chronic liver disease manifested on biopsy or by persistently elevated BSP (>15% retention) or bilirubin (>3 mg/dl)
Gastro-intestinal	Recent major bleeding controlled by 6 or more units of blood transfusion	Moderate bleeding, requiring transfusion but less than 6 units of blood; recent acute pancreatitis; or chronic malabsorption syndrome	Slight bleeding, not requiring transfusion; episodes of symptomatic cholelithiasis; chronic pancreatitis; or peptic ulcer
Peripheral vascular	–	Recent amputation or gangrene of extremity	Old amputation; intermittent claudication
Malignancy	Uncontrolled	Controlled (i.e. successful previous resection or other therapy); Kaposi's sarcoma	–
Locomotor impairment (regardless of cause)	Bed-to-chair existence	Moderately impaired (confined to home, nursing home, or convalescent setting)	Slightly impaired (some limitation of activity)
Alcoholism	Severely decompensated (i.e. more than one episode of delirium tremens or alcoholic seizures)	Moderately decompensated (i.e. single episode of delirium tremens or seizures); recurrent hospitalisation for alcohol-associated ailments such as gastritis or pancreatitis; nutritionally caused cachexia or anaemia; or significant behaviour problems	Mildly decompensated (i.e. "Drinking problem"); may have had hospitalisations for acute intoxication but no documented alcohol-associated ailments
Miscellaneous	Uncontrolled systemic "collagen disease" (e.g. lupus erythematosus)	Controlled systemic "collagen disease"	Recurrent epistaxis requiring transfusion; chronic active infection not specified elsewhere

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

Scoring rules

The total score ranks from 0 to 3.
If several ailments are present, the ailment with the highest rank defines the score.
Exception: if two or more grade 2 ailments are present, the total score is 3.

Serment d’Hippocrate

Le serment d'Hippocrate

Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j’y manque.

Résumé

Introduction :

Objectifs : décrire l'incidence et la répartition des deuxièmes néoplasies primitives synchrones (DNPS) et métachrones (DNPM) dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx (CEO), en fonction du statut HPV et des autres facteurs carcinogènes, et d'évaluer l'impact des DNPS et des DNPM sur la survie.

Matériel et méthodes :

Etude rétrospective multicentrique portant sur les patients atteints d'un CEO entre 2009 et 2014. Analyses uni et multivariées des facteurs influençant la survenue de DNPS et de DNPM, impact des DNPS et des DNPM sur la survie globale.

Résultats :

Le délai médian de surveillance était de 40 mois. Nous avons retrouvé 6% de DNPS et 11% de DNPM. Les cancers des VADS étaient les DNPS et DNPM les plus fréquents (67% et 35%) suivis par les cancers broncho pulmonaires puis les cancers de l'œsophage. La consommation de toxiques (tabac et/ou alcool) et le statut p16- étaient des facteurs pronostiques de DNPS et de DNPM. Les cancers tabac induits représentaient 84% des DNPS et 69% des DNPM. Aucunes DNPS ni DNPM HPV-induites n'ont été retrouvées. Les DNPS et les DNPM n'influençaient pas la survie globale.

Conclusion :

Nous avons retrouvé 6% de DNPS et 11% de DNPM. Ce taux était plus important en cas de statut p16- ou de consommation de tabac et/ou d'alcool. Ces facteurs pronostiques influençaient également sur le type de DNPS et de DNPM. Les DNPS et les DNPM n'influençaient pas la survie globale.