



**UNIVERSITÉ DE LILLE**  
UFR3S-MÉDECINE  
Année : 2025

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**ANALYSE COMPARATIVE DE LA SURVIE SANS RECIDIVE DES CARCINOMES  
EPIDERMOÏDES OROPHARYNGES AVEC ATTEINTE GANGLIONNAIRE TRAITES PAR  
RADIOCHIMIOThERAPIE OU PAR TRAITEMENT DISSOCIE**

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2025 à 16 heures  
au *Pôle Formation*  
par **Juliette PERROIS**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur François MOUAWAD**

**Monsieur le Docteur Xavier LIEM**

**Madame le Docteur Samia BOUHIR**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Martin MORISSE**

**Travail du Service du SEED**

---

## AVERTISSEMENT

*L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.*



## LISTE DES ABREVIATIONS

AJCC : American Joint Committee on Cancer

CE : Carcinome Epidermoïde

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CTV : Clinical Target Volume

EBV : Epstein-Barr Virus

EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor

GTV : Gross Tumor Volume

HPV : Human PapillomaVirus

IHC : ImmunoHistoChimie

ISH : In Situ Hybridation

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IMRT : Intensity Modulated Radiotherapy

MALT : Mucosa Associated Lymphoïde Tissue

PCR : Polymerase Chain Reaction

PTV : Planning Target Volume

TDM : Tomodensitométrie

TEP-TDM au FDG : Tomographie par Emissions de Positrons au [18F] fluorodéoxyglucose

TNM : Tumoral Node Metastasis

UICC : Union for International Cancer Control

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RT PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SCM : Sterno-Cléido-Mastoidien

SFORL : Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie

SG : Survie Globale

SIB : Simultaneous Integrated Boost

SSR : Survie Sans Récidive

VADS : Voies Aéro-Digestives Supérieures

## TABLE DES MATIERES

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
1.1	EPIDEMIOLOGIE .....	1
1.2	ANATOMIE .....	3
1.3	CANCERS DE L'OROPHARYNX .....	9
1.4	MODALITES DE TRAITEMENT .....	18
1.5	SURVEILLANCE CARCINOLOGIQUE ET DES SEQUELLES .....	25
1.6	RATIONNEL DE L'ETUDE .....	27
<b>2</b>	<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>30</b>
2.1	DESCRIPTIF DE L'ETUDE ET DE LA POPULATION.....	30
2.2	CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : LA SURVIE SANS RECIDIVE (SSR) A 2 ANS .....	33
2.3	CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES .....	34
2.4	ANALYSE STATISTIQUE .....	35
2.5	CADRE REGLEMENTAIRE .....	36
<b>3</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>37</b>
3.1	DESIGN DE L'ETUDE : FIGURE 16.....	37
3.2	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION .....	38
3.3	ANALYSE DE LA SURVIE SANS RECIDIVE A 2 ANS.....	40
3.4	ANALYSE DE LA SURVIE GLOBALE .....	42
3.5	MODALITES DE RECIDIVE.....	43
3.6	DELAI ENTRE LA RCP ET LA FIN DE LA RADIOTHERAPIE .....	44
3.7	CONCORDANCE RADIO-HISTOLOGIQUE DES EVIDEMENTS GANGLIONNAIRES DE RATTRAPAGE .....	44
<b>4</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>46</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>ANNEXE.....</b>	<b>58</b>
<b>8</b>	<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>63</b>
8.1	FIGURES.....	63
8.2	TABLEAUX.....	64

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 EPIDEMIOLOGIE

Chaque année en France, environ 16 000 nouveaux patients sont diagnostiqués d'un cancer des voies aérodigestives supérieures, dont 1 800 dans la région des Hauts de France qui est particulièrement touchée (1,2).

Les cancers de l'oropharynx représentent 25 à 30 % de ces cancers. Le nombre de nouveaux cas par an en France en 2018 est estimé à 4 993 dont 76 % chez l'homme (2,3). L'âge médian au diagnostic est de 61 ans chez l'homme comme chez la femme (2).

Entre 1990 et 2018, le taux d'incidence du cancer de l'oropharynx diminue dans la population masculine (-1,9%/an) alors qu'il augmente dans la population féminine (+2,9%/an), attribuable probablement à une augmentation de l'intoxication tabagique dans cette population et de l'implication croissante du virus HPV (2) (Figure 1).

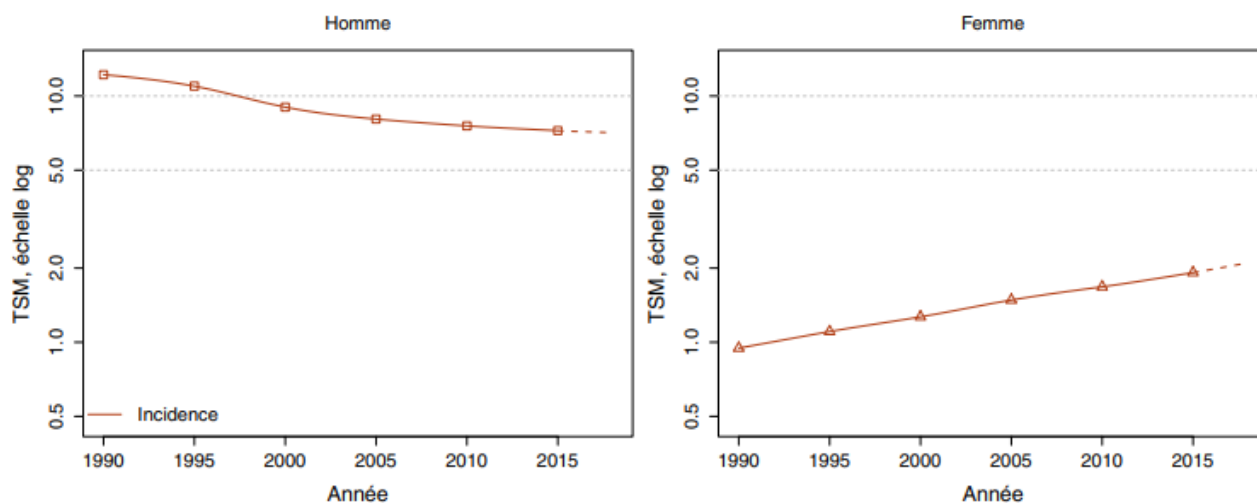


FIGURE 1 : TAUX D'INCIDENCE EN FRANCE (TAUX STANDARDISES MONDE) DES CANCERS OROPHARYNGES SELON L'ANNEE :

*Issue des registres des cancers du réseau FRANCIM : Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.*

La mortalité diminue dans les deux sexes (-3,5%/an chez l'homme ; - 4%/an chez la femme).

La survie nette standardisée à 5 ans des cancers de l'oropharynx est de 44% (41% chez

les hommes et 53% chez les femmes) pour les cas diagnostiqués en France entre 2010 et 2015. Celle-ci s'est améliorée entre 1990 et 2018 à 1, 5 et 10 ans (3) (Figure 2).

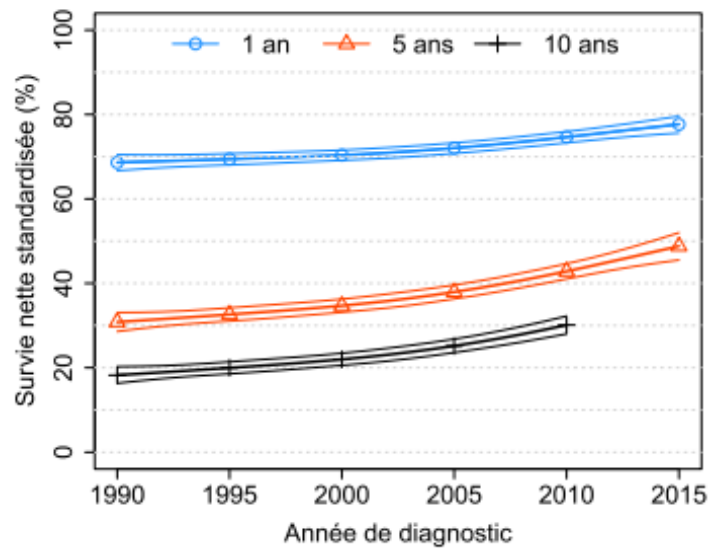


FIGURE 2 : TENDANCES DE LA SURVIE NETTE STANDARDISEE DES CANCERS DE L'OROPHARYNX A 1, 5 ET 10 ANS SELON L'ANNEE DE DIAGNOSTIC ET IC95%

Issue des registres des cancers du réseau FRANCIM - Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018.

## 1.2 ANATOMIE

### 1.2.1 OROPHARYNX

Le pharynx est une structure musculomembraneuse au carrefour des voies aériennes et digestives permettant une triple fonction de respiration, de déglutition et de phonation.

Il s'étend de la base du crâne jusqu'à hauteur du cricoïde en regard du bord inférieur de C6 et est divisé en trois étages : Le nasopharynx ou rhinopharynx, l'oropharynx étendu du voile du palais jusqu'à l'os hyoïde (C3), et l'hypopharynx (4) (Figure 3).

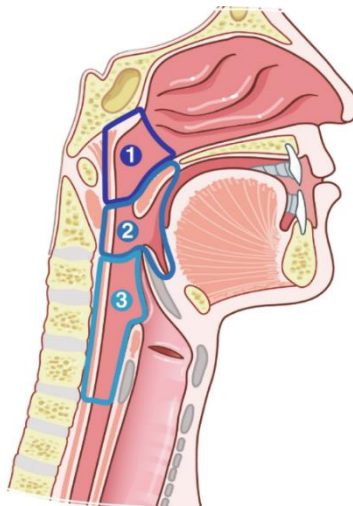


FIGURE 3 : LE PHARYNX ET SES TROIS ETAGES :  
1. Nasopharynx ; 2. Oropharynx ; 3 : Hypopharynx.  
*Issue du collège français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale.*

L'oropharynx est divisé en quatre sous-régions utilisées en oncologie afin de décrire la localisation tumorale (Figure 4) :

- La paroi pharyngée postérieure, en rapport avec l'espace rétropharyngé puis l'espace prévertébral.
- La paroi antérieure contenant la base de langue, la vallécule et la face linguale de l'épiglotte.

- Les parois latérales formées par les loges tonsillaires (muscle palatoglosse en avant et palatopharyngien en arrière entourant la tonsille palatine) et les sillons amygdaloglosses.
- La paroi supérieure mobile formée par la face inférieure du voile du palais et l'uvule.

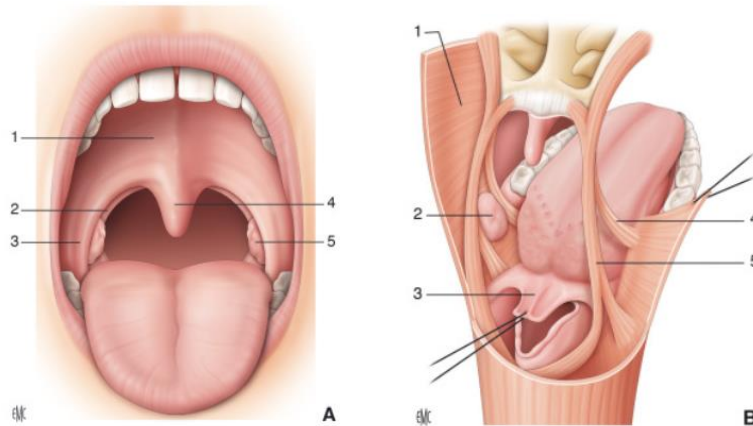


FIGURE 4 : PHARYNX :

A. VUE ANTERIEURE. 1 : Palais dur ; 2 : Arc palatopharyngien ; 3 : Arc palatoglosse ; 4 : Uvule ; 5 : Tonsille palatine.

B. VUE POSTERIEURE DE 3/4. 1 : Muscles constricteurs du pharynx (supérieur et moyen) ; 2 : Tonsille palatine ; 3 : Epiglotte ; 4 : Muscle palatoglosse ; 5 : Muscle palatopharyngien

Issue de l'article Cancer de l'oropharynx – EMC.

L'espace pharyngé est constitué de cinq couches successives (5) (Figure 5) :

- **La muqueuse** constituée d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé reposant sur une membrane basale discontinue.
- **La sous muqueuse** contenant des glandes salivaires accessoires, les organes lymphoïdes du MALT (tonsilles pharyngiennes, palatines et linguales formant ensemble l'anneau lymphoïde pharyngé de Waldeyer). Dans certaines régions, l'épithélium et les cellules lymphatiques sont intriquées et forment le *lymphoépithélium*, où la membrane basale est peu discernable ce qui rend notamment difficile la distinction entre carcinomes in situ ou invasif en anatomopathologie (6).

- **Le fascia pharyngobasilaire**, qui délimite la structure interne muqueuse du pharynx et sa structure externe musculomembraneuse, zone de résistance à l'extension des tumeurs oropharyngées.
- **La musculature pharyngée** constituée des muscles constricteurs du pharynx (supérieur et moyen), externes et circulaires, se terminant en arrière par le raphé médian ; et les muscles élévateurs stylopharyngiens et palatopharyngiens.
- **Le fascia buccopharyngien** formant un plan de glissement sur l'aponévrose prévertébrale, nécessaire à la mobilité du pharynx lors de la déglutition notamment.

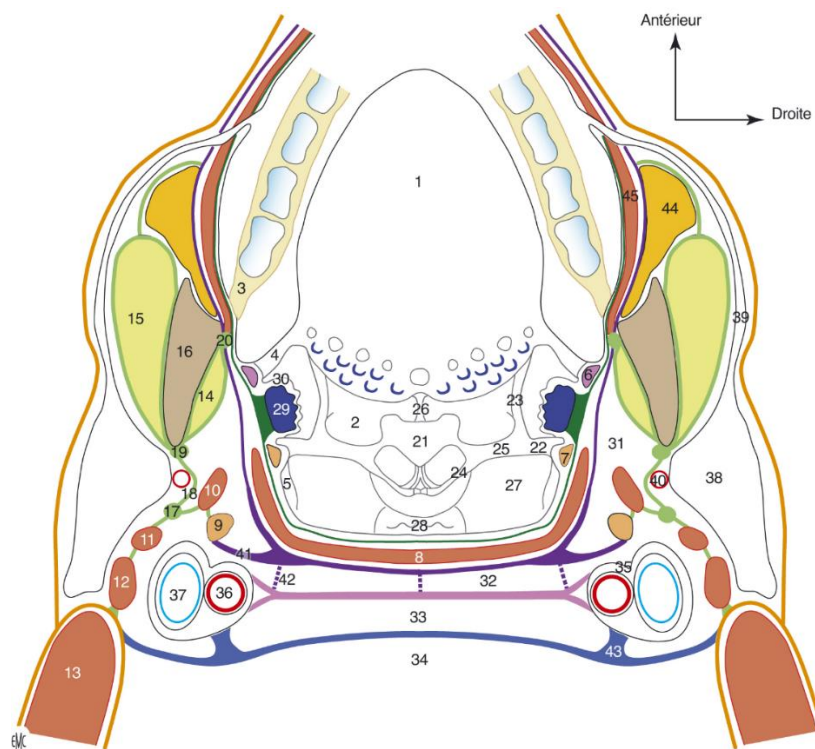


FIGURE 5 : SCHEMA DE L'OROPHARYNX EN COUPE TRANSVERSALE :

1. Langue ; 2. Vallécule ; 3. Trigone rétomolaire ; 4. Arc palatoglosse ; 5. Arc palatopharyngien ; 6. Muscle palatoglosse ; 7. Muscle palatopharyngien ; 8. Muscle constricteur supérieur du pharynx ; 9. Muscle stylopharyngien ; 10. Muscle styloglosse ; 11. Muscle stylohyoïdien ; 12. Muscle digastrique (ventre postérieur) ; 13. Muscle sterno-cléido-mastoïdien ; 14. Muscle ptérygoïdien médial ; 15. Muscle masséter ; 16. Mandibule ; 17. Ligament stylohyoïdien ; 18. Ligament stylomandibulaire ; 19. Ligament sphénomandibulaire ; 20. Ligament ptérygomandibulaire ; 21. Epiglotte ; 22. Pli pharyngoépiglottique ; 23. Pli glossoépiglottique latéral ; 24. pli Aryépiglottique ; 25. Carrefour des trois replis ; 26. Pli glossoépiglottique médial ; 27. Récessus piriforme ; 28 ; Bouche de l'œsophage ; 29. Tonsille palatine ; 30. Pli triangulaire ; 31. Espace parapharyngé ; 32. Espace rétropharyngé ; 33. Espace alaire (de danger) ; 34. Espace prévertébral ; 35. Espace carotidien ; 36. Artère carotide interne ; 37. Veine jugulaire interne ; 38. Espace parotidien ; 39. Conduit de Sténon ; 40. Artère carotide externe ; 41. Aileron du pharynx ; 42. Cloison sagittale ; 43. Septum sagittal du cou ; 44. Corps adipeux de la joue (boule de Bichat) ; 45. Muscle buccinateur

Ligne verte : Fascia pharyngobasilaire ; Ligne violette : Fascia buccopharyngé ; Ligne rose : Fascia alaire

Ligne bleue : Fascia prévertébral ; Ligne orange : Fascia cervical profond (feuillelet superficiel)

Issue de l'article Anatomie descriptive, radiologique et endoscopique du pharynx – EMC.

## 1.2.2 ANATOMIE GANGLIONNAIRE CERVICALE

La standardisation de la classification des aires ganglionnaires cervicales en ORL est essentielle en cancérologie, afin de garantir une communication efficace entre radiologues et chirurgiens à partir d'un référentiel partagé. Celle-ci a évolué dans le temps, la classification utilisée actuellement est celle de Robbins modifiée en 2013 (7).

Celle-ci utilise trois repères horizontaux (l'os hyoïde, le bord inférieur du cartilage cricoïde et le plan transversal passant 2cm au-dessus du manubrium sternal) et trois repères verticaux (la glande sous maxillaire à l'étage sus hyoïdien et le bord antérieur du muscle sternocléidomastoïdien (SCM) à l'étage sous hyoïdien, le bord postérieur du muscle SCM, les muscles trapèzes) (Figure 6).

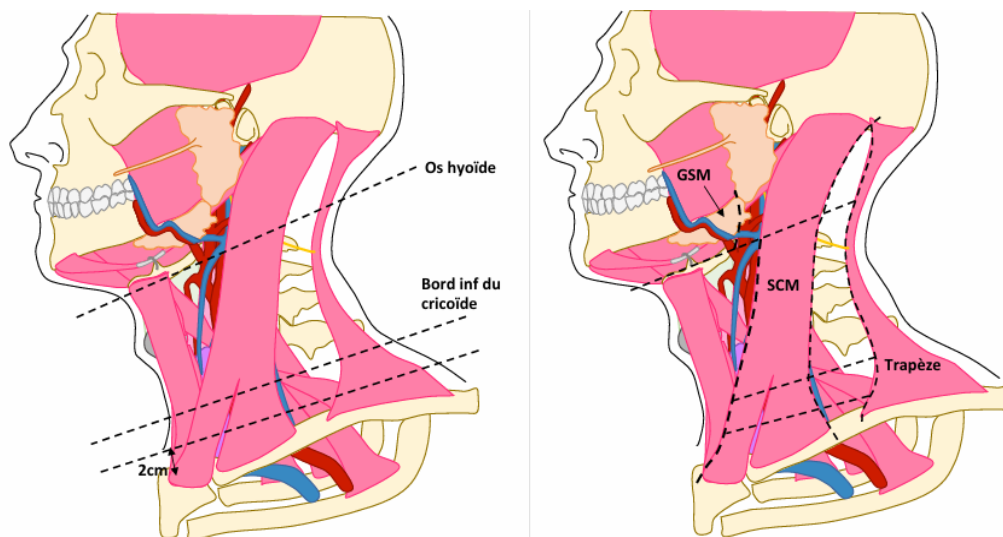


FIGURE 6 : REPERES HORIZONTALS ET VERTICAUX DEFINISSANT LES AIRES GANGLIONNAIRES.

Issue du DIU d'imagerie cervico-faciale. Hôpital Georges Pompidou. Radio-anatomie des aires ganglionnaires cervico-faciale. Dr SALTEL-FULERO.

La région cervicale est alors divisée en six aires de drainage lymphatique (Figures 7 et 8) :

- Aire I : en avant de la glande sous maxillaire, divisée par le ventre antérieur du muscle digastrique en aire Ia sous-mentale et Ib submandibulaire.

- Aire II : jugulaire supérieure ; en arrière de la glande sous maxillaire, de la base du crâne à l'os hyoïde, divisée par le bord postérieur de la veine jugulaire interne en imagerie et par le nerf spinal en chirurgie en aire IIa et IIb.
- Aire III : jugulaire moyenne entre l'os hyoïde et le bord inférieur du cartilage cricoïde, en avant du bord postérieur du muscle SCM. L'artère thyroïdienne supérieure est souvent utilisée comme limite antérieure en chirurgie.
- Aire IV : entre le cricoïde et le manubrium sternal, divisée en aire IVa jugulaire inférieure et IVb supraclaviculaire médiane. Le pédicule cervical transverse représente la limite inférieure du curage de l'aire IVa, environ 2cm au-dessus de la clavicule.
- Aire V : triangle postérieur, en arrière du SCM, des racines du plexus cervical et en avant des trapèzes (Va, Vb, Vc supraclaviculaire latéral).
- Aire VI : antérieure ; limitée en haut par l'os hyoïde, latéralement par les artères carotides communes, en bas par le tronc artériel brachiocéphalique et en profondeur par l'aponévrose cervicale profonde. Elle est divisée en aire VIa jugulaire antérieure et VIb (ganglions préaryngés, prétrachéaux, paratrachéaux).

A ces six aires s'ajoutent : l'aire VII (VIIa rétropharyngée, VIIb rétrostylohyoïdienne), l'aire VIII intraparotidienne, l'aire IX buccofaciale et l'aire X, en arrière des bords postérieurs des muscles SCM (Xa mastoïdiens et Xb occipitaux). Dans le cancer de l'oropharynx, les aires de drainage préférentielles sont les aires II, III et IV justifiant le choix d'un évidement ganglionnaire sélectif jugulocarotidien (II, III, IV) dans les cous cN0.

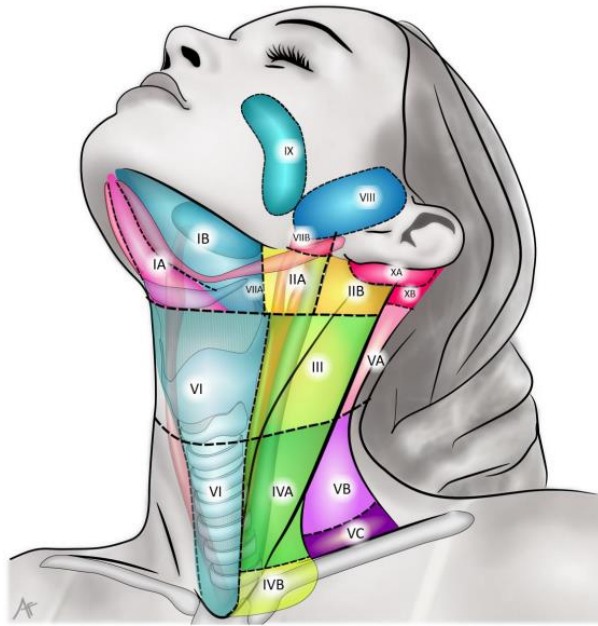


FIGURE 7 : AIRES GANGLIONNAIRES SELON LA CLASSIFICATION DE ROBBINS MODIFIEE.

Issue de : <https://onclepaul.fr/wp-content/uploads/2011/07/Aires-lymphatiques-cervicales-AF-2022.pdf>

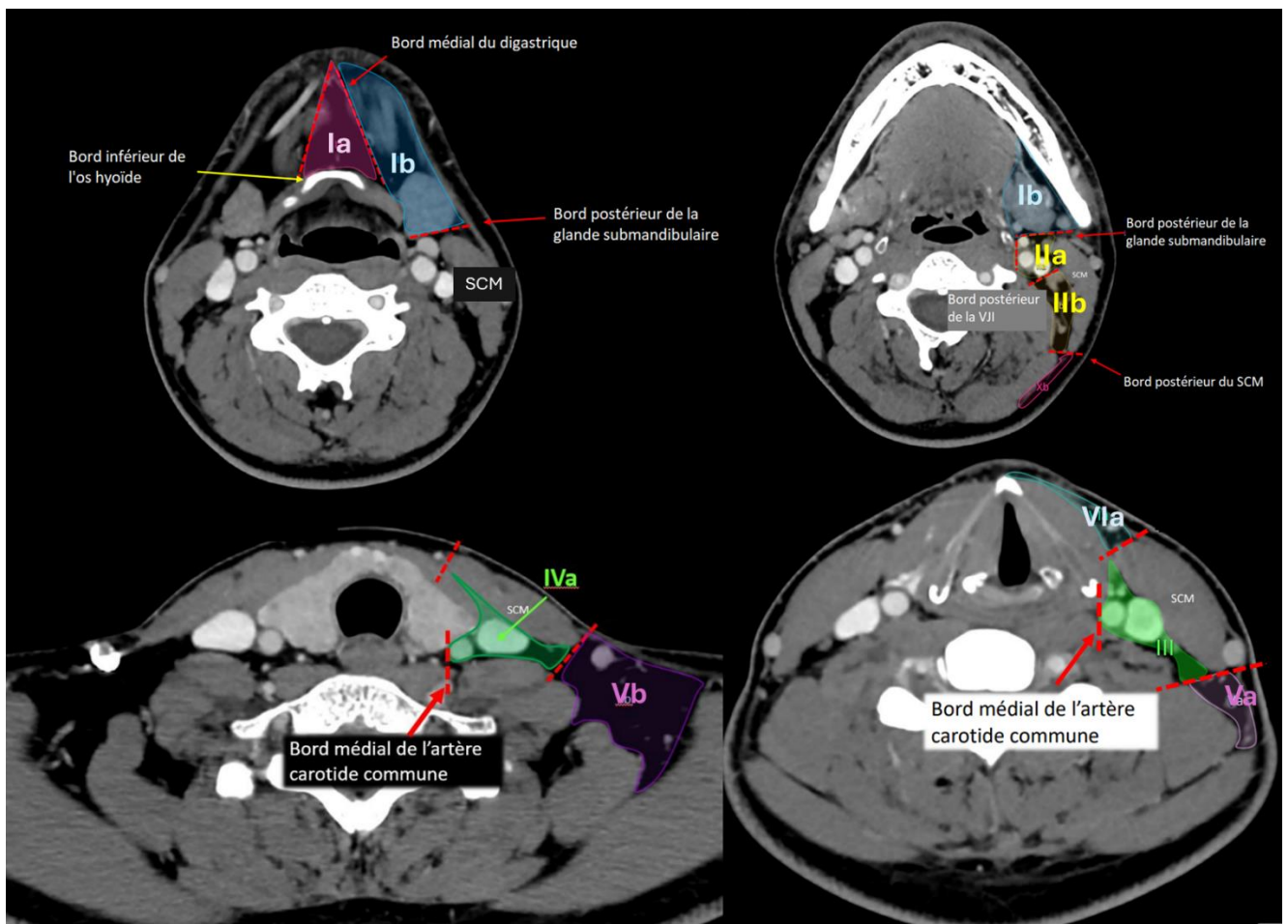


FIGURE 8 : DELIMITATION DES AIRES DE LA CLASSIFICATION DE ROBBINS MODIFIEE.

Issue et adaptée de <https://onclepaul.fr/wp-content/uploads/2011/07/Aires-lymphatiques-cervicales-AF-2022.pdf>

## 1.3 CANCERS DE L'OROPHARYNX

### 1.3.1 FACTEURS DE RISQUE

L'étiologie des cancers de l'oropharynx est dominée par trois facteurs de risque majeurs : l'intoxication tabagique +/- œnologique et l'infection par le papillomavirus humain (HPV) (8,9). Les autres facteurs de risque sont mineurs : l'immunodépression, certaines pathologies génétiques (maladie de Fanconi, Ataxie télangiectasie, Xeroderma Pigmentosum) (10), certaines expositions notamment professionnelles (Nickel, polyvinylyles, vapeurs de diesels, aérosols d'huile, amiante) (11). La consommation importante de fruits et légumes aurait un effet au contraire protecteur selon certaines études, liées notamment à la vitamine C, E et aux folates (12).

#### 1.3.1.1 INTOXICATION ALCOOLO-TABAGIQUE

Le tabac est le principal facteur de risque avec une responsabilité dans environ 75% des cas en Europe. Sa consommation est en diminution chez les hommes mais en augmentation dans la population féminine. Il contient une soixantaine de substances carcinogènes, notamment les hydrocarbures aromatiques polycycliques (13). Les effets du tabac sont dose-dépendants ; l'arrêt de la consommation tabagique s'accompagne d'une diminution du risque de cancer mais ce risque n'avoisine celui d'un individu n'ayant jamais fumé qu'après 10 à 20 ans de sevrage (14). La consommation d'alcool est un facteur de risque indépendant du tabac avec une action dose et fréquence-dépendante, par l'action de l'acétaldéhyde. Par ailleurs, l'alcool augmenterait la perméabilité de la membrane des cellules épithéliales, ce qui explique que le tabac et l'alcool consommés ensemble aient un effet multiplicatif synergique (15).

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié une recommandation en 2017 : afin de limiter les risques sanitaires associés à une consommation d'alcool, il convient de ne pas consommer

plus de 10 verres standard par semaine et pas plus de 2 verres standard par jour et d'avoir des jours dans la semaine sans consommation (16).

#### *1.3.1.2 HUMAN PAPILLOMAVIRUS HPV*

Le virus HPV est la première cause d'infection sexuellement transmissible, 8 personnes sur 10 seront exposées au cours de leur vie. Après infection, il existe une clairance du virus de 70% à 1 an et 90% à 3 ans. Le délai moyen d'apparition d'un cancer est de 10 à 30 ans. Il existe près de 200 sérotypes différents, dont 12 sont oncogènes et responsables de 5% des cancers (col de l'utérus, canal anal, oropharynx). Dans le cadre de l'oropharynx, il est responsable d'un nombre croissant de cancers et tend à devenir la cause principale des cancers oropharyngés devant l'intoxication alcoolo-tabagique dans certains pays (60 à 80% en Amérique du Nord et dans les pays scandinaves). En France, l'HPV serait responsable d'1/3 des cas (17,18). Cela entraîne une modification de l'épidémiologie des cancers de l'oropharynx avec des patients plus jeunes, en meilleur état général et avec une intoxication alcoolo-tabagique plus faible voire nulle. La prédominance masculine est en revanche aussi retrouvée. Ces tumeurs présentent souvent une extension ganglionnaire importante pour une taille tumorale limitée (19).

C'est dans cette optique que l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) et l'UICC (Union for International Cancer Control) ont proposé une nouvelle classification TNM avec une 8<sup>e</sup> édition rentrée en vigueur en janvier 2018 dans laquelle sont apparues deux classifications pour les tumeurs oropharyngées en fonction de leur statut HPV (20,21). En pratique nous considérons, face à un cancer de l'oropharynx, deux maladies distinctes avec pour les cancers HPV-induits sans intoxication une meilleure réponse au traitement et une amélioration de la survie par rapport au cancer oropharyngé non HPV induit ou HPV induit avec intoxication (22). Se pose la question dans la littérature, pour les carcinomes épidermoïdes HPV induits sans intoxication, d'une désescalade thérapeutique. Cette

approche fait pour le moment l'objet d'études mais n'est pas recommandée par les référentiels de prise en charge (23,24).

La recherche de l'implication d'un HPV oncogène peut être réalisée par différentes méthodes (25). La méthode la plus utilisée en pratique courante consiste à mesurer l'expression intratumorale de la protéine p16 en immunohistochimie, conséquence de la dégradation de la protéine pRb par la protéine virale E7. Il s'agit d'une méthode très sensible (94%), peu onéreuse, et dont la réalisation est possible sur tissu fixé. Le test est considéré comme étant positif en cas de surexpression diffuse (nucléaire et cytoplasmique) dans plus de 70% des cellules tumorales (26). Néanmoins, la limite de ce test est son manque de spécificité avec un taux de faux positifs de 10 à 15%. En effet, une surexpression de p16 est possible indépendamment de toute infection HPV (26,27).

D'autres méthodes d'identification sont possibles notamment la détection de l'ADN ou de l'ARN viral (27). Prigge et al. ont comparé l'efficacité de ces différents tests (p16 IHC, HPV DNA PCR, HPV DNA ISH seule ou en combinaison), en utilisant la détection de l'ARN d'HPV comme *gold standard* (25). En effet la détection de l'expression transcriptionnelle des oncogènes HPV E6/E7 mRNA (par RT-PCR ou par hybridation in situ) identifie directement l'HPV actif avec une sensibilité et une spécificité > 95%. Malheureusement, cette technique nécessite un prélèvement à l'état frais pour une RT-PCR, une expertise technique plus importante et un coût majoré, ce qui rend difficile son utilisation en pratique courante (28).

La détection de l'ADN d'HPV est une alternative à coût faible mais imparfaite avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 98% et 84% par PCR, et de 85% et 88% par HIS. La combinaison de la détection de p16 par IHC avec une détection d'ADN HPV permet d'obtenir une sensibilité de 93% et une spécificité de 96%. Lewis et al. ont publié des recommandations sous l'égide du *College of American Pathologists CAP* résultant d'une revue systématique de la littérature complétée par un consensus d'experts en 2018, mise à

jour en 2025. Ces derniers recommandent un premier dépistage par p16 IHC suivi d'un test HPV spécifique (PCR ADN ou RNA ISH) (29).

L'implication croissante de l'HPV en cancérologie a amené à un changement des politiques de santé publique avec de nouvelles recommandations de vaccination (30,31). En 2019, elle a été élargie à l'ensemble des adolescents, filles et garçons ; en mai 2025 le rattrapage vaccinal est rendu accessible jusqu'à 26 ans révolus pour l'ensemble de la population, quelle que soit l'orientation sexuelle. Le schéma vaccinal est donc désormais avec le vaccin Gardasil 9 : 2 doses (M0, M6) de 11 à 14 ans avec un rattrapage par un schéma à 3 doses (M0, M2, M6). Les recommandations vaccinales spécifiques pour les patients immunodéprimés (en attente ou après une greffe d'organe) dès l'âge de 9 ans sont maintenues. Depuis septembre 2023 en France, une politique de vaccination à l'entrée en 5<sup>ème</sup> est proposée après information et accord écrit des deux titulaires de l'autorité parentale. Ces campagnes ont conduit à une nette amélioration de la couverture vaccinale : en 2025, 48 % des garçons et 62 % des filles avaient reçu une dose, tandis que 30 % des garçons et 38 % des filles avaient reçu deux doses.

### 1.3.2 HISTOLOGIE :

Dans 90% des cas, les cancers de l'oropharynx sont de type carcinome épidermoïde (32). Ceux-ci sont majoritairement kératinisants s'ils sont induits par l'intoxication alcoolotabagique et non kératinisants lorsqu'ils sont induits par l'HPV. Parmi les carcinomes épidermoïdes, il existe une grande hétérogénéité d'un point de vue histologique (33). L'évolution et la progression de ce cancer résulterait de modifications multiples et progressives des voies cellulaires et moléculaires au sein de l'épithélium. Il semble être mis en évidence un modèle de progression moléculaire avec initialement des lésions précancéreuses (dysplasie légère, modérée, sévère) ; puis des lésions de carcinomes in situ pour enfin aboutir à des lésions de carcinome épidermoïde invasif. Cette transformation serait sous-tendue par des altérations génétiques et moléculaires. Des pertes

d'hétérozygotie dans certains chromosomes, des instabilités microsatellites et des mutations de gènes comme le gène suppresseur de tumeur p53 (présente dans 50% des cas), le gène p16 ou la cycline D1 ont été identifiées. Dans le cadre des tumeurs induites par l'HPV, ce sont principalement les protéines E6 et E7 qui sont responsables des propriétés oncogènes du virus, en lien avec leur interaction avec les voies de régulation du cycle cellulaire. La protéine pRb, inhibiteur du cycle cellulaire, est ciblée et dégradée par la protéine E7, induisant l'expression de la protéine p16 qui est utilisée pour détecter l'implication de l'HPV en pratique. La protéine p53, inductrice d'apoptose, est quant à elle ciblée et dégradée par la protéine virale E6. Ces mutations interviennent plus ou moins précocement dans le processus de transformation de l'épithélium (33) (Figure 9).

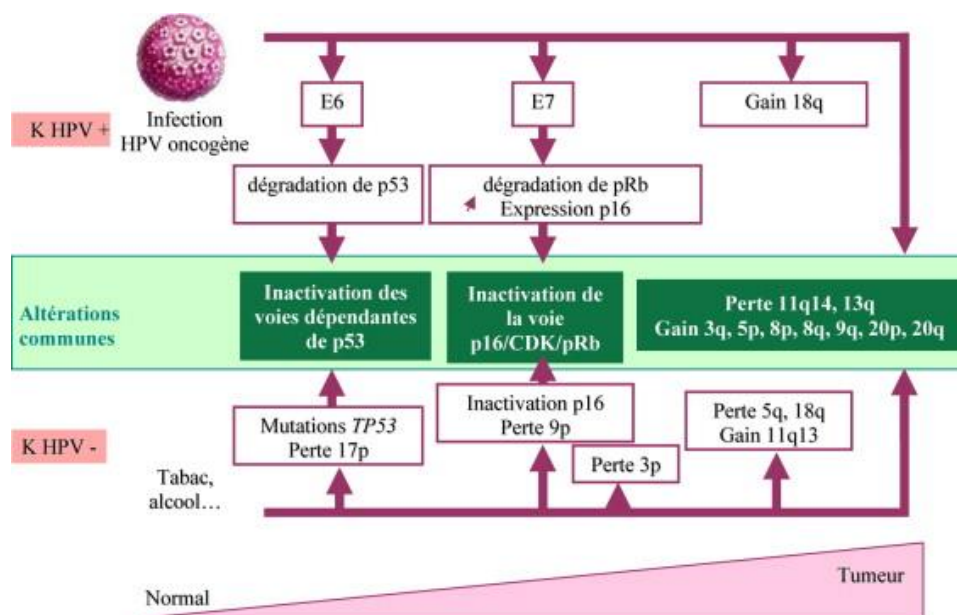


FIGURE 9 : ONCOGENESE DES CANCERS OROPHARYNGES SELON L'IMPLICATION DE L'HPV.  
Issue de Dufour et al (2012) (28)

### 1.3.3 CLASSIFICATION TNM

La dernière version de la classification TNM utilisée est celle proposée par l'AJCC/UICC en 2018 (Figures 10 et 11). La prise en compte du statut HPV des cancers a permis une meilleure précision diagnostique avec de nombreuses tumeurs reclassées en stade I, II ou

III (20,34). Bien qu'il n'existe pas de seuil consensuel, il est admis qu'en cas d'intoxication tabagique associée supérieure à 10 PA, la classification non HPV s'applique (35).

### 1.3.3.1 TUMEURS HPV NEGATIVES

Stades T	
T0	Pas de primitif identifié
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans son plus grand axe
T2	Tumeur entre 2 et 4 cm dans son plus grand axe
T3	Tumeur > 4 cm ou extension à la face linguale de l'épiglotte
T4a	Invasion du larynx, des muscles extrinsèques de la langue, du palais dur, de la mandibule ou du muscle ptérygoïdien médial
T4b	Invasion du ptérygoïdien latéral, des apophyses ptérygoïdes, du nasopharynx, de la base du crâne ou de la carotide

Stades N	
Clinique	
cNx	Atteinte ganglionnaire non évaluable
cN0	Pas d'adénopathie
cN1	Adénopathie unique ipsilatérale ≤ 3 cm sans suspicion de rupture capsulaire
cN2a	Adénopathie unique ipsilatérale mesurant 3–6 cm sans suspicion de rupture capsulaire
cN2b	Adénopathies multiples ipsilatérales ≤ 6 cm sans suspicion de rupture capsulaire
cN2c	Adénopathie(s) controlatérales ou bilatérales ≤ 6 cm sans suspicion de rupture capsulaire
cN3a	Adénopathie > 6 cm sans suspicion de rupture capsulaire
cN3b	Adénopathie unique ou multiple avec suspicion de rupture capsulaire
Anatomopathologique	
pNx	Atteinte ganglionnaire non évaluable
pN0	Pas d'adénopathie
pN1	Adénopathie unique ipsilatérale ≤ 3 cm sans rupture capsulaire
pN2a	Adénopathie unique ipsilatérale 3–6 cm sans rupture capsulaire ou ipsilatérale unique <3cm avec rupture capsulaire
pN2b	Adénopathies multiples ipsilatérales ≤ 6 cm sans rupture capsulaire
pN2c	Adénopathie(s) controlatérales ou bilatérales ≤ 6 cm sans rupture capsulaire
pN3a	Adénopathie > 6 cm sans rupture capsulaire
pN3b	Adénopathie unique ou multiple, > 3cm avec rupture capsulaire

Stades M	
M0	Absence de métastases
M1	Présence de métastases

Stades Globaux clinique et anatomopathologique				
	N0	N1	N2 a,b,c	N3 a,b
T1	I			
T2	II			
T3		III		
T4a			IVa	
T4b				IVb
Stade IVc : Tout M1				

Figure 10 : Classification TNM 8<sup>e</sup> édition : carcinomes épidermoïdes oropharyngés p16 négatifs  
Issue et adaptée de l'article *Cancers de l'oropharynx – EMC* (21,32)

### 1.3.3.2 TUMEURS HPV POSITIVES

Stades T	
T0	Pas de primitif identifié
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans son plus grand axe
T2	Tumeur entre 2 et 4 cm dans son plus grand axe
T3	Tumeur > 4 cm ou extension à la face linguale de l'épiglotte
T4	Invasion du larynx, des muscles extrinsèques de la langue (génioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), du palais dur, de la mandibule, des muscles ptérygoïdiens, du nasopharynx, de la base du crâne ou de la carotide

Stades N	
Clinique	
cNx	Atteinte ganglionnaire non évaluable
cN0	Pas d'adénopathie
cN1	Une ou plusieurs adénopathies ipsilatérales ≤ 6 cm
cN2	Adénopathies controlatérale ou bilatérale ≤ 6 cm
cN3	Adénopathies > 6 cm
Anatomopathologique	
pNx	Atteinte ganglionnaire non évaluable
pN0	Pas d'adénopathie métastatique
pN1	1 à 4 adénopathies métastatiques
pN2	≥ 5 adénopathies métastatiques

Stades M	
M0	Absence de métastases
M1	Présence de métastases

Stades Globaux				
Clinique				
	N0	N1	N2	N3
T0	N/A			
T1		I		
T2			II	
T3				III
T4				
Stade IV : Tout M1				
Anatomopathologique				
	N0	N1	N2	
T0	N/A			
T1		I		
T2			II	
T3				III
T4		II		
Stade IV : Tout M1				

Figure 11 : Classification TNM 8<sup>e</sup> édition : carcinomes épidermoïdes oropharyngés p16 positifs  
 Issue et adaptée de l'article *Cancers de l'oropharynx – EMC (21,32)*

#### 1.3.4 BILAN DIAGNOSTIQUE

Le bilan diagnostique recommandé devant une suspicion de cancer de l'oropharynx est bien codifié (36,37). Il doit être réalisé dans un délai le plus court possible, idéalement dans les deux semaines suivant la première consultation d'ORL, sans dépasser 4 semaines (37).

L'examen clinique ORL doit être exhaustif, comprenant une palpation cervicale, une inspection et palpation de la cavité buccale et de l'oropharynx ainsi qu'une nasofibroscopie. Il doit s'y associer une évaluation globale du patient : état général avec le Performance Status selon l'OMS (38), état nutritionnel, état dentaire et prise en charge des douleurs.

La panendoscopie à l'optique avec biopsies est également indispensable, complétée par des schémas annotés voire un enregistrement vidéo de l'examen et une évaluation de l'exposition du patient pour une éventuelle chirurgie transorale. Une exploration œsophagienne est recommandée en cas d'intoxication œnologique chronique, par vidéo fibroscopie œsophagienne au tube souple ou par œsophagoscopie rigide avec optique lors de la panendoscopie. La fibroscopie bronchique n'est à réaliser qu'en cas d'imagerie thoracique suspecte sur le scanner.

Les examens d'imagerie doivent être idéalement réalisés avant les biopsies et les soins dentaires. Le scanner cervical sans et avec injection de produit de contraste iodé est l'examen de référence, explorant les structures de la base du crâne au manubrium sternal pour l'évaluation loco-régionale. Une exploration thoracique est également réalisée. En effet, le site pulmonaire est le site métastatique le plus fréquent (80%), suivi par l'os (15%) et le foie (10%) (39). L'IRM cervico-faciale avec injection de gadolinium (T1, T2 et T1 fatsat avec contraste) est complémentaire et a prouvé son efficacité pour différencier les stades précoces ou avancés de la maladie sur le plan local (40). Elle permet notamment de mieux décrire l'extension tissulaire en profondeur, les atteintes périneurales et détecte les atteintes osseuses par visualisation de la médullaire. En cas de tumeurs de stade avancé (stades

T3, T4), d'adénopathies multiples (stades N  $\geq$  N2b) ou des secteurs IV et V, un TEP-TDM au FDG est recommandé dans le bilan d'extension à la recherche de métastases à distance.

## 1.4 MODALITES DE TRAITEMENT

### 1.4.1 LA CHIRURGIE

#### 1.4.1.1 OPERABILITE ET RESECABILITE

La résecabilité de la tumeur ne peut s'envisager sans l'évaluation de l'opérabilité du patient, dépendant de son état général et de ses comorbidités. Une tumeur ou une adénopathie est dite résecable si elle peut être retirée chirurgicalement sans atteindre les structures nobles, ce qui mettrait en jeu le pronostic vital ou serait inacceptable sur le plan fonctionnel, ou sans permettre une résection avec marges satisfaisantes sur le plan carcinologique (41). Les critères de non résecabilité sont variables d'une équipe à une autre. Il n'existe pas de critères contre indiquant formellement une chirurgie. Par exemple, Miller et al, jugeaient une tumeur ou une adénopathie non résecable lorsqu'il existait un des critères suivants (42) : envahissement du plan prévertébral ou des vertèbres ; de la base du crâne ; de la partie supérieure du nasopharynx ; de la fosse infra-temporale avec envahissement massif des muscles ptérygoïdiens médial et latéral, de l'apophyse ptérygoïde avec trismus ; extension dans le médiastin, envahissement circonférentiel de l'artère carotide commune ou interne, atteinte cutanée étendue.

#### 1.4.1.2 CHIRURGIE TUMORALE

Pour les tumeurs de stade précoce, un traitement unimodal par chirurgie ou radiothérapie est proposé. Lorsque la tumeur est localement avancée, le traitement proposé est multimodal par chirurgie puis radiothérapie adjuvante éventuellement potentialisée selon les résultats anatomopathologiques ou par radiochimiothérapie. La chirurgie des tumeurs oropharyngées est plutôt proposée pour les tumeurs infiltrantes, étendues à la cavité buccale et les localisations tumorales au niveau du sillon amygdaloglosse et de la vallécule. Il peut s'agir d'une option en cas de localisation au niveau de la base de langue, de la paroi pharyngée postérieure ou de localisation amygdalienne étendue (36).

La prise en charge chirurgicale des tumeurs oropharyngées n'est pas abordée de manière détaillée, notre étude ne portant pas sur cette population de patients.

#### 1.4.1.3 CHIRURGIE GANGLIONNAIRE

L'évidement ganglionnaire est nommé en fonction des aires ganglionnaires évidées et de la préservation ou non de trois éléments anatomiques : la veine jugulaire interne, le muscle SCM, le nerf spinal XI (36).

L'évidement ganglionnaire est défini comme :

- Radical lorsqu'il concerne les aires I à V avec sacrifice des trois structures citées précédemment.
- Radical modifié lorsqu'il concerne les aires I à V avec conservation d'un ou plusieurs des éléments cités précédemment.
- Sélectif lorsqu'il conserve les trois structures citées précédemment et concerne certaines aires ganglionnaires (triangulaire pour les aires I, II et III ; jugulocarotidien pour les aires II, III, et IV ; spinal pour l'aire V ; préaryngé pour l'aire VI).

Il peut être qualifié d'élargi lorsque la résection est étendue à d'autres structures comme la glande parotide, la peau, le creux sus-claviculaire ou à des éléments vasculaires comme l'artère carotide externe voire interne.

Dans le cadre des tumeurs oropharyngées, les premiers relais ganglionnaires sont les aires II, III et IV +/- V. Chez un patient cN0 au bilan initial, l'évidement ganglionnaire réalisé est sélectif, jugulocarotidien plus ou moins spinal. Celui-ci est unilatéral pour les localisations amygdaliennes bien latéralisées, bilatéral dans les autres cas. En cas d'atteinte ganglionnaire clinique et/ou radiologique, l'évidement sera complet et concernera les aires I à V, radical ou radical modifié selon les constatations pré et per opératoires. La qualité de l'évidement ganglionnaire est un élément pronostic important. Pour être jugé satisfaisant,

celui-ci doit comporter 6 à 10 ganglions pour un évidement sélectif et 10 à 15 ganglions pour un évidement radical ou radical modifié (21).

## 1.4.2 LA RADIOTHERAPIE

### 1.4.2.1 GENERALITES

La radiothérapie est une méthode de traitement fondée sur l'action biologique des rayonnements ionisants et plus spécialement des rayons X ; elle est aujourd'hui délivrée en mode conformationnel avec modulation d'intensité (RCMI) ou « Intensity modulated radiotherapy (IMRT) ce qui permet l'administration de doses optimales aux volumes cibles tout en réduisant la dose délivrée aux organes sains.

Les volumes cibles sont (7,43) :

- Le Gross Tumor Volume (GTV) correspondant au volume tumoral macroscopique.
- Le Clinical Target Volume (CTV) correspondant à l'extension microscopique de la maladie.
- Le Planning Target Volume (PTV) correspondant à l'addition d'une marge autour du CTV afin de couvrir les incertitudes de mouvement et de repositionnement.

Les organes à risque sont nombreux en oncologie ORL : moelle épinière cervicale, tronc cérébral, nerfs et chiasma optique, mandibule, articulation temporo-mandibulaire, cartilages laryngés, glandes salivaires, muscles constricteurs du pharynx...

Le scanner de centrage, avec si besoin fusion d'images IRM ou TEP, permet la délinéation de ces volumes.

### 1.4.2.2 RADIOTHERAPIE SUR LE SITE TUMORAL (36,44,45)

La dose prescrite classiquement est de 70Gy en 35 fractions de 2Gy sur la maladie macroscopique et ses extensions (23,45). Elle peut être réalisée selon deux modes : soit séquentiel en deux temps (50Gy sur le volume prophylactique puis 20Gy sur le volume

curatif) ; soit selon la technique du boost intégré (Simultaneous Integrated Boost) avec un traitement sur l'ensemble des volumes en même temps (Figure 12).

	Haut risque	Risque intermédiaire	Bas risque	Technique
Tumeur en place	70 Gy 35 fr de 2 Gy	63 Gy 35 fr de 1.8 Gy	56 Gy 35 fr 1.6 Gy	SIB
	69.96 Gy 33 fr de 2.12 Gy	59.4 Gy 33 fr de 1.8 Gy	52.8 – 54.12 Gy 33 fr de 1.6 -1,64 Gy	SIB
	70 Gy 35 fr de 2 Gy		50 Gy 25 fr 2 Gy'	Séquentielle

FIGURE 12 : PROTOCOLES DE DELIVRANCE DE DOSES DE RADIOTHERAPIE DANS LES CANCERS OROPHARYNGES – TUMEURS EN PLACE.

Haut risque : Volume « curatif ». Risque intermédiaire : Volume « prophylactique à risque élevé », optionnel. Bas risque : « Volume prophylactique ».

Issue du Référentiel Régional de prise en charge des cancers des VADS (36)

Les modalités de radiothérapie décrites ci-dessus relèvent des principes appliqués à la radiothérapie tumeur en place, situation correspondant au cadre de notre étude.

#### 1.4.2.3 RADIOTHERAPIE CERVICALE (36,44,45)

En l'absence d'évidement cervical premier, les doses prescrites suivent le même principe que la radiothérapie tumeur en place décrite ci-dessus. En cas d'évidement cervical premier dans le cadre d'un traitement dissocié, les règles de radiothérapie adjuvante s'appliquent. Le volume cible est établi en fonction de l'extension initiale de la maladie au bilan d'imagerie et des données du compte rendu opératoire et du compte rendu anatomopathologique. Trois niveaux de risque sont alors définis :

- Une situation à très haut risque (marges positives R1, ganglions en rupture capsulaire) : dose > 60 Gy, généralement 66 Gy,
- Une situation à haut risque (ganglions envahis) : dose de 60 Gy,
- Une situation à bas risque (aires ganglionnaires adjacentes à celles envahies ou aires non opérées) : dose de 50 à 54 Gy.

#### 1.4.2.4 LA RADIOCHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE TUMEUR EN PLACE

La radiothérapie est associée à une chimiothérapie concomitante pour les tumeurs de stades avancés non métastatiques (stades III et IV) chez les patients de moins de 70 ans (23). Elle a montré un bénéfice par rapport à la radiothérapie seule sur le contrôle locorégional, la survie sans récurrence et la survie globale. Son bénéfice diminue rapidement après 70 ans (46).

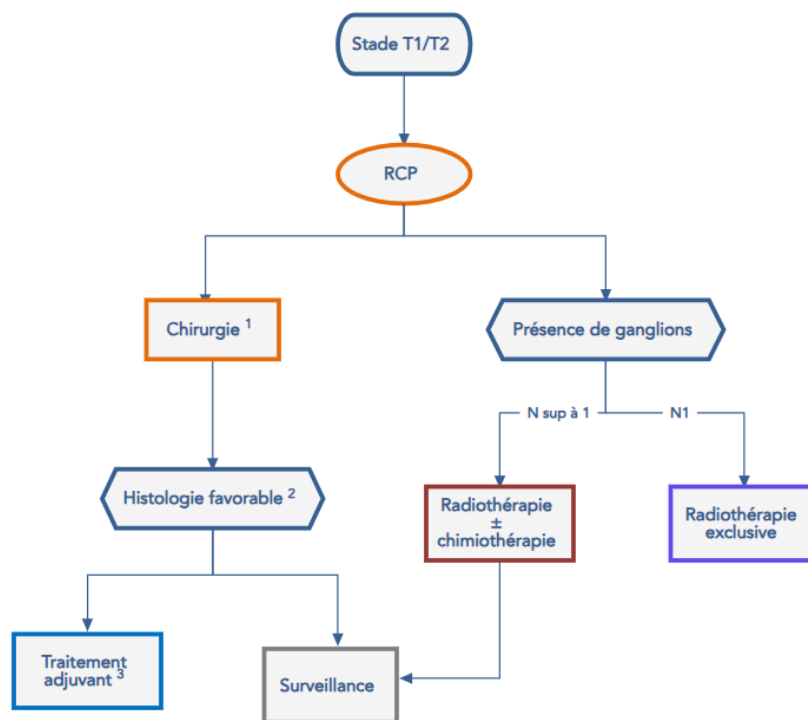
Le traitement de référence est le cisplatine en monothérapie à 100 mg/m<sup>2</sup> à J1, J22 et J43 du traitement par radiothérapie (47). Il est parfois proposé un schéma hebdomadaire de cisplatine (40 mg/m<sup>2</sup>), permettant de réduire la toxicité notamment en terme de dysphagie et de perte pondérale (48). La dose cumulée cible de cisplatine doit être supérieure à 200 - 300 mg/m<sup>2</sup>.

En cas d'inéligibilité au cisplatine (insuffisance rénale, neuropathie périphérique, hypoacousie, contre-indication à l'hyperhydratation), le Cetuximab ou Erbitux peut être proposé (49). Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique humain - souris spécifique du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Ce traitement inhibe la phosphorylation de l'EGFR, qui est, avec deux de ses ligands (EGF et TGF- $\alpha$ ) fortement surexprimé dans de nombreuses tumeurs solides notamment de la tête et du cou (33). Le schéma d'administration est une injection de cetuximab à 400 mg/m<sup>2</sup> à J8 du début de la radiothérapie, puis administration hebdomadaire à 250 mg/m<sup>2</sup> durant la radiothérapie.

#### 1.4.3 DIAGRAMME DE PRISE EN CHARGE : TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION A VISEE CURATIVE

Des recommandations régionales et nationales ont été proposées afin d'aider les praticiens à la décision thérapeutique, fonction de la localisation tumorale, du stade T, du stade N et de l'état général du patient (32,35,36) (Figures 13 et 14). Dans les localisations oropharyngées, il existe deux modalités de traitement curatif : soit la chirurgie T et N soit la

radiothérapie T et N classiquement en unimodal dans les stades précoces (T1 / T2). Ces deux traitements peuvent être combinés dans les stades avancés (T3 / T4). Lorsqu'un traitement par radiothérapie est préconisé, celui-ci peut être précédé d'un évidement ganglionnaire premier dans le cadre d'un traitement dissocié. La décision de traitement est prise lors des réunions de concertation pluridisciplinaire en présence du quorum composé de chirurgiens ORL, d'oncologues médicaux et radiothérapeutes, de radiologues. Il s'agit de proposer le traitement le plus efficace pour le patient et en cas d'efficacité comparable, celui entraînant le moins de toxicités et de séquelles, en privilégiant quand cela est possible un traitement unimodal.



1- La chirurgie par voie transorale est à privilégier.  
 2- critères histologiques défavorables : marge(s) positive(s), rupture(s) capsulaire(s) ganglionnaire(s), pN>2, engainement(s) périnerveux, embolie(s) vasculaire(s).  
 3- RT-CT si marge(s) positive(s) ou rupture(s) capsulaire(s) ganglionnaire(s), RT dans les autres cas.

FIGURE 13 : DIAGRAMME DE PRISE EN CHARGE DES CARCINOMES EPIDERMŌIDES OROPHARYNGES DE STADE DEBUTANT.

Issue du référentiel national de la SFORL.

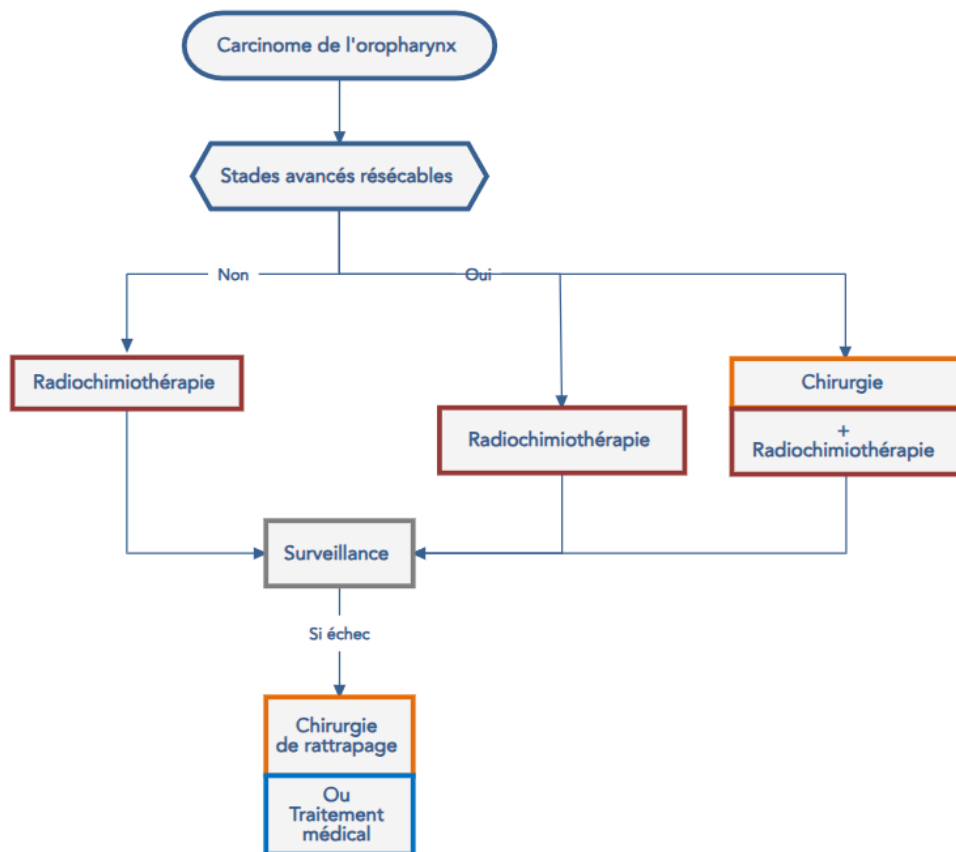


FIGURE 14 : DIAGRAMME DE PRISE EN CHARGE DES CARCINOMES EPIDERMŌIDES OROPHARYNGES DE STADE AVANCE.  
Issue du référentiel national de la SFORL.

## 1.5 SURVEILLANCE CARCINOLOGIQUE ET DES SEQUELLES

Un calendrier de surveillance a été proposé par la société française d'Oto-Rhino-Laryngologie en 2005 (50) (Figure 15). Il est recommandé d'effectuer un premier bilan clinique dans les 4 à 8 semaines suivant la fin du traitement. Cette consultation permet surtout d'évaluer les effets secondaires des traitements réalisés et de les prendre en charge. La réalisation d'une imagerie post thérapeutique de référence est recommandée, par imagerie morphologique ou métabolique, à 3 mois de la fin du traitement (51). Après un traitement par radiothérapie, il existe donc trois situations possibles lors de cette évaluation initiale :

- En cas de maladie ganglionnaire résiduelle suspectée, un évidement ganglionnaire de rattrapage doit être discuté (52).
- En cas de situation douteuse, il est préconisé une imagerie de contrôle précoce (<3 mois).
- En cas d'absence de maladie résiduelle, la surveillance peut être débutée.

Les consultations de contrôle doivent être réalisées à intervalle régulier : tous les 2 mois la 1<sup>e</sup> année, tous les 3 mois la 2<sup>e</sup> année, tous les 4 mois la 3<sup>e</sup> année, tous les 6 mois la 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> année puis de façon annuelle. Selon les recommandations actuelles, le rythme de suivi est identique pour les cancers HPV positifs ou négatifs. Ces pratiques pourraient être amenées à changer dans les prochaines années. Selon certaines études récentes, il semblerait que la détection de l'ADN d'HPV circulant dans le sang puisse être un marqueur précoce de récurrence de ces cancers. La possibilité d'une détection biologique de la récurrence pourrait alors permettre de diminuer le nombre de consultations pour les patients concernés (53). Une imagerie thoracique par scanner est recommandée annuellement pour les patients ayant une intoxication tabagique active ou sevrée depuis moins de 15 ans.

La surveillance permet également de dépister les séquelles à moyen et long terme (troubles salivaires, hypothyroïdie, problèmes dentaires, dénutrition...).

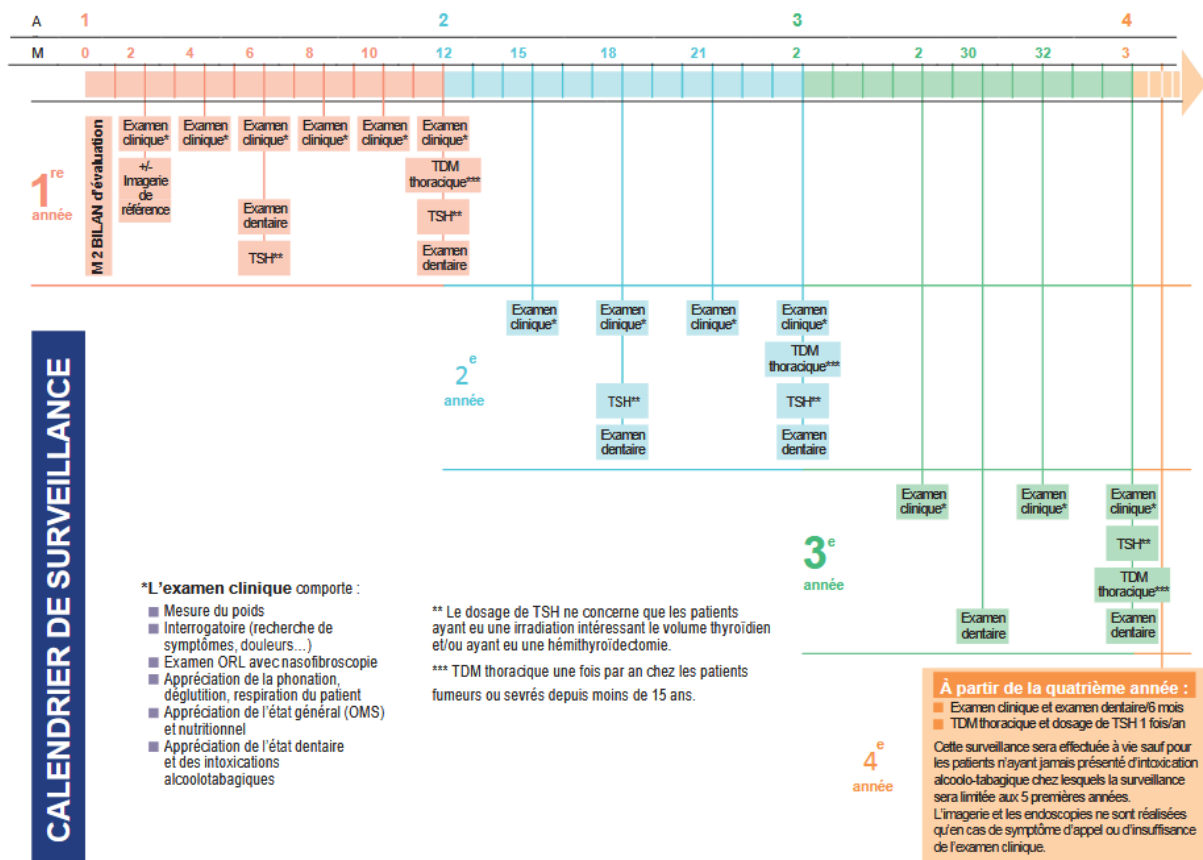


FIGURE 15 : CALENDRIER DE SURVEILLANCE APRES CANCER DES VADS.  
Issue de Beatrix et al (2005) (50).

## 1.6 RATIONNEL DE L'ETUDE

### 1.6.1 CONTEXTE

Les cancers oropharyngés présentent une incidence élevée d'atteinte ganglionnaire dès le diagnostic. Celle-ci est estimée à 61% dans une étude de Jose et al. (2002), à 77% dans une étude plus récente de Amsbaugh et al. (2016) (54,55). Elle est associée à un pronostic péjoratif tant en termes de survie sans récurrence que de survie globale (56–58). Sa fréquence est accrue dans les cancers oropharyngés induits par l'HPV. Dans une étude de Bauwens et al. en 2021, il était mis en évidence 54% de cN+ et 61,9% de pN+ chez les p16 négatifs, contre 88,3% de cN+ et 91,2% de pN+ dans le groupe p16 positif ; avec une différence statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) (59). Dans le contexte actuel d'augmentation constante de la prévalence de l'implication de l'HPV, la prise en charge de ces adénopathies métastatiques représente donc un enjeu majeur dans l'élaboration de la stratégie thérapeutique.

Les deux modalités de traitement curatif des cancers oropharyngés étant la chirurgie ou la radiothérapie, se pose alors la question de la radiosensibilité des lésions. Les adénopathies à centre nécrotique ou classées N2/N3 sont considérées comme ayant un risque de moins bonne réponse à la radiothérapie (60). Cela est à nuancer au regard de la meilleure radiosensibilité globale des ganglions des cancers oropharyngés lorsqu'ils sont induits par l'HPV (aspect kystique et taille significative) (19,61,62). En cas d'atteinte ganglionnaire importante, certaines équipes proposent un évidement ganglionnaire dans un premier temps avant la radiothérapie plus ou moins potentialisée sur le T et le N entrant dans le cadre d'un traitement dissocié. Les résultats concernant les bénéfices d'une telle prise en charge par rapport à un traitement par radiochimiothérapie d'emblée sont discordants dans la littérature, notamment dans la population de cancers induits par l'HPV (22,63–66).

En Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, face à une tumeur oropharyngée avec extension régionale, la question du traitement optimal se pose. Ce choix dépend des caractéristiques cliniques et radiologiques de la tumeur et des adénopathies, du statut HPV, de l'état général du patient et de ses antécédents mais également des pratiques propres à chaque centre. En France, et notamment dans la région des Hauts-de-France, la séparation des cancers oropharyngés en fonction de l'implication ou non de l'HPV est particulièrement difficile en pratique, en lien avec une prévalence de l'intoxication tabagique plus importante que dans les pays scandinaves ou les USA où la plupart des études sur l'HPV ont été réalisées (35% en France, 11% aux Etats-Unis, 6% en Suède) (67,68). Il est finalement rare de prendre en charge un patient avec un cancer oropharyngé n'ayant jamais fumé, indépendamment de son statut p16. Pour les intoxications faibles, un seuil de consommation limite considéré comme n'ayant pas participé à la carcinogenèse n'est pas établi, que ce soit en termes de paquets années ou en termes de durée de sevrage. Nous avons souhaité tirer parti de l'expérience du centre lillois, de la spécificité de ses patients et du nombre élevé de traitements dissociés réalisés, afin d'analyser nos résultats en termes de survie.

### 1.6.2 OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude est d'étudier la survie sans récurrence (SSR) à 2 ans des patients traités pour un carcinome épidermoïde oropharyngé avec extension ganglionnaire initiale selon la prise en charge proposée : traitement dissocié (évidement ganglionnaire puis radiochimiothérapie) ou radiochimiothérapie d'emblée plus ou moins suivie d'un évidement ganglionnaire de rattrapage.

Plusieurs objectifs secondaires seront considérés. Tout d'abord, la survie globale sera étudiée, sans limite de temps. Les récurrences tumorales seront analysées en fonction de leur localisation, qu'elle soit locale, régionale et/ou à distance. Le délai séparant le diagnostic

initial de la maladie et la radiothérapie sera également étudié afin de déterminer si la réalisation d'un évidement ganglionnaire préalable est susceptible d'induire un retard thérapeutique. Enfin, chez les patients ayant bénéficié d'un évidement ganglionnaire de rattrapage, la concordance histologique sera examinée.

## 2 MATERIEL ET METHODES

### 2.1 DESCRIPTIF DE L'ETUDE ET DE LA POPULATION

#### 2.1.1 DESIGN DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective unicentrique portant sur des données de soins courants. La population cible était les patients de plus de 18 ans atteints d'un carcinome épidermoïde de l'oropharynx avec extension locorégionale sans atteinte métastatique pour lesquels un traitement curatif par radiothérapie est proposé lors de la RCP VADS du CHU de Lille entre 2017 et 2022. Les critères d'exclusions étaient un antécédent de chirurgie ganglionnaire cervicale, un antécédent de radiothérapie ORL, une adénopathie non résécable chirurgicalement au diagnostic, un traitement non curatif d'emblée, la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante, une inclusion dans un protocole de recherche prospectif avec traitement supplémentaire. La population a été recueillie via la base de données « WebDCR » en sélectionnant les patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de l'oropharynx avec extension ganglionnaire sans extension métastatique (cT+N+M0), présentés en RCP entre 2017 et 2022. L'étude des dossiers informatisés des patients a ensuite permis d'affiner la sélection selon les différents critères d'inclusion et d'exclusion. L'ensemble des patients a reçu un traitement à visée curative par radiothérapie plus ou moins potentialisée par sels de platine ou par thérapie ciblée. La radiothérapie a été réalisée dans les différents centres de la région selon le domicile du patient.

Chez certains patients, une décision de chirurgie ganglionnaire initiale avant radiothérapie a été prise en RCP, dans le cadre d'un traitement dissocié, en présence de critères de possible résistance à la radiothérapie dont la taille > 3 cm ou le centre nécrotique du ou des ganglions (60). Les évidements ganglionnaires ont tous été réalisés par l'équipe d'ORL du CHU de Lille.

La population a donc été divisée en deux groupes :

- Le groupe 1 regroupant les patients ayant bénéficié d'un traitement dissocié par chirurgie ganglionnaire puis radiothérapie plus ou moins potentialisée selon les caractéristiques initiales de la tumeur et l'analyse histologique de l'évidement ganglionnaire.
- Le groupe 2 regroupant les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie plus ou moins potentialisée d'emblée, suivie potentiellement d'un évidement ganglionnaire de rattrapage.

Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie post-thérapeutique de référence à moins de 6 mois de la fin de la radiothérapie ; par scanner, IRM et/ou TEP-Scanner.

Chez les patients du groupe 2, en cas de persistance ganglionnaire détectée à l'imagerie, un évidement ganglionnaire de rattrapage est effectué. Cette intervention est intégrée au traitement initial, et les persistances ganglionnaires survenant dans les six mois suivant la fin du traitement ne sont pas considérées comme des récives. L'analyse anatomopathologique définitive de ces évidements ganglionnaires a été recueillie (positive ou négative) afin d'analyser la concordance radio-histologique.

#### 2.1.2 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION :

Les caractéristiques suivantes ont été recueillies pour l'ensemble des patients : le sexe, l'âge, le Performance Status de l'OMS (36), le statut tabagique et la quantité en paquets/années, la présence d'une consommation d'alcool, le stade tumoral T selon la 8<sup>ème</sup> classification TNM AJCC/UICC (65), le statut p16 histologique, les caractéristiques radiologiques des adénopathies, la présence d'une potentialisation de la radiothérapie, le délai entre la RCP et la radiothérapie.

### 2.1.2.1 STADE TUMORAL T

Un regroupement des patients a été réalisé pour l'analyse du critère de jugement principal avec création de deux groupes : les tumeurs de stade précoce (T1+T2) et les tumeurs localement avancées (T3+T4).

### 2.1.2.2 LE STATUT P16

Les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'une estimation de leur statut HPV via détection de la protéine p16 par immunohistochimie. Cette donnée n'a pas été analysée de manière brute. Trois groupes de patients ont été créés selon leur statut p16 histologique et leur statut tabagique. En effet, un patient porteur d'un carcinome épidermoïde p16 positif mais présentant un tabagisme important estimé à plus de 10 à 20 PA est considéré comme de moins bon pronostic qu'en l'absence de tabac (44, 67), l'épidémiologie se rapprochant de celle des cancers non-HPV induits. En accord avec la pratique courante, cela nous a semblé pertinent de les différencier dans l'analyse. Le seuil de 10 PA a été utilisé dans cette étude (44).

Les trois groupes formés sont les suivants :

- Groupe 1 : patients p16 négatifs.
- Groupe 2 : patients p16 positifs mais tabagiques  $\geq$  10 PA.
- Groupe 3 : patients p16 positifs et non tabagiques ou avec un tabagisme faible à moins de 10 PA.

En cas de patient p16 positif dont le niveau de consommation tabagique était non connu, le patient a été considéré comme appartenant au groupe 2. Un regroupement a été réalisé pour l'analyse du critère de jugement principal avec création de deux groupes : les tumeurs non viroinduites (groupe 1 + 2) et les tumeurs viroinduites (groupe 3).

### *2.1.2.3 LES CARACTERISTIQUES RADIOLOGIQUES DES ADENOPATHIES*

Nous n'avons pas retenu la classification N de la 8<sup>e</sup> édition TNM de l'AJCC/UICC pour analyser les caractéristiques des adénopathies, et ce, pour plusieurs raisons. D'une part, tous les patients inclus dans l'étude n'étaient pas classés selon la version la plus récente. D'autre part, chez les patients p16 positifs, le nombre de paquets-années n'était pas toujours renseigné, et l'application de la classification spécifique aux HPV+ était variable. Nous avons donc choisi de nous appuyer sur des critères objectifs, simples et reproductibles d'un patient à un autre. Deux caractéristiques ont été prises en compte : la taille des adénopathies (supérieure ou inférieure à 3 cm) et leur aspect nécrotique ou kystique, ces éléments étant reconnus à la fois comme indicateurs pronostiques et comme facteurs de radiosensibilité intégrés dans l'élaboration du traitement. En cas d'information manquante sur le compte rendu radiologique ou de compte rendu non présent dans le dossier du patient, les images ont été réanalysées afin de mesurer la taille ganglionnaire et de relever le caractère hypodense de l'adénopathie orientant ou non vers son caractère nécrotique ou kystique.

### *2.1.2.4 LA PRESENCE D'UNE POTENTIALISATION*

Les données ont été recueillies sous la forme absence ou présence d'une potentialisation, regroupant les différentes formes de potentialisation en un seul groupe (Cisplatine, Cetuximab, autres protocoles).

## **2.2 CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : LA SURVIE SANS RECIDIVE (SSR) A 2 ANS**

L'évaluation du statut de la maladie a été réalisé au cours des consultations de suivi dont le rythme était déterminé par les recommandations de la Société Française d'ORL (SFORL) (50), jusqu'à perte de vue ou décès. Les patients ont été considérés comme en récurrence sur

des arguments radiologiques et/ou anatomopathologiques ; sur le plan local, régional ou à distance.

La Survie Sans Récidive à 2 ans (SSR) évalue le délai entre la RCP de décision thérapeutique initiale et la survenue soit d'une récidive soit du décès toute cause confondue. Cette analyse a bénéficié d'un ajustement à priori sur trois critères influençant de manière indépendante la survie sans récidive d'après la littérature sur le sujet (63,64) :

- Le stade tumoral T (T1/T2 – T3/T4).
- Le groupe HPV (groupe 1/2 – groupe 3).
- La présence d'une potentialisation de la radiothérapie.

## 2.3 CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

### 2.3.1 LA SURVIE GLOBALE (SG)

La survie globale a été analysée sans limite de temps et sans ajustement.

### 2.3.2 LES MODALITES DE RECIDIVE

La répartition des modalités de récidives entre les deux groupes (locale, locorégionale et à distance) a été recueillie et analysée.

### 2.3.3 LE DELAI ENTRE LA RCP ET LA FIN DE LA RADIOTHERAPIE

Nous avons par ailleurs analysé de manière subsidiaire le délai entre la RCP et la fin du protocole thérapeutique dans les 2 groupes étudiés pour étayer notre discussion. En effet, le choix d'un traitement dissocié pourrait entraîner un temps de traitement plus long et potentiellement influencer sur l'effet thérapeutique.

### 2.3.4 ANALYSE HISTOLOGIQUE DES EVIDEMENTS GANGLIONNAIRES DE RATTRAPAGE

Dans le groupe 2 regroupant les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie plus ou moins potentialisée d'emblée, certains présentaient une suspicion de persistance ganglionnaire

sur l'imagerie post thérapeutique. Nous avons souhaité évaluer la concordance entre cette suspicion radiologique et la présence ou non de cellules tumorales résiduelles sur l'analyse anatomopathologique définitive.

## 2.4 ANALYSE STATISTIQUE

Les analyses statistiques ont été réalisées en collaboration avec l'Unité Statistique, Evaluation Economique, Data-Management (SEED) du CHU de Lille à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les paramètres quantitatifs ont été comparés entre les 2 groupes de traitement par un test t de Student. Les paramètres qualitatifs ont été comparés par un test du Chi-deux ou par le test exact de Fisher en cas d'effectifs théoriques  $< 5$ . La survie sans récurrence (SSR) a été estimée, après censure des données à 2 ans, et représentée graphiquement dans chacun des 2 groupes selon la méthode de Kaplan-Meier puis comparée par le test du Log-Rank. Le modèle de Cox a été utilisé afin de comparer la SSR entre les 2 groupes après ajustement sur la classification T, le groupe HPV et la potentialisation. L'Hazard ratio a été dérivé du modèle de Cox comme mesure de taille d'effet avec son intervalle de confiance à 95%. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée pour chacune des variables du modèle par la méthode des résidus de Martingale. La survie globale a été évaluée par la même méthodologie que celle décrite précédemment pour la survie sans récurrence, sans censure des données. Le niveau de significativité a été fixé à 5%.

## 2.5 CADRE REGLEMENTAIRE

Le consentement des patients a été recueilli au préalable par un document signé avant la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, pour l'utilisation de leurs données à visée de recherche. L'étude a suivi le formulaire MR-004. Une déclaration a été réalisée auprès du département des ressources numériques et du délégué à la protection des données. Cette déclaration a été intégrée dans le registre des traitements du Centre Hospitalier Universitaire de Lille (DEC24-173).

### **3 RESULTATS**

#### **3.1 DESIGN DE L'ETUDE : FIGURE 16**

Entre 2017 et 2022, 504 patients ont bénéficié d'une présentation en RCP au CHU de Lille pour un carcinome épidermoïde oropharyngé cT+N+M0. Après étude des dossiers médicaux informatisés de chacun des patients, nous avons pu inclure 176 patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude et ne présentant aucun critère d'exclusion.

328 patients ont été exclus de l'analyse en raison de la présence d'un ou plusieurs des critères suivants : antécédent de chirurgie ganglionnaire ou de radiothérapie cervicale pour une première localisation tumorale, administration d'une chimiothérapie néoadjuvante dans le cadre d'une prise en charge initiale non curative, présence d'une adénopathie cervicale jugée non résécable au moment du diagnostic, ou inclusion dans un protocole de recherche prospectif prévoyant l'ajout d'une molécule expérimentale au traitement de référence.

Dans le groupe 1 ont été inclus les 41 patients (23,3%) ayant bénéficié d'un traitement dissocié par chirurgie ganglionnaire puis radiochimiothérapie. Les 135 patients (76,7%) ayant bénéficié d'une radiochimiothérapie d'emblée ont été inclus dans le groupe 2. Parmi ces patients, une persistance ganglionnaire sur l'imagerie post thérapeutique était visualisée chez 15 patients (11,1%) entraînant un évidement ganglionnaire de rattrapage.

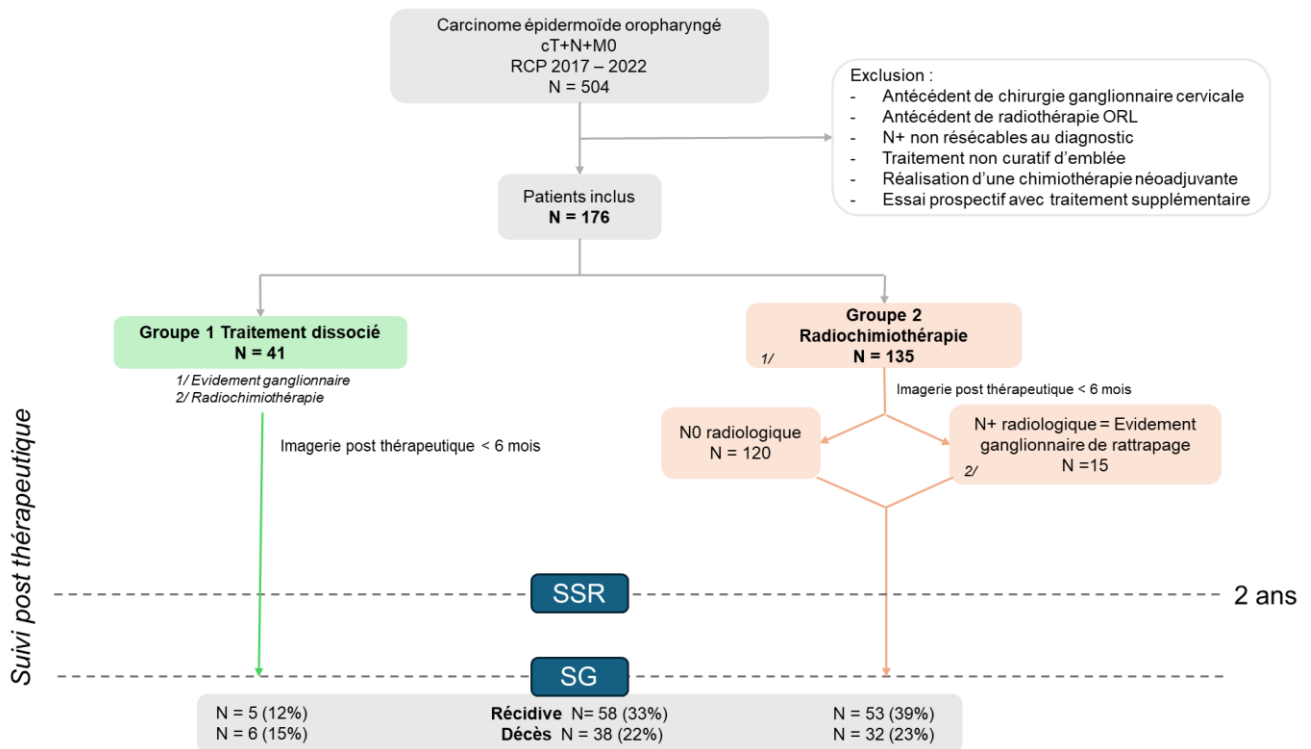


FIGURE 16 : DIAGRAMME DE FLUX DE L'ETUDE

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire - SSR : Survie Sans Récidive - SG : Survie Globale

### 3.2 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Les caractéristiques principales des patients sont exposées dans le tableau 1. Les résultats montrent une répartition homogène entre les deux groupes sur les différentes variables en dehors du stade tumoral T, des caractéristiques des adénopathies, et de la présence d'une potentialisation. Il y avait proportionnellement dans le groupe 2 « radiochimiothérapie », plus de tumeurs de stade tumoral avancé T3/T4, moins d'adénopathies de grande taille ou de caractère nécrotique/kystique, et plus de potentialisation. Un ajustement à priori sur le stade tumoral T, la présence d'une potentialisation et le groupe HPV a été réalisé.

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES PRINCIPALES DE LA POPULATION

	Population N = 176	Groupe 1 Traitement dissocié N = 41 (23,3%)	Groupe 2 Radiochimiothérapie N = 135 (76,7%)	p-value
Sexe (%)				
Homme	135 (76,7)	32 (78,05)	103 (76,30)	0,8162
Femme	41 (23,3)	9 (21,95)	32 (23,70)	
Age moyen en années (écart-type)	60,9 (8,1)	60,98 (6,93)	60,85 (8,47)	0,9322
OMS (%)				
0	126 (71,6)	34 (82,93)	92 (68,15)	*
1	47 (26,7)	5 (12,20)	42 (31,11)	
2	3 (1,7)	2 (4,88)	1 (0,74)	
3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Tabac (%)				
Oui	136 (77,3)	28 (68,29)	108 (80,0)	0,1172
Non	40 (22,7)	13 (31,71)	27 (20,0)	
Alcool (%)				
Oui	96 (54,5)	19 (46,34)	77 (57,04)	0,2284
Non	80 (45,5)	22 (53,66)	58 (42,96)	
Stade Tumoral T (%)				
T1	24 (13,6)	34 (82,93)	60 (44,44)	<b>&lt;0,0001</b>
T2	70 (39,8)			
<i>Stades précoces T1 + T2</i>	94 (53,41)			
T3	52 (29,5)			
T4	30 (17,0)	7 (17,07)	75 (55,56)	
<i>Stades avancés T3 + T4</i>	82 (46,59)			
Groupe HPV ** (%)				
1	110 (62,9)	29 (72,50)	105 (77,78)	0,4888
2	24 (13,7)			
1 + 2	134 (76,57)			
3	41 (23,4)			
1 donnée manquante				
Taille adénopathie (%)				
<3cm	110 (62,9)	15 (36,59)	95 (70,90)	<b>&lt;0,0001</b>
≥3cm	65 (37,1)	26 (63,41)	39 (29,10)	
1 donnée manquante				
Adénopathie nécrotique ou kystique (%)				
Oui	100 (57,1)	34 (82,93)	66 (49,25)	<b>0,0001</b>
Non	75 (42,9)	7 (17,07)	68 (50,75)	
1 donnée manquante				
Potentialisation (%)				
Oui	155 (88,1)	31 (75,61)	124 (91,85)	<b>0,0107</b>
Non	21 (11,9)	10 (24,39)	11 (8,15)	

\* Pour le statut OMS, au vu des effectifs, il n'a pas été possible de réaliser de test statistique.

\*\* Groupe 1 : p16 négatifs

Groupe 2 : p16 positifs et tabac ≥10 PA

Groupe 3 : p16 positifs et tabac < 10PA

### 3.3 ANALYSE DE LA SURVIE SANS RECIDIVE A 2 ANS

L'analyse a été réalisée après ajustement sur trois variables : le stade tumoral T, le groupe HPV et la présence d'une potentialisation. Ces variables d'ajustement avaient été définies au préalable, sur la base des données de la littérature, les décrivant comme exerçant une influence sur la survie des patients de manière indépendante. Sur la population générale il est survenu 58 récidives (5 dans le groupe 1, 53 dans le groupe 2) et 38 décès (6 dans le groupe 1, 32 dans le groupe 2) (Annexes 1, 10). Le reste des données a été censuré à 2 ans (85,37 % dans le groupe 1, 57,78 % dans le groupe 2) (Annexe 2). Dans la population globale, sans ajustement, le taux de survie sans récidive était de 74,84 % à 1 an, 63,35 % à 2 ans et 57,45 % à 5 ans (Annexe 3). Dans le groupe 1 « traitement dissocié », le taux de survie sans récidive était de 87,8 % à 1 an et 85,3 % à 2 ans (Annexe 4). Dans le groupe 2 « radiochimiothérapie », le taux de survie sans récidive était de 70,85 % à 1 an et de 56,51 % à 2 ans (Annexe 5). **La comparaison de la survie sans récidive à deux ans a montré une différence significative au test du Log-Rank ( $p = 0,019$ ), en analyse univariée.** Elle a été représentée via un diagramme de Kaplan-Meier (Figure 17).

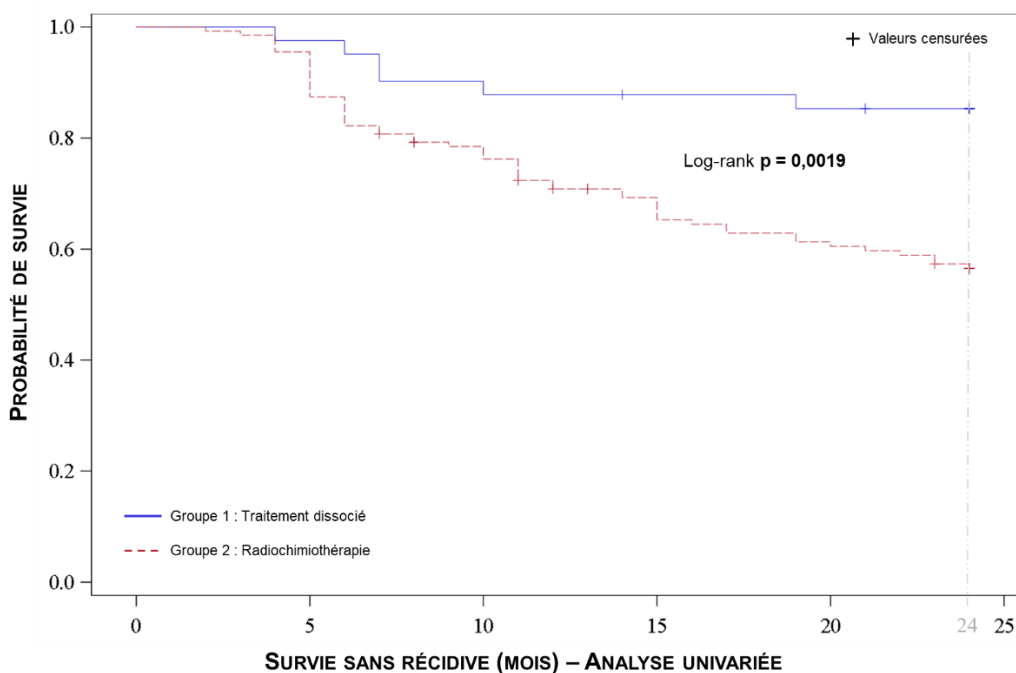


FIGURE 17 : DIAGRAMME DE KAPLAN MEIER - ESTIMATION DE LA SURVIE SANS RECIDIVE A 2 ANS, EN ANALYSE UNIVARIEE

En analyse multivariée, une régression de Cox a été réalisée, après ajustement sur le stade T, le statut HPV et la présence d'une potentialisation. Le **Hazard ratio a été calculé à 0,306**, **IC 95 % [0,128 – 0,734]**, **p = 0,0080**. Le traitement dissocié était associé une réduction significative du risque de récurrence à 2 ans de **70 %**, après ajustement (Figure 18).

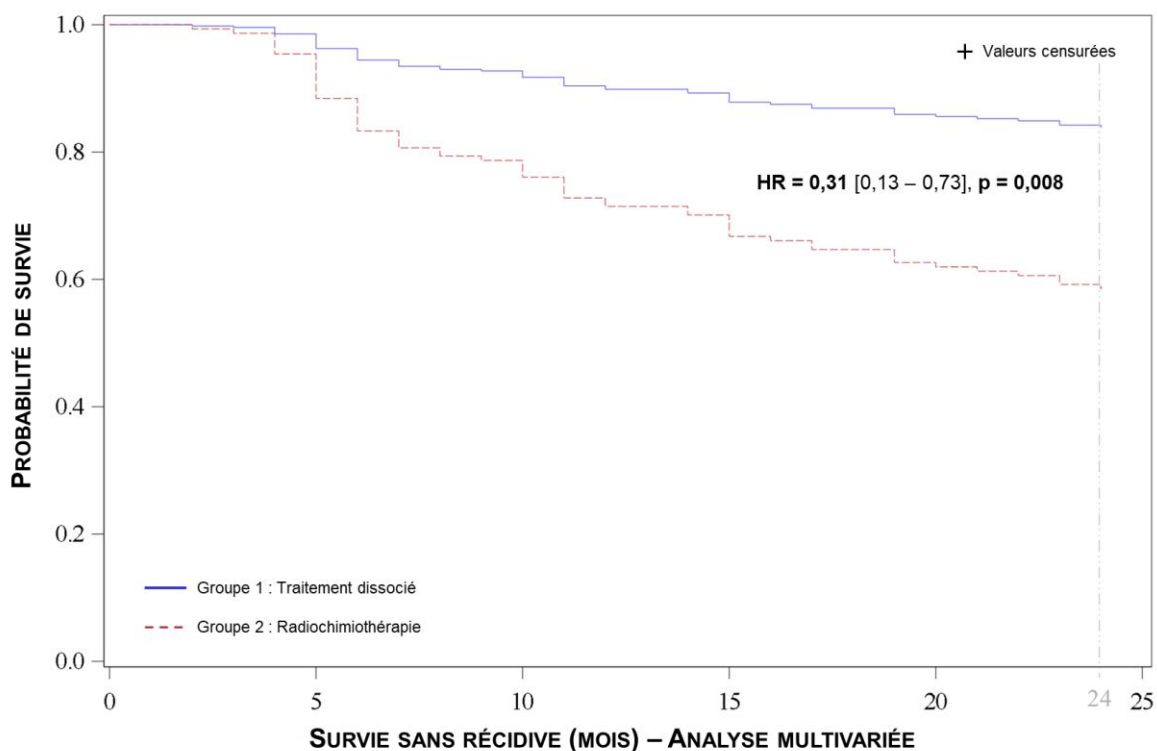


FIGURE 18 : COURBE DE SURVIE AJUSTEE - ESTIMATION DE LA SURVIE SANS RECURRENCE A 2 ANS

Le stade tumoral et la présence d'une potentialisation n'étaient pas significativement associés au risque de récurrence. En revanche, le statut HPV était fortement associé à la survie sans récurrence : les patients présentant une tumeur non HPV induite avaient un risque 23 fois plus élevé de récurrence (HR = 23,58, IC95% [3,26 – 170,37], p = 0,0017) (Tableau 2).

TABEAU 2 : ANALYSE DE L'INFLUENCE DES FACTEURS D'AJUSTEMENT DE L'ANALYSE MULTIVARIEE

	p-value	Hazard Ratio	IC 95% Hazard Ratio	
<b>Stade tumoral T</b>	0.9386	0.980	0.582	1.648
<b>Groupe HPV</b>	<b>0.0017</b>	<b>23.577</b>	3.263	170.365
<b>Potentialisation</b>	0.9578	0.975	0.377	2.518

### 3.4 ANALYSE DE LA SURVIE GLOBALE

La survie globale correspond au délai entre la RCP et la survenue du décès toutes causes confondues. L'analyse a été effectuée sans ajustement et sans limite de fin de suivi. Il existait 38 décès (6 dans le groupe 1, 32 dans le groupe 2) (Annexes 1, 8, 9). Les patients non décédés ont été censurés à la date des dernières nouvelles (85,37 % de données censurées dans le groupe 1, 76,30 % dans le groupe 2) (Annexe 6). Dans la population globale, le taux de survie globale était de 93,54 % à 1 an, 85,80 % à 2 ans, 75,72 % à 5 ans et 34,92 % à 7 ans (Annexe 7). Dans le groupe 1 « traitement dissocié », le taux de survie globale était de 97,50 % à 1 an, 94,93 % à 2 ans, 85,51 % à 5 ans et 78,38 % à 7 ans. (Annexe 8). Dans le groupe 2 « radiochimiothérapie », le taux de survie globale était de 92,31 % à 1 an, 82,88 % à 2 ans, 72,54 % à 5 ans et 33,68 % à 7 ans (Annexe 9). La comparaison de la survie globale entre les deux groupes n'a pas montré de différence significative au test du Log-Rank ( $p = 0,0992$ ). Les résultats précédents ont été représentés via un diagramme de Kaplan-Meier (Figure 19).

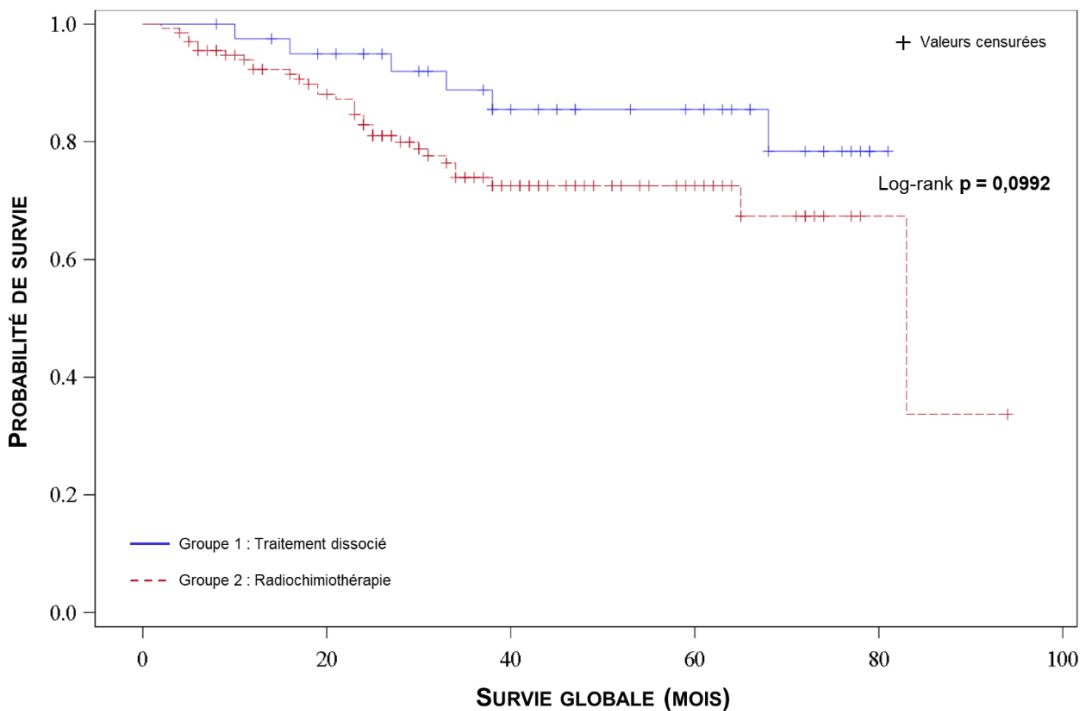


FIGURE 19 : DIAGRAMME DE KAPLAN MEIER - ESTIMATION DE LA SURVIE GLOBALE, EN ANALYSE UNIVARIEE

### 3.5 MODALITES DE RECIDIVE

Dans la population globale, 58 patients (32,95 %) ont présenté une récurrence : 5 patients dans le groupe 1 (12,2 %) et 53 patients dans le groupe 2 (39,3 %) (Annexe 10). Cette différence est significative au test du Chi-deux (39,3 % vs 12,2 % ;  $p = 0,0012$ ). Dans le groupe 1 « traitement dissocié », les cinq évolutions carcinologiques ont eu lieu uniquement sur le plan métastatique sans récurrence locale ou régionale associée. Dans le groupe 2 « radiochimiothérapie », 15 patients ont récidivé sur le plan local seul ; 16 sur le plan régional ou locorégional et 21 sur le plan métastatique avec ou sans récurrence locorégionale (Figure 20). Un patient était considéré comme en récurrence, mais en raison d'une donnée manquante dans le dossier, la localisation de la récurrence n'a pas pu être recueillie.

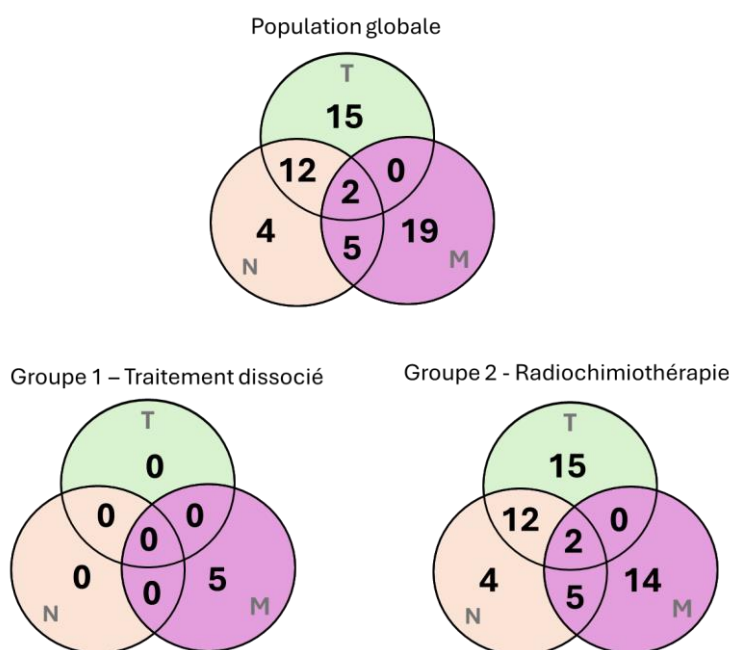


FIGURE 20 : REPRESENTATION DES MODALITES DE RECIDIVE AVEC NOMBRE DE PATIENTS. (T : RECIDIVE LOCALE, N : RECIDIVE GANGLIONNAIRE, M : EVOLUTION METASTATIQUE).

### 3.6 DELAI ENTRE LA RCP ET LA FIN DE LA RADIOTHERAPIE

L'analyse comparative du délai entre la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et la fin de la radiothérapie a montré une différence significative entre les deux groupes. Le groupe 1 présente un délai moyen de 2,66 mois (écart-type : 0,88), contre 2,08 mois (écart-type : 0,70) pour le groupe 2 (Tableau 3). Cette différence est statistiquement significative au test t de Student ( $p < 0,0001$ ).

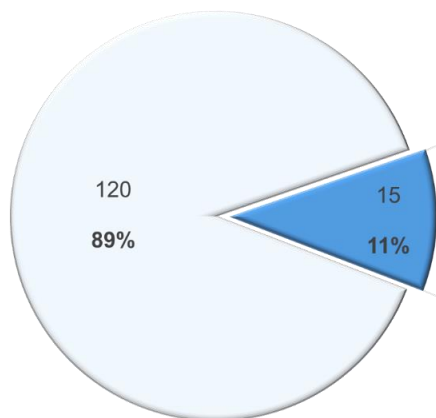
TABLEAU 3 : DELAI ENTRE LA RCP ET LA FIN DE LA RADIOTHERAPIE (EN MOIS)

Groupe d'inclusion	N	Moyenne	Déviat ion standard	Minimum	Q1	Médiane	Q3	Maximum
1	41	2.66	0.88	1.00	2.00	3.00	3.00	6.00
2	135	2.08	0.70	1.00	2.00	2.00	2.00	5.00

### 3.7 CONCORDANCE RADIO-HISTOLOGIQUE DES EVIDEMENTS GANGLIONNAIRES DE RATTRAPAGE

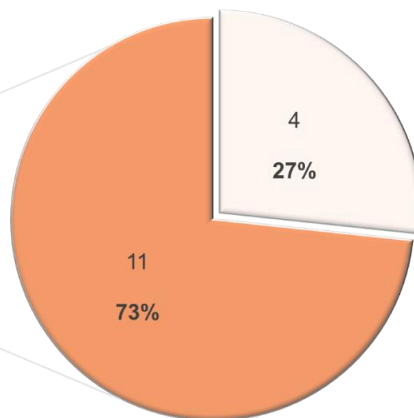
Parmi les 135 patients du groupe 2 ayant bénéficié d'une radiochimiothérapie d'emblée, 15 patients ont été considérés en persistance ganglionnaire sur l'imagerie post thérapeutique réalisée dans les 6 mois après la fin du traitement. Ces patients ont bénéficié d'un évidement ganglionnaire de rattrapage. L'analyse anatomopathologique de ces évidements ganglionnaires a mis en évidence la présence réelle de métastases ganglionnaires chez 11 patients (73,3%). Il existait donc environ 27% de faux positif de l'imagerie post thérapeutique, avec 4 patients finalement classés pN0 (Figure 21).

PERSISTANCE GANGLIONNAIRE À L'IMAGERIE  
POST-THÉRAPEUTIQUE  
GROUPE 2, N = 135



■ Absente ■ Présente

RÉSULTATS HISTOLOGIQUES DES ÉVIDEMENTS  
GANGLIONNAIRES DE RATRAPAGE  
N = 15



■ Absence de métastases (pN0) ■ Présence de métastases (pN+)

FIGURE 21 : CONCORDANCE RADIO-HISTOLOGIQUE DES EVIDEMENTS GANGLIONNAIRES DE RATRAPAGE

## 4 DISCUSSION

En pratique clinique, la prise en charge des adénopathies métastatiques d'une tumeur oropharyngée fait souvent l'objet d'un débat en réunion de concertation pluridisciplinaire. Les éléments qui semblent peser dans cette discussion sont le statut HPV du patient, son état général, ses antécédents et intoxications, l'aspect et la taille des ganglions. Toutefois, la littérature ne fournit pas de recommandations claires quant à l'intérêt de réaliser un évidement ganglionnaire premier avant la radiothérapie, par rapport à une radiochimiothérapie d'emblée suivie, si nécessaire, d'un évidement de rattrapage. Les données bibliographiques disponibles sont hétérogènes. Certaines études rapportent un bénéfice du traitement dissocié. Klausner et al. (2021) ont montré qu'un évidement ganglionnaire premier avant radiochimiothérapie améliorerait le contrôle régional chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde oropharyngé N2 – N3 (65). Ces résultats étaient confirmés par Boros et al. (2020) sur une large cohorte de 323 cancers des VADS N3 où un traitement dissocié améliorait significativement la survie globale (HR = 0,50). Ce bénéfice était particulièrement marqué chez les cancers non-oropharyngés, même si il était présent dans toutes les localisations (64). A l'inverse, d'autres travaux, comme ceux de Chen et al. (2019) (63) ou de Nevens et al. (2017) (66) ne mettaient pas en évidence de supériorité du traitement dissocié, rapportant parfois même une augmentation des toxicités, notamment des fibroses post-thérapeutiques. Au quotidien, les praticiens doivent proposer lors des RCP un protocole de soins semblant pouvoir offrir les meilleures chances de guérison et de survie au patient. Les choix thérapeutiques proposés varient, sans option universellement reconnue comme supérieure. Cette décision n'est donc pas évidente et pour une même situation clinique, chaque RCP ne proposera pas forcément le même traitement. Notre étude menée au CHU de Lille visait à comparer la survie sans récurrence à 2 ans des patients présentant un cancer oropharyngé selon le traitement reçu : traitement dissocié *versus* radiochimiothérapie (avec ou sans évidement ganglionnaire de rattrapage).

Nous avons mis en évidence une amélioration significative de la survie sans récurrence dans le groupe 1 « traitement dissocié » (87,80 % à 1 an et 85,30 % à 2 ans) comparativement au groupe 2 « radiochimiothérapie » (70,85 % à 1 an et de 56,51 % à 2 ans), soit une diminution de 70% du risque de récurrence à 2 ans (HR = 0,306 ; p = 0,0080). En revanche, aucune différence significative n'a été observée concernant la survie globale (p = 0,0992).

La survie sans récurrence a été analysée de manière univariée puis multivariée après ajustement sur trois facteurs pronostiques identifiés dans la littérature (stade tumoral T, statut HPV, et présence d'une potentialisation). Dans notre population, il existait une différence des caractéristiques initiales (stade tumoral et présence d'une potentialisation), critères sur lesquels la répartition des patients lors de la RCP s'est probablement appuyée. Pour les adénopathies de grande taille (>3cm) ou nécrotiques avec tumeur T1/T2, le choix thérapeutique a probablement eu tendance à s'orienter vers un traitement dissocié alors que pour les tumeurs T3/T4 un traitement par radiochimiothérapie d'emblée était proposé. De même, l'impossibilité de recourir à une chimiothérapie du fait de l'âge ou des comorbidités pouvait influencer la décision en faveur d'un traitement bimodal (chirurgie + radiothérapie) plutôt qu'une radiothérapie seule. Ces éléments constituent de possibles biais, mais l'ajustement réalisé a permis de maintenir la significativité des résultats de la survie sans récurrence. Par ailleurs, il n'existait pas de différence entre nos deux groupes en termes de statut HPV. En effet, ce dernier pouvait être un facteur confondant sur lequel nous avons décidé de réaliser un ajustement a priori. La radiosensibilité des adénopathies malignes liées à l'HPV est de plus en plus communément admise et plaide souvent en RCP en faveur d'un traitement par radiochimiothérapie d'emblée.

Les critères de jugement secondaires étudiés permettent de mettre en perspective le résultat principal de notre étude. Tout d'abord, la majorité des récurrences observées après traitement dissocié étaient métastatiques, soulignant un bon contrôle régional, mais posant la question de délai de mise en route de la radiothérapie sur la tumeur primitive encore en

place. En effet, nous avons constaté un allongement significatif de ce délai dans le groupe 1 « traitement dissocié » ( $p < 0,0001$ ). Par ailleurs, bien que l'analyse de la survie globale entre les deux groupes n'ait pas montré de différence significative au test de log-rank ( $p=0,0992$ ), une tendance est observée avec les tests de Wilcoxon ( $p = 0,0683$ ) et du modèle de Cox ( $p = 0,0421$ ). Ces résultats suggèrent une possible amélioration de la survie globale dans le groupe 1 « traitement dissocié ». Enfin, nous nous sommes intéressés plus précisément aux persistance ganglionnaires dans le groupe 2 et la concordance histologique des évidements ganglionnaire de rattrapage. Finalement, seulement 11% des patients ( $N = 15$ ) ont dû bénéficier d'un évidement ganglionnaire de rattrapage après un traitement premier par radiochimiothérapie. Sur les analyses anatomopathologiques définitives, il existait dans notre étude 73,3% d'histologies positives soit 26,7% de faux positifs de l'imagerie post thérapeutique et notamment du TEP-scanner. Parmi eux, deux tiers des patients étaient p16+. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature, notamment de la revue de Virk et al. (2020) retrouvant une persistance ganglionnaire histologique chez 27,3 à 100% des patients non contrôlés à l'imagerie de référence, avec une moyenne à 27% chez les patients HPV+ et 60% chez les HPV- (70). La question de la pertinence d'un traitement trimodal reste donc ouverte : si le contrôle carcinologique est amélioré par le traitement dissocié, aucun bénéfice clair en termes de survie globale n'est démontré, alors que la toxicité pourrait être accrue. L'évaluation des complications chirurgicales (vasculaires, nerveuses, cicatricielles) et de la qualité de vie (douleurs, fonction de déglutition, de phonation) apparaît nécessaire dans de futures études. Malgré l'impression clinique d'une plus grande difficulté chirurgicale en contexte post radique, Henneman et al. (2023), ne retrouvaient pas de surrisque opératoire pour les évidements ganglionnaires rattrapage (71).

Notre étude présente plusieurs atouts : un recueil exhaustif sur la période choisie avec très peu de données manquantes, une population étudiée représentative de la

population cible avec une majorité d'hommes et de patients tabagiques, un ajustement pertinent permettant de lisser les biais potentiels liés aux différences constatées entre les deux groupes. Finalement de nombreuses études ont analysé la place du traitement dissocié dans la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures mais sans forcément se focaliser sur la particularité de l'oropharynx. Klausner et al. se sont penché sur la prise en charge ganglionnaire dans le cas particulier de l'oropharynx dans une étude similaire à la nôtre en 2021, sur une cohorte de 75 cancers oropharyngés N2-N3. Ils ont pu montrer une amélioration du contrôle régional de la maladie par le traitement dissocié avec 19,8% de récurrence ganglionnaire à 5 ans dans le groupe sans chirurgie contre 0% dans le groupe avec évidement initial. Ils décrivaient également une diminution des effets indésirables de grade  $\geq 3$ , un moindre arrêt en cours de traitement et un moindre recours à une nutrition entérale ; en rapport probablement avec une diminution des doses de radiothérapie administrées sur certains organes nobles après chirurgie ganglionnaire. La récurrence locale, l'évolution métastatique, ou la survie globale n'étaient pas étudiées (65). L'effectif de notre population, avec un total de 176 patients inclus dont 41 traitements dissociés, ainsi qu'une étude globale de la survie sans récurrence quelle que soit sa localisation sont donc à considérer également comme d'autres forces de ce travail.

Cette étude présente cependant des limites, notamment son caractère rétrospectif engendrant des biais inhérents à ce mode de recueil, et unicentrique. Sa limite principale reste l'inclusion conjointe des patients HPV positifs et négatifs. En effet, il est admis aujourd'hui que ces deux entités diffèrent par leur physiopathologie, leur comportement tumoral et ganglionnaire, leur radiosensibilité et leur pronostic. Dans notre population, seule la détection de la protéine p16 par immunohistochimie a été utilisée pour estimer le statut HPV. Avec un taux de faux positifs de 10 à 15%, cette méthode diagnostique semble peu pertinente pour classer les patients de manière dichotomique. Il a été réalisé un ajustement sur le statut HPV mais il n'existait finalement pas de différence statistiquement significative

entre les deux groupes. La limite avant de pouvoir envisager des cohortes distinctes pertinentes, est donc l'absence de méthode diagnostique unique, fiable et utilisable en pratique courante par l'ensemble des centres ainsi que la question de la consommation tabagique associée (25,29). De nouvelles recommandations du *College Of American Pathologists* sont parues en 2025, confirmant l'intérêt d'un premier dépistage par p16 IHC suivi d'un test HPV spécifique (PCR ADN ou RNA ISH) (29). La généralisation de ces recommandations, notamment en France, pourrait permettre une meilleure classification des patients et la réalisation de nouvelles études de survie analysant séparément les cancers oropharyngés HPV négatifs et positifs.

Enfin, des travaux récents mettent en évidence l'intérêt de l'immunothérapie dans la stratégie curative des cancers des voies aérodigestives supérieures localement avancés. L'étude d'Uppaluri et al. (2025), a montré que l'administration péri-opératoire de pembrolizumab améliorerait significativement la survie sans récurrence, en particulier chez les patients exprimant fortement PD-L1 (CPS  $\geq$  10) (72). Ces résultats laissent entrevoir une évolution majeure des stratégies de prise en charge tumorale et ganglionnaire de ces tumeurs.

## 5 CONCLUSION

Le recours à un traitement dissocié conserve toute sa pertinence dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes oropharyngés localement avancés sur le plan ganglionnaire. Ce type d'approche thérapeutique semble particulièrement justifié en présence d'adénopathies volumineuses ou présentant un caractère kystique ou nécrotique. Cependant, malgré une amélioration de la survie sans récurrence, aucun bénéfice significatif sur la survie globale n'a été observé. Cela souligne la nécessité de mener des études complémentaires portant sur la tolérance de ce traitement trimodal, en intégrant notamment des outils d'évaluation de qualité de vie, afin de mieux cerner son impact global sur les patients.

En outre, des recherches complémentaires comparant deux cohortes distinctes selon le statut HPV déterminé par immunohistochimie et test HPV spécifique (ADN ou ARN) pourraient être intéressantes. Cela permettrait de déterminer si l'effet bénéfique observé sur la survie sans récurrence s'applique de manière équivalente aux patients HPV positifs et HPV négatifs, ou si ce traitement doit être réservé en priorité à l'un de ces sous-groupes. Étant donné la radiosensibilité des tumeurs HPV induites, notre hypothèse serait qu'une prise en charge dissociée pourrait avoir sa place de manière préférentielle pour les maladies HPV négatives. Ainsi un projet d'étude prospective interventionnelle avec randomisation pourrait être proposé pour les carcinomes oropharyngés cT+N+, avec un bras radiochimiothérapie d'emblée et un bras avec évidement ganglionnaire premier puis radiothérapie.

## 6 BIBLIOGRAPHIE

1. Lapôte-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z, Dantony E, Grosclaude P, Molinié F. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. *Bull Épidémiol Hebd.* 2023;(12-13):188-204.
2. Defossez G, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, Delafosse P. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. *St Maurice Santé Publique Fr.* 2019;372p.
3. Hammas K, Guizard AV, Lecoffre C, De Brauer C, Coureau G, Trétarre B, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Oropharynx. *Santé Publique Fr.* 2021;12p.
4. jfr.plus [Internet]. Radio anatomie de l'oropharynx et de la cavité buccale. <https://www.jfr.plus/poster/media/radio-anatomie-loropharynx-cavite-buccale>
5. Dedieu T, Cahen-Riehm S, Schultz P. EM-Consulte. Anatomie descriptive, radiologique et endoscopique du pharynx : <https://www.em-consulte.com/article/1725096/anatomie-descriptive-radiologique-et-endoscopique->
6. Fossum CC, Chintakuntlawar AV, Price DL, Garcia JJ. Characterization of the oropharynx: anatomy, histology, immunology, squamous cell carcinoma and surgical resection. *Histopathology.* juin 2017;70(7):1021-9.
7. Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* janv 2014;110(1):172-81.
8. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Med Sci.* 13 juin 2023;11(2):42.
9. Mirghani H, Jung A, Janot F, Even C. Carcinogénèse et applications thérapeutiques. *Oto-Rhino-Laryngol.* 1 janv 2016;31(2):1-12.
10. Masserot C, Peffault de Latour R, Rocha V, Leblanc T, Rigolet A, Pascal F, et al. Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer.* 15 déc 2008;113(12):3315-22.
11. Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist L. Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. *Occup Environ Med.* 1998;55(6).
12. Bravi F, Bosetti C, Filomeno M, Levi F, Garavello W, Galimberti S, et al. Foods, nutrients and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Br J Cancer.* 26 nov 2013;109(11):2904-10.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Consumption of cigarettes and combustible tobacco--United States, 2000-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 3 août 2012;61(30):565-9.

14. Van Imhoff LCR, Kranenburg GGJ, Macco S, Nijman NL, van Overbeeke EJ, Wegner I, et al. Prognostic value of continued smoking on survival and recurrence rates in patients with head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck*. avr 2016;38 Suppl 1:E2214-2220.
15. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. févr 2009;18(2):541-50.
16. Outil d'aide au repérage précoce et intervention brève : alcool, cannabis, tabac chez l'adulte - Rapport d'élaboration HAS [Internet]  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/reco403\\_rapport\\_elaboration\\_2014\\_maj2021\\_alcool\\_cannabis\\_tabac\\_cd\\_2021\\_02\\_05.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/reco403_rapport_elaboration_2014_maj2021_alcool_cannabis_tabac_cd_2021_02_05.pdf)
17. Mirghani H, Bellera C, Delaye J, Dolivet G, Fakhry N, Bozec A, et al. Prevalence and characteristics of HPV-driven oropharyngeal cancer in France. *Cancer Epidemiol*. août 2019;61:89-94.
18. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 nov 2011;29(32):4294-301.
19. Joo YH, Cho KJ, Park JO, Nam IC, Kim CS, Kim MS. High-risk human papillomavirus and lymph node size in patients with single node metastasis of oral and oropharyngeal cancer. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. avr 2014;134(4):395-400.
20. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. mars 2017;67(2):122-37.
21. Lambiel S, Dulguerov P. Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie cervico-faciale. *Rev Med Suisse*. 4 oct 2017;577:1684-9.
22. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 20 févr 2008;100(4):261-9.
23. Référence Généralités : Référentiel national de traitement des cancers des VADS [Internet].  
<https://oncologik.fr/referentiels/sforl/generalites-referentiel-national-de-traitement-des-cancers-des-vads#10>.
24. Mirghani H, Boghossian A. Le pari de la désescalade des traitements adjuvants chez les patients HPV-positifs *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale* 142 (2025) 117-118.
25. Prigge ES, Arbyn M, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* (2017) ;140(5).

26. Mirghani H, Amen F, Moreau F, Guigay J, Ferchiou M, Melkane AE, et al. Human papilloma virus testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma : what the clinician should know. *Oral Oncol.* janv 2014;50(1):1-9.
27. Augustin JG, Lepine C, Morini A, Brunet A, Veyer D, Brochard C, et al. HPV Detection in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas : What Is the Issue? *Front Oncol.* 2020;10:1751.
28. Dufour X, Beby-Defaux A, Agius G, Lacau St Guily J. HPV et cancer ORL. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale.* 1 févr 2012;129(1):32-8.
29. Lewis Js, Beadle B, Bishop Ja, Chernock Rd, Colasacco C, Kalicanin T, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2025;149(6):e115-e150
30. Cancer IND. Vaccination contre les cancers HPV [Internet]. 2025. <https://www.cancer.fr/toute-l-information-sur-les-cancers/prevenir-les-risques-de-cancers/vaccination-contre-les-cancers-hpv>
31. Papillomavirus : la vaccination recommandée jusqu'à 26 ans pour tous les hommes et les femmes [Internet]. <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A18252>
32. Mirghani H, Blanchard P. Cancer de l'oropharynx. *Oto-Rhino-Laryngol.* 1 juin 2020 ; 35(3):1-17.
33. Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 11 sept 2008;359(11):1143-54.
34. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* juill 2017;18(7):40.
35. Référence Carcinome épidermoïde de l'oropharynx [Internet]. <https://oncologik.fr/referentiels/sforl/carcinome-epidermoïdede-l-oropharynx>
36. Référentiel-régional-VADS-VF.pdf [Internet]. <https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2019/11/R%C3%A9f%C3%A9rentiel-r%C3%A9gional-VADS-VF.pdf>
37. De Raucourt D, Moriniere S, Couloigner V, Tronche S. Bilan préthérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS. Société Française d'ORL et de CCF.
38. Performance-status-OMS.pdf [Internet] <https://www.onco-grandest.fr/wp-content/uploads/2022/03/Performance-status-OMS.pdf>
39. Haerle SK, Schmid DT, Ahmad N, Hany TF, Stoeckli SJ. The value of (18)F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* juill 2011;47(7):653-9.
40. Ren J, Tian J, Yuan Y, Dong D, Li X, Shi Y, et al. Magnetic resonance imaging based radiomics signature for the preoperative discrimination of stage I-II and III-IV head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Radio.* Sept 2018;106

41. Kreeft A, Tan I, Mw van den B, Fj H, Aj B. The surgical dilemma of « functional inoperability » in oral and oropharyngeal cancer : current consensus on operability with regard to functional results. Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg. Avr 2009;34(2).
42. Miller MC, Goldenberg D, Education Committee of the American Head and Neck Society (AHNS). AHNS Series: Do you know your guidelines ? Principles of surgery for head and neck cancer : A review of the National Comprehensive Cancer Network guidelines. Head Neck. avr 2017;39(4):791-6.
43. Bidault F. DES d'imagerie oncologique. Institut Gustave Roussy. 2017 [Internet]. [https://cerf.radiologie.fr/sites/cerf.radiologie.fr/files/files/enseignement/pdf/2%2020170515\\_DES\\_modlmonco\\_bidault.pdf](https://cerf.radiologie.fr/sites/cerf.radiologie.fr/files/files/enseignement/pdf/2%2020170515_DES_modlmonco_bidault.pdf)
44. Referentiel-national-de-traitement-des-cancers-des-VADS.pdf [Internet]. <https://www.sforl.org/wp-content/uploads/2025/04/Referentiel-national-de-traitement-des-cancers-des-VADS.pdf>
45. Grégoire V, Giraud P, Vieillevigne L, Maingon P. Management of oropharyngeal squamous cell carcinoma. Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol. 2022 ; 26(1-2):174-88.
46. Pignon J, A le M, E M, J B. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. Juill 2009;92(1).
47. Noronha V, Joshi A, Patil VM, Agarwal J, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 avr 2018;36(11):1064-72.
48. Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin given once-a-week versus every-three weekly in head and neck squamous cell carcinoma: Non-inferior, equivalent, or superior? Oral Oncol. nov 2022;134:106130.
49. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol. janv 2010;11(1):21-8.
50. Béatrix B, de Raucourt D, Couloigner V, Tronche S. Actualisation de la recommandation de 2005 sur le suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS de l'adulte. Société Francaise ORL CCF. 2005.
51. Margalit DN, Anker CJ, Aristophanous M, Awan M, Bajaj GK, Bradfield L, et al. Radiation Therapy for HPV-Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: An ASTRO Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol. 2024;14(5):398-425.

52. Mehanna H, McConkey C, Rahman J, Wong WL, Smith A, Nutting C et al. PET-NECK: a multicentre randomised Phase III non-inferiority trial comparing a positron emission tomography-computerised tomography-guided watch-and-wait policy with planned neck dissection in the management of locally advanced (N2/N3) nodal metastases in patients with squamous cell head and neck cancer. *Health Technol Assess.* 1 avril 2017;21(17):1-122.
53. Mirghani H, Lang Kuhs KA, Waterboer T. Biomarkers for early identification of recurrences in HPV-driven oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* juill 2018;82:108-14.
54. Amsbaugh MJ, Yusuf M, Cash E, Silverman C, Wilson E, Bumpous J, et al. Distribution of Cervical Lymph Node Metastases From Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx in the Era of Risk Stratification Using Human Papillomavirus and Smoking Status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2016;96(2):349-53.
55. Jose J, Coatesworth AP, Johnston C, MacLennan K. Cervical node metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma: prospective analysis of prevalence and distribution. *J Laryngol Otol.* nov 2002;116(11):925-8.
56. Lida M, Murai T, Kuno M, Osumi K, Nakanishi-Imai M, Okazaki D, et al. Importance of the Number and Location of Lymph Node Metastasis in Oropharyngeal Cancer. *Vivo Athens Greece.* 2023;37(5):2210-8.
57. Park YM, Eo TS, Koh YW, Kim SH, Choi EC. Prognostic Significance of Lymph Node Status in p16+ Oropharyngeal Cancer After Surgical Treatment. *The Laryngoscope.* août 2020;130(8):1973-9.
58. Kowalchuk RO, Van Abel KM, Sauer AB, Yin LX, Garcia JJ, Harmsen WS, et al. The Number of Radiographically Positive Lymph Nodes Further Stratifies Patient Survival Among Clinical N1 Patients With Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancer. *Adv Radiat Oncol.* 2022;7(4):100926.
59. Bauwens L, Baltres A, Fiani DJ, Zrounba P, Buiret G, Fleury B, et al. Prevalence and distribution of cervical lymph node metastases in HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* avr 2021;157:122-9.
60. Vergeer MR, Doornaert P, Leemans CR, Buter J, Slotman BJ, Langendijk JA. Control of nodal metastases in squamous cell head and neck cancer treated by radiation therapy or chemoradiation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* avr 2006;79(1):39-44.
61. Zhang M, Hong AM. The human papillomavirus confers radiosensitivity in oropharyngeal cancer cells by enhancing DNA double strand break. *Oncotarget.* 21 avr 2020;11(16):1417-26.
62. Özcan-Wahlbrink M, Schiffllers C, Riemer AB. Enhanced Radiation Sensitivity of Human Papillomavirus-Driven Head and Neck Cancer: Focus on Immunological Aspects. *Front Immunol.* 2019;10:2831.
63. Chen WY, Chen TC, Lai SF, Liang THK, Huang BS, Wang CW. Outcome of bimodality definitive chemoradiation does not differ from that of trimodality upfront neck dissection followed by adjuvant treatment for >6 cm lymph node (N3) head and neck cancer. *PloS One.* 2019;14(12):e0225962.

64. Boros A, Blanchard P, Dade A, Gorphe P, Breuskin I, Even C et al. Outcomes in N3 Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Role of Upfront Neck Dissection. *Laryngoscope*. 2020;131(3).
65. Klausner G, Troussier I, Kreps S, Fabiano E, Laccourreye O, Giraud P. Impact du curage ganglionnaire cervical dans la prise en charge par chimioradiothérapie exclusive des cancers de l'oropharynx de stade N2-3 : étude observationnelle en vie réelle. *Cancer/Radiothérapie*. 1 déc 2021;25(8):771-8.
66. Nevens D, Duprez F, Bonte K, Deron P, Laenen A, De Neve W et al. Upfront vs. no upfront neck dissection in primary head and neck cancer radio(chemo)therapy: Tumor control and late toxicity. *Radiother Oncol*. 1 août 2017;124(2):220-4.
67. King G, Guignard R, Reeder E, Beck F, Conserve DF, Arwidson P, et al. Fumes-tu encore? Quitting among French and American smokers: 2000-2010. *Ann Epidemiol*. juin 2019;34:26-32.
68. Teshima A, Laverty AA, Filippidis FT. Burden of current and past smoking across 28 European countries in 2017: A cross-sectional analysis. *Tob Induc Dis*. 2022;20:56.
69. Mirghani H, Leroy C, Chekourry Y, Casiraghi O, Aupérin A, Tao Y, et al. Smoking impact on HPV driven head and neck cancer's oncological outcomes? *Oral Oncol*. juill 2018;82:131-7.
70. Virk J, Ingle M, Podesta Cm, Gujral Dm, Awad Z. Survival outcomes for head and neck cancer patients with N3 cervical nodal metastases. *Clin Otolaryngol*. mai 2020 ;45(3).
71. Henneman R, Rouwenhorst L, Karakullukcu MB, Smeele LE, Lohuis PF, van den Brekel MW, et al. Surgical site complications of isolated salvage neck dissection post-radiotherapy and post-chemoradiotherapy - A cohort analysis (1997-2017). *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. avr 2023;49(4):764-70.
72. Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y, Le Tourneau C, Lee NY, Westra W, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 3 juill 2025;393(1):37-50.

## 7 ANNEXE

### 1. Descriptif brut de la base de données

Variable		Descriptif	
Nom	Unité	Modalités	N=176
SEXE	N(%)	0	135 (76.7)
		1	41 (23.3)
		Données manquantes	0
OMS	N(%)	0	126 (71.6)
		1	47 (26.7)
		2	3 (1.7)
TABAC	N(%)	Données manquantes	0
		0	40 (22.7)
		1	136 (77.3)
T	N(%)	Données manquantes	0
		1	24 (13.6)
		2	70 (39.8)
		3	52 (29.5)
		4	30 (17.0)
ALCOOL	N(%)	Données manquantes	0
		0	80 (45.5)
		1	96 (54.5)
GROUPE_P16	N(%)	Données manquantes	0
		1	110 (62.9)
		2	24 (13.7)
		3	41 (23.4)
N_PLUS_3_CM	N(%)	Données manquantes	1
		0	110 (62.9)
		1	65 (37.1)
N_KYSTIQUE_NECROTIQUE	N(%)	Données manquantes	1
		0	75 (42.9)
		1	100 (57.1)
GROUPE_INCLUSION	N(%)	Données manquantes	1
		1	41 (23.3)
		2	135 (76.7)
POTENTIALISATION	N(%)	Données manquantes	0
		0	21 (11.9)
		1	155 (88.1)
PERSISTANCE_N_IMAGERIE	N(%)	Données manquantes	0
		0	120 (88.9)
		1	15 (11.1)
ANAPATH_CURAGE_RATTRAPAGE	N(%)	Données manquantes	41
		0	4 (26.7)
		1	11 (73.3)
RECIDIVE	N(%)	Données manquantes	161
		0	118 (67.0)
		1	58 (33.0)
RECIDIVE_T	N(%)	Données manquantes	0
		0	147 (83.5)
		1	29 (16.5)
RECIDIVE_N	N(%)	Données manquantes	0
		0	153 (86.9)
		1	23 (13.1)
RECIDIVE_M	N(%)	Données manquantes	0
		0	150 (85.2)
		1	26 (14.8)
DECES	N(%)	Données manquantes	0
		0	138 (78.4)
		1	38 (21.6)
AGE		N	176
		Données manquantes	0
		Moyenne ± Ecart-type	60.9 ± 8.1
		Médiane (Q1;Q3)	61.0 (56.0 ; 65.0)
DELAI_RCP_FIN_RT		Minimum   Maximum	39.0   84.0
		N	176
		Données manquantes	0
		Moyenne ± Ecart-type	2.2 ± 0.8
		Médiane (Q1;Q3)	2.0 (2.0 ; 3.0)
		Minimum   Maximum	1.0   6.0

## 2. Résumé des valeurs censurées et non censurées pour le calcul de la SSR

	Groupe d'inclusion	Total	Evènement	Censures (N)	Censures (%)
	1	41	6	35	<b>85.37</b>
	2	135	57	78	<b>57.78</b>
<b>Total</b>		176	63	113	64.20

## 3. Estimation de la SSR dans la population globale

Temps (mois)	Probabilité de survie	Probabilité cumulée de survenue de l'évènement	Erreur standardisée de survie	Nombre d'évènements	Nombre restant
0	1.0000	0	0	0	176
6	0.8523	0.1477	0.0267	26	150
12	<b>0.7484</b>	0.2516	0.0328	44	127
18	0.6881	0.3119	0.0353	54	114
24	<b>0.6335</b>	0.3665	0.0369	63	96
30	0.6122	0.3878	0.0377	66	75
36	0.6038	0.3962	0.0381	67	69
42	0.5858	0.4142	0.0390	69	57
48	0.5745	0.4255	0.0398	70	48
54	0.5745	0.4255	0.0398	70	41
60	<b>0.5745</b>	0.4255	0.0398	70	36
66	0.5745	0.4255	0.0398	70	23
72	0.5495	0.4505	0.0453	71	16
78	0.5495	0.4505	0.0453	71	6
84	0.2748	0.7252	0.1956	72	1

## 4. Estimation de la SSR dans le groupe 1 – Traitement dissocié

Temps (mois)	Probabilité de survie	Probabilité cumulée de survenue de l'évènement	Erreur standardisée de survie	Nombre d'évènements	Nombre restant
0	1.0000	0	0	0	41
6	0.9512	0.0488	0.0336	2	39
12	<b>0.8780</b>	0.1220	0.0511	5	36
18	0.8780	0.1220	0.0511	5	35
24	<b>0.8530</b>	0.1470	0.0555	6	0

## 5. Estimation de la SSR dans le groupe 2 - Radiochimiothérapie

Temps (mois)	Probabilité de Survie	Probabilité cumulée de survenue de l'évènement	Erreur Standard de Survie	Nombre d'évènements	Nombre restant
0	1.0000	0	0	0	135
6	0.8222	0.1778	0.0329	24	111
12	<b>0.7085</b>	0.2915	0.0393	39	91
18	0.6289	0.3711	0.0422	49	79
24	<b>0.5651</b>	0.4349	0.0435	57	0

## 6. Résumé des valeurs censurées et non censurées pour le calcul de la SG

	Groupe d'inclusion	Total	Evènement	Censures (nombre)	Censures (pourcentage)
	1	41	6	35	<b>85.37</b>
	2	135	32	103	<b>76.30</b>
Total		176	38	138	78.41

## 7. Estimations de la SG dans la population globale

Temps (mois)	Probabilité de survie	Probabilité cumulée de décès	Erreur standardisée de survie	Nombre d'évènements	Nombre restant
0	1.0000	0	0	0	176
6	0.9657	0.0343	0.0138	6	166
12	<b>0.9354</b>	0.0646	0.0189	11	152
18	0.9101	0.0899	0.0222	15	142
24	<b>0.8580</b>	0.1420	0.0275	23	122
30	0.8202	0.1798	0.0311	28	97
36	0.7766	0.2234	0.0350	33	82
42	0.7572	0.2428	0.0367	35	63
48	0.7572	0.2428	0.0367	35	50
54	0.7572	0.2428	0.0367	35	42
60	<b>0.7572</b>	0.2428	0.0367	35	37
66	0.7302	0.2698	0.0443	36	23
72	0.6984	0.3016	0.0525	37	16
78	0.6984	0.3016	0.0525	37	6
84	<b>0.3492</b>	0.6508	0.2483	38	1

## 8. Estimations de la SG dans le groupe 1 – Traitement dissocié

Temps (mois)	Probabilité de survie	Probabilité cumulée de décès	Erreur Standardisée de Survie	Nombre de Décès	Nombre restant
0	1.0000	0	0	0	41
6	1.0000	0	0	0	41
12	<b>0.9750</b>	0.0250	0.0247	1	39
18	0.9493	0.0507	0.0349	2	37
24	<b>0.9493</b>	0.0507	0.0349	2	33
30	0.9197	0.0803	0.0447	3	30
36	0.8880	0.1120	0.0532	4	28
42	0.8551	0.1449	0.0606	5	23
48	0.8551	0.1449	0.0606	5	19
54	0.8551	0.1449	0.0606	5	18
60	<b>0.8551</b>	0.1449	0.0606	5	17
66	0.8551	0.1449	0.0606	5	12
72	0.7838	0.2162	0.0880	6	9
78	0.7838	0.2162	0.0880	6	4
84	<b>0.7838</b>	0.2162	0.0880	6	0

## 9. Estimation de la SG dans le groupe 2 - Radiochimiothérapie

Temps (mois)	Probabilité de survie	Probabilité cumulée de décès	Erreur standardisée de Survie	Nombre de Décès	Nombre restant
0	1.0000	0	0	0	135
6	0.9552	0.0448	0.0179	6	125
12	<b>0.9231</b>	0.0769	0.0234	10	113
18	0.8979	0.1021	0.0269	13	105
24	<b>0.8288</b>	0.1712	0.0342	21	89
30	0.7878	0.2122	0.0382	25	67
36	0.7393	0.2607	0.0429	29	54
42	0.7254	0.2746	0.0443	30	40
48	0.7254	0.2746	0.0443	30	31
54	0.7254	0.2746	0.0443	30	24
60	<b>0.7254</b>	0.2746	0.0443	30	20
66	0.6735	0.3265	0.0647	31	11
72	0.6735	0.3265	0.0647	31	7
78	0.6735	0.3265	0.0647	31	2
84	<b>0.3368</b>	0.6632	0.2403	32	1

## 10. Récidives selon le groupe d'inclusion

		Récidive		
		0	1	Total
Groupe 1 Traitement dissocié	N	36	<b>5</b>	41
	%	20.45	2.84	23.30
	%/ligne	87.80	<b>12.20</b>	
	%/colonne	30.51	8.62	
Groupe 2 Radiochimiothérapie	N	82	<b>53</b>	135
	%	46.59	30.11	76.70
	%/ligne	60.74	<b>39.26</b>	
	%/colonne	69.49	91.38	
Total	N	118	<b>58</b>	176
	%	67.05	<b>32.95</b>	100.00

## 8 TABLE DES ILLUSTRATIONS

### 8.1 FIGURES

FIGURE 1 : TAUX D'INCIDENCE EN FRANCE (TAUX STANDARDISES MONDE) DES CANCERS OROPHARYNGES SELON L'ANNEE : .....	1
FIGURE 2 : TENDANCES DE LA SURVIE NETTE STANDARDISEE DES CANCERS DE L'OROPHARYNX A 1, 5 ET 10 ANS SELON L'ANNEE DE DIAGNOSTIC ET IC95% .....	2
FIGURE 3 : LE PHARYNX ET SES TROIS ETAGES : .....	3
FIGURE 4 : PHARYNX : .....	4
FIGURE 5 : SCHEMA DE L'OROPHARYNX EN COUPE TRANSVERSALE : .....	5
FIGURE 6 : REPERES HORIZONTAUX ET VERTICAUX DEFINISSANT LES AIRES GANGLIONNAIRES.....	6
FIGURE 7 : AIRES GANGLIONNAIRES SELON LA CLASSIFICATION DE ROBBINS MODIFIEE.....	8
FIGURE 8 : DELIMITATION DES AIRES DE LA CLASSIFICATION DE ROBBINS MODIFIEE.....	8
FIGURE 9 : ONCOGENESE DES CANCERS OROPHARYNGES SELON L'IMPLICATION DE L'HPV.....	13
FIGURE 10 : CLASSIFICATION TNM 8 <sup>E</sup> EDITION : CARCINOMES EPIDERMOÏDES OROPHARYNGES P16 NEGATIFS.....	14
FIGURE 11 : CLASSIFICATION TNM 8 <sup>E</sup> EDITION : CARCINOMES EPIDERMOÏDES OROPHARYNGES P16 POSITIFS.....	15
FIGURE 12 : PROTOCOLES DE DELIVRANCE DE DOSES DE RADIOTHERAPIE DANS LES CANCERS OROPHARYNGES – TUMEURS EN PLACE.....	21
FIGURE 13 : DIAGRAMME DE PRISE EN CHARGE DES CARCINOMES EPIDERMOÏDES OROPHARYNGES DE STADE DEBUTANT.....	23
FIGURE 14 : DIAGRAMME DE PRISE EN CHARGE DES CARCINOMES EPIDERMOÏDES OROPHARYNGES DE STADE AVANCE.....	24
FIGURE 15 : CALENDRIER DE SURVEILLANCE APRES CANCER DES VADS.....	26
FIGURE 16 : DIAGRAMME DE FLUX DE L'ETUDE.....	38
FIGURE 17 : DIAGRAMME DE KAPLAN MEIER - ESTIMATION DE LA SURVIE SANS RECIDIVE A 2 ANS, EN ANALYSE UNIVARIEE.....	40
FIGURE 18 : COURBE DE SURVIE AJUSTEE - ESTIMATION DE LA SURVIE SANS RECIDIVE A 2 ANS.....	41
FIGURE 19 : DIAGRAMME DE KAPLAN MEIER - ESTIMATION DE LA SURVIE GLOBALE, EN ANALYSE UNIVARIEE.....	42
FIGURE 20 : REPRESENTATION DES MODALITES DE RECIDIVE AVEC NOMBRE DE PATIENTS. (T : RECIDIVE LOCALE, N : RECIDIVE GANGLIONNAIRE, M : EVOLUTION METASTATIQUE).....	43
FIGURE 21 : CONCORDANCE RADIO-HISTOLOGIQUE DES EVIDEMENTS GANGLIONNAIRES DE RATTRAPAGE.....	45

## 8.2 TABLEAUX

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES PRINCIPALES DE LA POPULATION.....	39
TABLEAU 2 : ANALYSE DE L'INFLUENCE DES FACTEURS D'AJUSTEMENT DE L'ANALYSE MULTIVARIEE.....	41
TABLEAU 3 : DELAI ENTRE LA RCP ET LA FIN DE LA RADIOTHERAPIE (EN MOIS) .....	44

**AUTEURE : Nom : PERROIS**

**Prénom : JULIETTE**

**Date de soutenance : 26 septembre 2025**

**Titre de la thèse :** Analyse comparative de la survie sans récurrence des carcinomes épidermoïdes oropharyngés avec atteinte ganglionnaire traités par radiochimiothérapie ou par traitement dissocié.

**Thèse - Médecine - Lille 2025**

**Cadre de classement :** Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale

**DES + FST/option :** Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale

**Mots-clés :** Cancer de l'oropharynx, épidémiologie ganglionnaire cervical, radiothérapie, traitement dissocié, survie sans récurrence, survie globale, HPV

**Contexte :** La prise en charge des adénopathies métastatiques des carcinomes épidermoïdes oropharyngés est un enjeu majeur dans l'élaboration de la stratégie thérapeutique. Celle-ci peut être réalisée par radiochimiothérapie ou par épidémiologie ganglionnaire puis radiochimiothérapie dans le cadre d'un traitement dissocié. Les bénéfices d'un tel traitement ne sont pas consensuels dans la littérature. L'objectif de ce travail est de comparer la survie sans récurrence à 2 ans selon le traitement reçu.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique qui incluait les patients traités de manière curative pour un carcinome épidermoïde oropharyngé avec extension ganglionnaire au CHU de Lille entre 2017 et 2022. La population a été séparée en deux groupes selon le traitement reçu : groupe 1 « traitement dissocié » et groupe 2 « radiochimiothérapie ». La survie sans récurrence a été analysée de manière univariée puis multivariée après ajustement sur le stade tumoral, le statut HPV, et la présence d'une potentialisation de la radiothérapie.

Une analyse univariée de survie globale a été réalisée en tant que critère de jugement secondaire.

**Résultats :** 176 patients ont été inclus dans notre étude, avec 41 patients dans le groupe 1 et 135 patients dans le groupe 2. La survie sans récurrence à 2 ans était statistiquement meilleure dans le groupe 1 « traitement dissocié » en analyse univariée ( $p = 0,019$ ) et en analyse multivariée avec un Hazard ratio à 0,306, IC 95 % [0,128 – 0,734],  $p = 0,0080$ . Les patients présentant des tumeurs non HPV induites avaient un risque de récurrence 23 fois plus élevé (HR = 23,58 ; IC95% [3,26 – 170,37] ;  $p = 0,0017$ ). La comparaison de la survie globale entre les deux groupes n'a pas montré de différence significative ( $p = 0,0992$ ).

**Conclusion :** Notre étude a permis de montrer une amélioration significative de la survie sans récurrence à 2 ans chez les patients traités par traitement dissocié, en analyse uni et multivariée ; sans amélioration de la survie globale. Cette approche thérapeutique semble particulièrement justifiée en présence d'adénopathies de grande taille ou présentant un caractère kystique ou nécrotique.

**Composition du Jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur François MOUAWAD**

**Monsieur le Docteur Xavier LIEM**

**Madame le Docteur Samia BOUHIR**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Martin MORISSE**