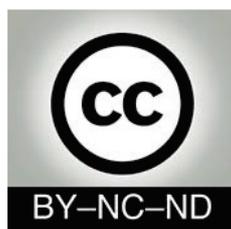




<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



Université Claude Bernard



**ANNÉE 2021**

**N° 10**

**INCIDENCE ET DISTRIBUTION DES METASTASES  
GANGLIONNAIRES CERVICALES DANS LE  
CARCINOME EPIDERMOIDE DE L'OROPHARYNX  
HPV-POSITIF ET HPV-NEGATIF**

*Incidence and distribution of cervical lymph node  
metastases in HPV-positive and HPV-negative  
oropharyngeal squamous cell carcinoma*

**THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le **8 janvier 2021**

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine Par

**Laurence PATAS d'ILLIERS ép. BAUWENS**

**Née le 25 février 1992 à Paris**

**Sous la direction du Professeur Vincent GREGOIRE**

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

---

2019-2020

Président de l'Université

Frédéric FLEURY

Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales

Pierre COCHAT

Directeur Général des Services

Damien VERHAEGUE

## **SECTEUR SANTE**

UFR DE MEDECINE LYON EST

Doyen : Gilles RODE

UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE  
LYON SUD - CHARLES MERIEUX

Doyen : Carole BURILLON

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
ET BIOLOGIQUES (ISPB)

Directeur : Christine VINCIGUERRA

UFR D'ODONTOLOGIE

Doyen : Dominique SEUX

INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE  
READAPTATION (ISTR)

Directeur : Xavier PERROT

DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE  
DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE

Directeur : Anne-Marie SCHOTT

## **SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE**

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Directeur : Fabien DE MARCHI

UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES  
ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)

Directeur : Yannick VANPOULLE

POLYTECH LYON

Directeur : Emmanuel PERRIN

I.U.T. LYON 1

Directeur : Christophe VITON

INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES  
ET ASSURANCES (ISFA)

Directeur : Nicolas LEBOISNE

OBSERVATOIRE DE LYON

Directeur : Isabelle DANIEL

ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT  
ET DE L'EDUCATION (ESPE)

Directeur Alain MOUGNIOTTE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)**

|                            |   |
|----------------------------|---|
| ADHAM Mustapha             | Chirurgie Digestive,                            |
| BONNEFOY Marc              | Médecine Interne, option Gériatrie,             |
| BURILLON-LEYNAUD Carole    | Ophthalmologie,                                 |
| CHIDIAC Christian          | Maladies infectieuses ; Tropicales,             |
| FLOURIE Bernard            | Gastroentérologie ; Hépatologie,                |
| FOUQUE Denis               | Néphrologie,                                    |
| GEORGIEFF Nicolas          | Pédopsychiatrie,                                |
| GILLY François-Noël        | Chirurgie générale,                             |
| GLEHEN Olivier             | Chirurgie Générale,                             |
| GOLFIER François           | Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale, |
| GUEUGNIAUD Pierre-Yves     | Anesthésiologie et Réanimation urgence,         |
| LAFRASSE RODRIGUEZ- Claire | Biochimie et Biologie moléculaire,              |
| LAVILLE Martine            | Nutrition – Endocrinologie,                     |
| LINA Gérard                | Bactériologie,                                  |
| MION François              | Physiologie,                                    |
| MORNEX Françoise           | Cancérologie ; Radiothérapie,                   |
| MOURIQUAND Pierre          | Chirurgie infantile,                            |
| NICOLAS Jean-François      | Immunologie,                                    |
| PIRIOU Vincent             | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale,    |
| SALLES Gilles              | Hématologie ; Transfusion,                      |
| SIMON Chantal              | Nutrition,                                      |
| THIVOLET Charles           | Endocrinologie et Maladies métaboliques,        |
| THOMAS Luc                 | Dermato –Vénérologie,                           |
| TRILLET-LENOIR Véronique   | Cancérologie ; Radiothérapie,                   |
| VALETTE Pierre Jean        | Radiologie et imagerie médicale,                |

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)**

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| ALLAOUCHICHE Bernard           | Anesthésie-Réanimation Urgence,                 |
| BERARD Frédéric                | Immunologie,                                    |
| BONNEFOY- CUDRAZ Eric          | Cardiologie,                                    |
| BOULETREAU Pierre              | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie,      |
| CERUSE Philippe                | O.R.L,  |
| CHAPET Olivier                 | Cancérologie, radiothérapie,                    |
| DES PORTES DE LA FOSSE Vincent | Pédiatrie,                                      |
| DORET Muriel                   | Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale, |
| FARHAT Fadi                    | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire,       |
| FESSY Michel-Henri             | Anatomie – Chirurgie Ortho,                     |
| FEUGIER Patrick                | Chirurgie Vasculaire,                           |
| FRANCO Patricia                | Physiologie – Pédiatrie,                        |
| FRANCK Nicolas                 | Psychiatrie Adultes,                            |
| FREYER Gilles                  | Cancérologie ; Radiothérapie,                   |
| JOUANNEAU Emmanuel             | Neurochirurgie,                                 |
| KASSAI KOUPI Behrouz           | Pharmacologie Fondamentale, Clinique,           |
| LANTELME Pierre                | Cardiologie,                                    |
| LEBECQUE Serge                 | Biologie Cellulaire,                            |
| LIFANTE Jean-Christophe        | Chirurgie Générale,                             |

|                        |  |
|------------------------|--|
| LONG Anne              | Médecine vasculaire,   |
| LUAUTE Jacques         | Médecine physique et Réadaptation,                           |
| MOJALLAL Alain-Ali     | Chirurgie. Plastique,  |
| PAPAREL Philippe       | Urologie,  |
| PEYRON François        | Parasitologie et Mycologie,                                  |
| PICAUD Jean-Charles    | Pédiatrie,   |
| POUTEIL-NOBLE Claire   | Néphrologie,   |
| REIX Philippe          | Pédiatrie,   |
| RIOUFFOL Gilles        | Cardiologie,   |
| RUFFION Alain          | Urologie,  |
| SALLE Bruno            | Biologie et Médecine du développement et de la reproduction, |
| SANLAVILLE Damien      | Génétique,   |
| SAURIN Jean-Christophe | Hépatogastroentérologie,                                     |
| SERVIEN Elvire         | Chirurgie Orthopédique,                                      |
| SEVE Pascal            | Médecine Interne, Gériatrie,                                 |
| THOBOIS Stéphane       | Neurologie,  |
| TRONC François         | Chirurgie thoracique et cardio,                              |
| WALLON Martine         | Parasitologie mycologie,                                     |

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)**

|                       |  |
|-----------------------|--|
| BACHY Emmanuel        | Hématologie,                                     |
| BARREY Cédric         | Neurochirurgie,                                  |
| BELOT Alexandre       | Pédiatrie,                                       |
| BOHE Julien           | Réanimation urgence,                             |
| BOSCHETTI Gilles      | Gastro-entérologie Hépat.                        |
| BREVET-QUINZIN Marie  | Anatomie et cytologie pathologiques,             |
| CHO Tae-hee           | Neurologie,                                      |
| CHOTEL Franck         | Chirurgie Infantile,                             |
| COTTE Eddy            | Chirurgie générale,                              |
| COURAND Pierre-Yves   | Cardiologie,                                     |
| COURAUD Sébastien     | Pneumologie,                                     |
| DALLE Stéphane        | Dermatologie,                                    |
| DEMILY Caroline       | Psy-Adultes,                                     |
| DESESTRET Virginie    | Histo.Embryo.Cytogénétique,                      |
| DEVOUASSOUX Gilles    | Pneumologie,                                     |
| DISSE Emmanuel        | Endocrinologie diabète et maladies métaboliques, |
| DUPUIS Olivier        | Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,  |
| GHESQUIERES Hervé     | Hématologie,                                     |
| GILLET Pierre-Germain | Biologie Cellulaire,                             |
| HAUMONT Thierry       | Chirurgie Infantile,                             |
| LASSET Christine      | Epidémiologie., éco. Santé,                      |
| LEGA Jean-Christophe  | Thérapeutique – Médecine Interne,                |
| LEGER FALANDRY Claire | Médecine interne, gériatrie,                     |
| LUSTIG Sébastien      | Chirurgie. Orthopédique,                         |
| MARIGNIER Romain      | Neurologie,                                      |
| NANCEY Stéphane       | Gastro Entérologie,                              |
| PASSOT Guillaume      | Chirurgie Générale,                              |
| PIALAT Jean-Baptiste  | Radiologie et Imagerie médicale,                 |
| ROUSSET Pascal        | Radiologie imagerie médicale,                    |
| TAZAROURTE Karim      | Médecine Urgence,                                |
| THAI-VAN Hung         | Physiologies – ORL,                              |



PETER DEREK Laure  
PONCET Delphine  
RASIGADE Jean-Philippe  
ROSSIGNOL Audrey  
SKANJETI Andréa  
SUJOBERT Pierre  
VALOUR Florent  
VUILLEROT Carole

Physiologie,  
Biochimie, Biologie cellulaire,  
Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière,  
Immunologie,  
Biophysique. Médecine nucléaire.  
Hématologie – Transfusion,  
Mal infect.  
Médecine Physique Réadaptation,

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)**

AUFFRET Marine  
BERHOUMA Moncef  
BOLZE Pierre-Adrien  
CHATRON Nicolas  
DANANCHE Cédric  
JAMILLOUX Yvan  
KOPPE Laetitia  
LE QUELLEC Sandra  
PERON Julien  
PETER DEREK  
PUTOUX DETRE Audrey  
RAMIERE Christophe  
SUBTIL Fabien  
VISTE Anthony

Pharm.fond.pharm clinique,  
Neurochirurgie,  
Gynécologie Obstétrique,  
Génétique,  
Epid.éco.santé,  
Médecine Interne – Gériatrie,  
Néphrologie,  
Hémato.transfusion,  
Cancérologie ; radiothérapie,  
Physiologie – Neurologie,  
Génétique,  
Bactériologie-virologie,  
Bio statistiques,  
Anatomie,

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE**

BENEDINI Elise,  
DEPLACE Sylvie,

### **PROFESSEURS EMERITES**

*Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.*

ANDRE Patrice  
ANNAT Guy  
CAILLOT Jean Louis  
ECOCHARD René  
FLANDROIS Jean-Pierre  
LAVILLE Maurice  
LLORCA Guy  
MALICIER Daniel  
MATILLON Yves  
MOYEN Bernard  
PACHECO Yves  
PRACROS Jean-Louis  
SAMARUT Jacques  
TEBIB Jacques

Bactériologie – Virologie,  
Physiologie,  
Chirurgie générale,  
Bio-statistiques,  
Bactériologie – Virologie; Hygiène hospitalière,  
Thérapeutique – Néphrologie,  
Thérapeutique,  
Médecine Légale et Droit de la santé,  
Epidémiologie, Economie Santé et Prévention,  
Orthopédiste,  
Pneumologie,  
  
Biochimie et Biologie moléculaire,  
Rhumatologie,

## Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.  
Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée si j'y manque.

## **TITRE DE LA THESE**

**Incidence et distribution des métastases ganglionnaires cervicales  
dans le carcinome épidermoïde de l'oropharynx HPV-positif et  
HPV-négatif.**

## **COMPOSITION DU JURY**

### **Président**

Monsieur le Professeur Michel RIVOIRE  
UFR Lyon Est  
Coordonnateur du Département de chirurgie oncologique  
Directeur de l'Enseignement du Centre Léon Bérard

### **Directeur de thèse**

Monsieur le Professeur Vincent GREGOIRE  
Université Catholique de Louvain  
Chef du département de radiothérapie du Centre Léon Bérard

### **Membres**

Monsieur le Professeur Philippe CERUSE  
UFR Lyon Sud  
Chef du service d'ORL et chirurgie cervico-faciale de l'Hôpital de la  
Croix Rousse

Madame le Professeur Mojgan DEVOUASSOUX  
UFR Lyon Est  
Responsable de la pathologie gynécologique à l'Hôpital Lyon Sud et  
l'Hôpital de la Croix Rousse, référente de l'anatomopathologie des  
cancers rares gynécologiques

Monsieur le Professeur Philippe MAINGON  
Université Paris-Sorbonne  
Onco-radiothérapie, Hôpital Pitié-Salpêtrière

Monsieur le Docteur Pierre SAINTIGNY  
Oncologue médical et chercheur, spécialiste de la recherche  
translationnelle, Centre Léon Bérard

Remerciements

Aux membres du jury.

**Monsieur le Professeur Michel RIVOIRE**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger et présider cette thèse. Merci de votre implication pour la formation des jeunes médecins. Soyez assuré de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Vincent GREGOIRE**

Merci de m'avoir confié ce sujet de thèse. Votre expertise en radiothérapie ORL est mondialement reconnue. Merci pour vos enseignements pleins de clartés. Travailler à vos côtés m'a permis d'acquérir une méthodologie et une rigueur qui me seront précieuses. Merci de me faire confiance en m'acceptant comme assistante spécialiste dans votre service en mai prochain.

**Monsieur le Professeur Philippe CERUSE**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Je suis admirative de votre expertise en chirurgie ORL. Soyez assuré de mon profond respect.

**Madame le Professeur Mojgan DEVOUASSOUX**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Votre expertise en pathologie gynécologique est précieuse pour la communauté médicale. Soyez assuré de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Philippe MAINGON**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse. Votre expertise en radiothérapie et notamment en cancérologie ORL est remarquable. Soyez assuré de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Pierre SAINTIGNY**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Vos connaissances en oncologie moléculaire sont remarquables et font avancer les espoirs thérapeutiques en cancérologie.

À tous les médecins et équipes paramédicales croisés au cours de l'internat,

Oncologie-Hématologie, Centre Hospitalier de Valence

1<sup>er</sup> semestre d'oncologie, le baptême du feu. Heureusement que c'était avec le meilleur cointerne de galère Corentin. Merci Dominique Dramais pour ton accueil en nos premiers jours d'internat, merci Hélène Joosten (je pense à toi à chaque fois que j'entends Michel Sardou ou Vianney) et Bruno Anglaret (ton humour répétitif « chut la voilà » fonctionnait à chaque fois) pour votre apprentissage et votre humour.

Oncologie-Hématologie, Centre Hospitalier de Bourg-en-Bresse

Merci Hubert Orfeuvre pour ta passion de l'enseignement et de l'oncologie, ce semestre m'a énormément appris. Merci de m'avoir conseillé de quand même aller voir ce qu'il se passait en radiothérapie, tu avais raison. Je suis contente que vous ayez recruté le meilleur de tous (PAC). Merci Sophie Dupire, Marie-Claire Perrin et Marie-Sophie Noel. Et surtout merci Pauline pour ce semestre haut en couleur, on a bien ri quand même. Merci à l'équipe d'infirmiers et de secrétaires pour tous les bons moments dans le service.

Pneumologie, Centre Hospitalier Lyon Sud

Merci à toute l'équipe de Pneumo B, merci Professeur Souquet et Professeur Couraud pour vos enseignements et votre gentillesse, merci Emilie mon modèle, merci Martin, Myriam, merci à la meilleure des psychologues. Merci Oriane pour ces 6 mois côte à côte !

Radiothérapie, Centre Léon Bérard/Villefranche-sur-Saône

3 semestres dans ce double service ! Bravo Séverine, pour ton meilleur taux de conversion d'oncologues médicales en radiothérapeutes ! Merci Cécile, Coralie et Vardouhie pour votre accueil dans le Beaujolais. Merci à toute l'équipe de Villefranche et de Lyon, aux manipulateurs, physiciens, dosimétristes et secrétaires. Merci Line pour ton aide au moment de choisir la radiothérapie, merci Line et Pascal nos parents de l'ESTRO, merci à l'ensemble du service de m'accueillir en mai. Merci aux différentes équipes de cointernes, la team Blandine, Fabien, Melissa, Mandy, Virginie, Marielle, Laurence, et la team actuelle Adeline, Alexiane, Alice, Jean, Mathilde, Raphael. Merci aux meilleurs assistants PM, Tristan, Aude, Waisse, Sophie.

Gynéco - Sarcome, Centre Léon Bérard

Merci à nos assistants du tonnerre Pauline (« Docteur, j'ai un grave problème ! ») et Mehdi. Big up à mes cointernes Blandine, Andy, Chloé et Justine. Merci Pr Blay, Pr Ray Coquard, Dr Bachelot, Dr Tredan, Dr Heudel, Dr Dufresne, pour votre enseignement. Merci aux équipes infirmières, infirmières cliniciennes, secrétaires, du CLB sans qui rien ne serait possible de jour comme de nuit.

Radiothérapie, Centre Hospitalier Lyon Sud

Merci Pr Chapet pour votre enseignement en consultation, au contourage et au bloc. Merci Mélanie Deberne pour ton enseignement en ORL et en pneumo, et ta douceur. Merci Nathalie pour ta disponibilité. Merci Durandal, Petatar, Cecilia, Mounaim, Madiha, sans oublier Corina !

Radiothérapie, Centre Marie Curie, Valence

A Bertrand Fleury, Matthieu Bosset, Sébastien Clippe, Emilie Bonnet et Daddi Zouaï, merci pour votre gentillesse, merci de m'avoir transmis vos connaissances et votre expérience, j'ai beaucoup admiré votre manière de travailler, ainsi que l'ensemble de l'équipe.

Radiologie, Centre Hospitalier Lyon Sud

Merci Pr Pialat et Pr Rousset de m'avoir acceptée en plus pendant le semestre, merci à tous les radiologues du service qui m'ont beaucoup appris. Grâce à vous je me suis sentie experte en scanner thoracique Covid-19 !

### À ma famille,

Merci Paul-Henri pour ton amour, ton attention, pour nos 3 années de mariage passées et toutes celles à venir. Avec toi c'est super super ! Merci tout particulièrement aujourd'hui pour tes encouragements et ton aide organisationnelle très précieuse pour ma thèse.

Merci papa et maman de m'avoir toujours montré votre confiance en moi notamment dans les études. Merci maman pour ton écoute indéfectible, merci papa pour ta sensibilité et pour nos belles discussions orales ou écrites.

À mes frères et sœurs, Astrid, Bertrand (Bertrand, Astrid) et Isaure. Merci Astrid pour ta relecture de ce manuscrit et d'autres, et Isaure, bon courage tu verras c'est super super !

Merci à mes grands-parents, Bonne-Maman et Grand-Père, pour votre exemple de couple, et les moments de complicité bd Pereire en 2<sup>e</sup> et 3<sup>ème</sup> année, dans les moments heureux et plus difficiles de l'époque. Merci Bonne-Maman et Bon-Papa de m'avoir constamment mise en valeur, pour votre générosité et votre caractère battant, c'était une joie d'habiter près de chez vous.

Merci à ma belle-famille : Nono, Michel, pour votre affection, votre générosité sans faille et les moments délicieux à La Brosse. Justine et Henri, Inès et Grégoire, merci pour les discussions animées (!) et les debriefs enrichissants (!!), pour votre expertise de publicateurs. Dédicace à vos enfants Leopold, Pacôme, Jacinthe, Octave, Melchior, Brune et Augustine.

A mes cousins-copains Mathilde, Gabrielle, Vinciane, Antoinette, Pierre-Marie, merci pour cette enfance de rêve et notre amitié qui continue.

Merci Tante Sophie et Oncle Gérard pour vos bons soins pendant ma P1. Merci Vanina, Emilio, Solange y Nano.

### À mes amis,

Merci Charlotte pour ton amitié sans faille depuis le lycée, je sais que je pourrai toujours compter sur toi et c'est réciproque.

Merci à mes amis depuis la fac à Paris, Victoire et Max (vive Paola 🥰), Hélène et Léo pour cette super coloc qui m'a tant aidée pendant l'externat, merci Hélène pour toutes nos aventures et ta fidélité malgré la distance. Merci Marie, Domi et Claire pour la sous colle de l'amour qui nous a quand même bien aidées pour en arriver là. Merci Louis et Tiphaine pour votre fidélité attentionnée. Merci Greg, Mam, Farouk, Héloïse. Merci Eeetienne, merci Béné. À toute l'équipe Tour de France !

Merci Gaby (pour toutes nos aventures extrascolaires !) et Nico, Marjo et PAT, Meringue et Mayeul, Melou et Charles, Mike et Mélanie, c'est une vraie joie d'être à Lyon tous ensemble !

Merci à nos amis au soutien indéfectible, Martin et Florette, Nico et Hortense, Manu et Béré.

Merci à mes amis lyonnais, Violette (coup de cœur à J1 d'internat) et Xav, François et Elisabeta, Maël et Leila, Marie, Océane, Anaïs et Maxime, Hugo et ta ptite famille, Étienne, merci pour les bons moments au Gang des gastronomes. Merci Sixtine et Robin, Gaspard et Hortense, Fortu et Anouck, Juliette et Etienne. Merci Noémie et Baptiste, Laetitia et Pierre, Elisabeth et Henri. Merci les amis, c'est aussi grâce à vous qu'on aime tant Lyon !

Merci à mes copines Blandinette et Paulette, meilleures cointernes et meilleur trio pour refaire le monde et rire énormément. Merci à tous les internes et assistants d'onco que j'ai côtoyés en stage et à l'AJORA. Merci aux fondateurs de l'AJORA pour votre belle inspiration qui rend l'internat d'onco à Lyon plus chaleureux. Merci Tristan, Hélène, Mélodie, et bien sûr Line, pour votre aide au moment du choix de la radiothérapie.

## Table des matières

|    |   |    |
|----|---|----|
| A. | ABBREVIATIONS.....  | 16 |
| B. | RESUME.....   | 17 |
| C. | INTRODUCTION : CANCERS DE L'OROPHARYNX LIÉS AU<br>PAPILLOMAVIRUS .....  | 19 |
| 1. | Anatomie de l'oropharynx .....  | 19 |
| 2. | Épidémiologie des cancers de l'oropharynx .....   | 20 |
| 3. | Oncogenèse liée à l'HPV .....   | 23 |
| a. | Aspects épidémiologiques.....   | 23 |
| b. | Aspects biologiques .....   | 25 |
| c. | Aspects cliniques.....  | 27 |
| 4. | Stadification .....   | 28 |
| 5. | Données thérapeutiques.....   | 34 |
| a. | Stade précoce (T1-T2 N0 selon la classification TNM 8, soit stade I et II pour les<br>CE-OP p16- et stade I N0 pour les CE-OP p16+) : ..... | 34 |
| b. | Stade localement avancé : T3-T4 et/ou N+ (stade III-IV pour les CE-OP p16-, stade<br>II-IV et stade I N+ pour les CE-OP p16+) :.....        | 36 |
| c. | Recommandations pour le traitement ganglionnaire : .....  | 38 |
| 6. | Rationnel de l'étude .....  | 40 |
| D. | ARTICLE EN ANGLAIS .....  | 42 |
| 1. | Lettre de couverture .....  | 42 |
| 2. | Autorisation éthique .....  | 43 |
| 3. | Original Manuscript .....   | 44 |
|    | Title:.....   | 44 |
|    | Key words:.....   | 47 |
|    | INTRODUCTION .....  | 48 |
|    | MATERIALS AND METHODS .....   | 49 |
|    | Patient population .....  | 49 |
|    | Work-up and treatment strategy.....   | 50 |
|    | HPV status analysis.....  | 51 |
|    | Data analysis .....   | 51 |
|    | RESULTS .....   | 52 |
|    | Patient characteristics.....  | 52 |
|    | Clinical nodal staging and nodal distribution .....   | 55 |
|    | Pathological nodal invasion .....   | 59 |

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| Survival and recurrence rates ..... | 62 |
| DISCUSSION.....                     | 63 |
| CONCLUSIONS .....                   | 66 |
| Footnote.....                       | 67 |
| Author Contribution .....           | 67 |
| References .....                    | 68 |
| E. Annexe .....                     | 75 |
| F. RESULTATS COMPEMENTAIRES .....   | 78 |
| G. CONCLUSIONS SIGNEES .....        | 80 |

## A. ABBREVIATIONS

HPV: Human Papillomavirus; OP SCC: Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma; LND:

Lymph-node dissection; p16-: p16-negative; p16+: p16-positive; cN+: clinical node invasion;

pN+: pathological node invasion; PY:pack-year.

CE-OP: Carcinome épidermoïde de l'oropharynx ; CT: chimiothérapie; EEG: extension extra-

ganglionnaire; Gy: Gray; HIS : hybridation in situ; HPV+: liés à l'HPV; HPV-: non liés à

l'HPV; IHC: immunohistochimie; p16+: p16-positif; p16-: p16-négatif; RTE: radiothérapie;

SG: survie globale ; SSP: survie sans progression.

## **B. RESUME**

### **Objectif**

Dans le carcinome épidermoïde de l'oropharynx (CE-OP), des recommandations de consensus ont été publiées concernant la sélection des aires ganglionnaires à traiter, par chirurgie ou radiothérapie. L'objectif de cette étude était de comparer l'incidence et la distribution des métastases ganglionnaires cervicales dans les CE-OP liés à l'HPV (HPV+) et non liés à l'HPV (HPV-) d'une grande série de patients ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire cervical au cours de leur traitement.

### **Méthodes**

L'étude s'est concentrée sur des patients atteints de carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx traités par différents types de curage ganglionnaire cervical de janvier 2014 à décembre 2018 dans 3 établissements français. Les patients ayant un antécédent de cancer ORL, de chirurgie du cou, ayant reçu une chimiothérapie d'induction ou ayant un cancer de primitif inconnu ont été exclus. Le statut HPV a été déterminé par le statut p16 obtenu par immunohistochimie. Pour chaque patient, le statut ganglionnaire clinique et histologique ainsi que la distribution ganglionnaire dans chaque aire cervicale (de Ia à V) ont été rapportés.

### **Résultats**

Deux cent soixante-trois patients traités pour un CE-OP ont été inclus, soit 126 p16-négatifs (p16-) et 137 p16-positifs (p16+). Le taux d'atteinte ganglionnaire clinique (cN+) était de 54% et 88,3% dans les groupes p16- et p16+, respectivement ( $p < 0,001$ ) ; le taux correspondant

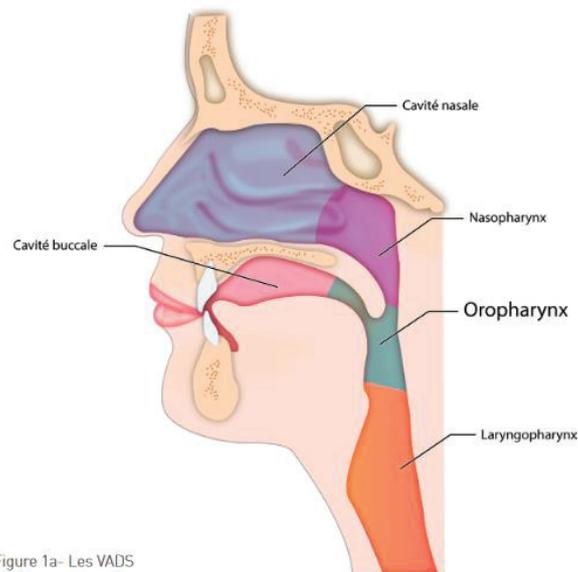
d'atteinte ganglionnaire microscopique (pN+) était de 61,9% et 91,2%, respectivement ( $p < 0,001$ ). Dans les groupes p16- et p16+, la différence entre les taux de cN+ et de pN+ n'était pas statistiquement significative. Concernant la distribution ganglionnaire clinique, le taux d'envahissement de l'aire IV homolatérale était supérieur chez les patients p16+ ( $p=0,003$ ), et le taux d'envahissement des aires III et IV controlatérales était inférieur chez les patients p16+ ( $p=0,003$  et  $p=0,045$ , respectivement). Concernant la distribution ganglionnaire microscopique, chez les patients sans envahissement ganglionnaire clinique (cN0), aucune différence significative n'a été observée entre les patients p16- et p16+ ( $p=0,33$  à 1) ; les ganglions positifs ont été identifiés dans les aires II, III et IV homolatérales, et aucun ganglion positif n'a été identifié au niveau controlatéral. Chez les patients cN+, l'atteinte ganglionnaire microscopique prédomine aux niveaux Ib, II, III, IV et V homolatéraux, sans différence entre les patients p16- et p16+ ; mais le taux d'envahissement était significativement plus élevé dans l'aire II chez les patients p16+ (92,5% contre 71,6% chez les patients p16-,  $p=0,001$ ), et plus faible dans l'aire Ib chez les patients p16+ (8,7% contre 22,4% chez les patients p16-,  $p=0,036$ ). Dans le cou contralatéral des patients p16-, les métastases ganglionnaires ont été principalement observées aux niveaux II, III et IV, alors que pour les patients p16+, les métastases ganglionnaires n'ont été observées qu'au niveau II ( $p=0,03$ ).

## **Conclusion**

Cette étude démontre l'incidence plus élevée de cN+ et de pN+ chez les patients ayant un CE-OP p16+, mais ne démontre aucune différence significative dans la distribution du drainage des ganglions lymphatiques entre le CE-OP p16- et p16+. Cela permet de conclure qu'en l'état actuel des connaissances, aucune différence ne doit être faite entre les patients p16- et p16+ en ce qui concerne la définition du volume ganglionnaire cervical à traiter.

## C. INTRODUCTION : CANCERS DE L'OROPHARYNX LIÉS AU PAPILLOMAVIRUS

### 1. Anatomie de l'oropharynx



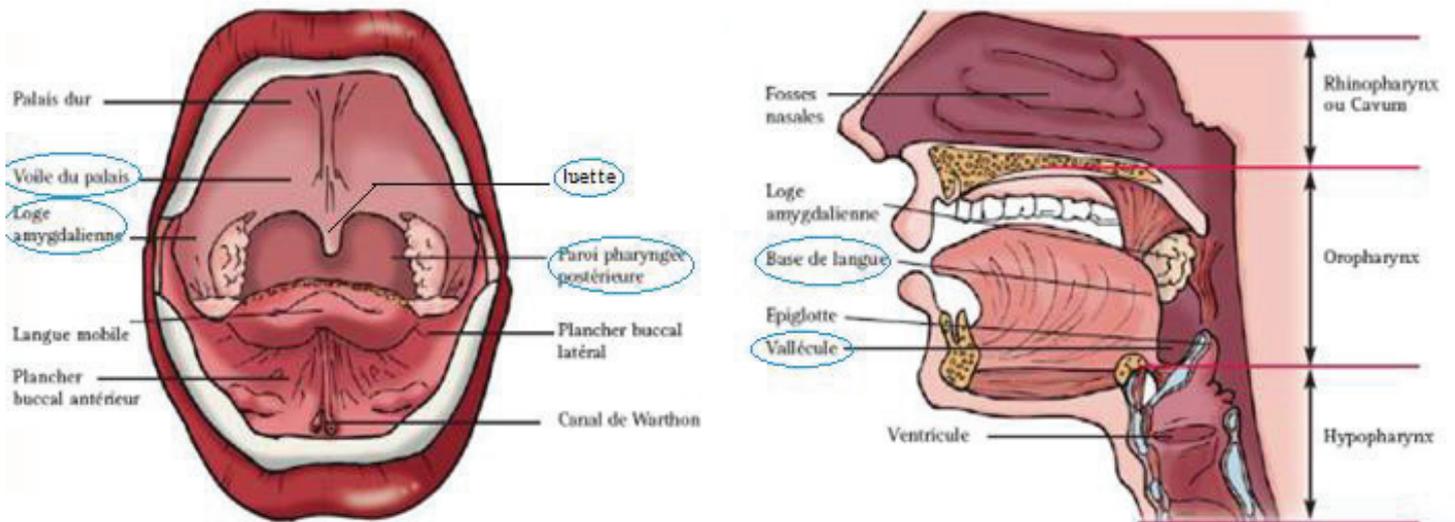
Les voies aéro-digestives supérieures.

*Cancers de l'opharynx et papillomavirus oncogènes, Institut Gustave Roussy.*

<https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/oropharynx-papillomavirus-2014.pdf>

L'oropharynx est l'étage du pharynx situé entre le nasopharynx (cavum) et le pharyngo-larynx, en regard des vertèbres C2 et C3. Ses limites sont :

- Supérieure : le palais mou
- Inférieure : l'os hyoïde
- Antérieure : isthme du gosier, jonction palais dur/palais mou
- Postérieure : espace rétropharyngé, en arrière du pharynx muqueux



*Voies aéro-digestives supérieures, vue de face bouche ouverte, et coupe sagittale. Les zones entourées font partie de l'oropharynx.*

Il est composé de :

- Paroi antérieure :
  - Base de langue
  - Sillon glosso-épiglottique ou vallécule
- Paroi latérale :
  - Amygdale (loge, fosse et piliers amygdaliens)
  - Sillon amygdalo-glosse
- Paroi pharyngée postérieure
- Paroi supérieure :
  - Voile (palais mou)
  - Luette (uvule)

## **2. Épidémiologie des cancers de l'oropharynx**

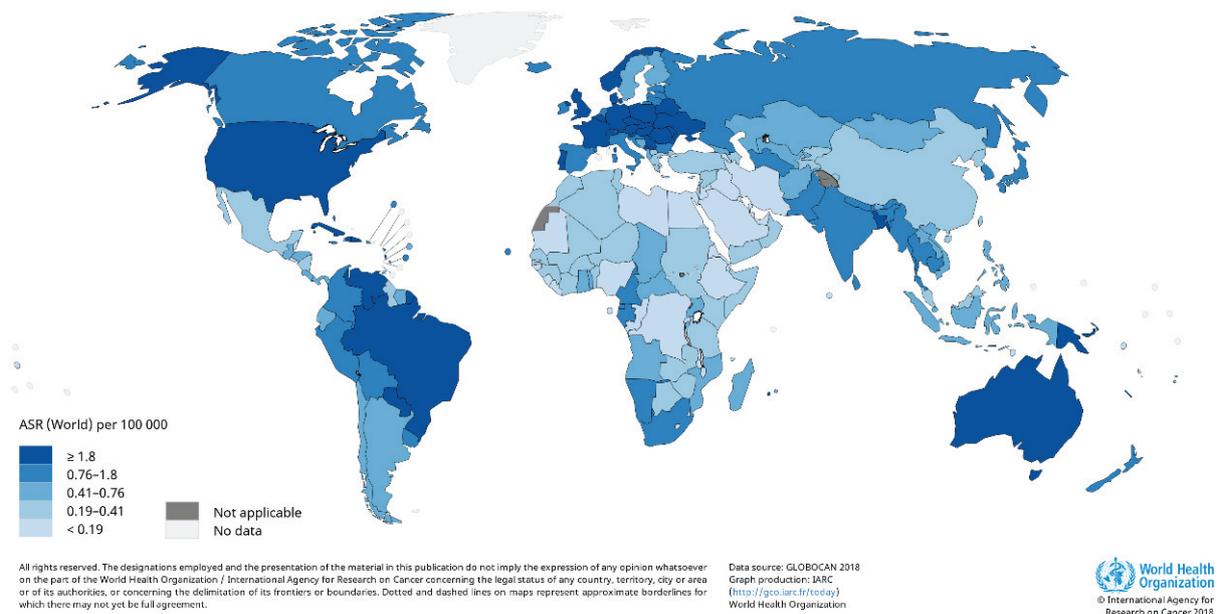
Les cancers ORL (des voies aérodigestives supérieures) représentent les 7<sup>es</sup> cancers en incidence dans le monde (10,1 % de tous les cancers en 2018), avec en France 16 000 nouveaux cas et 5000 morts par an. Ils sont la 9<sup>e</sup> cause de mortalité par cancer dans le monde.

Parmi eux, les cancers de l'oropharynx représentent 92 887 nouveaux cas par an (0,5 % de tous les cancers soit le 24<sup>e</sup> en incidence) et 51 005 morts par an (0,5 % de tous les cancers) en 2018 [1].

L'incidence en Belgique et en France sont les plus élevées d'Europe : la France compte 4 654 nouveaux cas par an (4,4 % de l'incidence mondiale et 16,6 % de l'incidence européenne).

Ces cancers sont en très grande majorité des carcinomes épidermoïdes.

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, oropharynx, both sexes, all ages



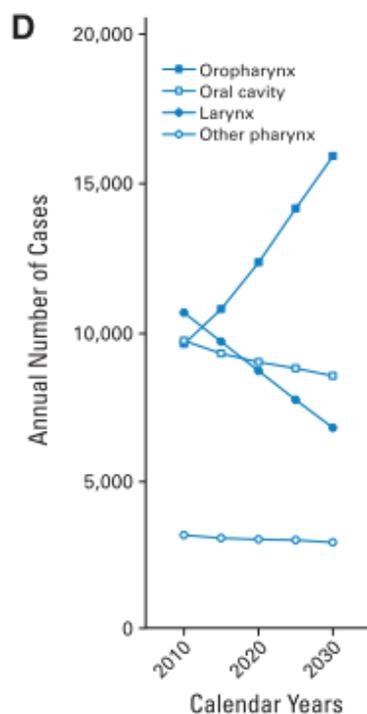
### *Incidence des cancers de l'oropharynx dans le monde (selon GLOBOCAN)*

Les facteurs de risque historiques sont la consommation de tabac et d'alcool. Ces 40 dernières années, il a été observé une diminution globale de l'incidence des cancers des voies aéro-digestives supérieures, sauf pour les cancers de l'oropharynx dont l'incidence a au contraire augmenté [2]. Cela a été mis en relation avec l'apparition d'une nouvelle étiologie : le virus HPV [3].

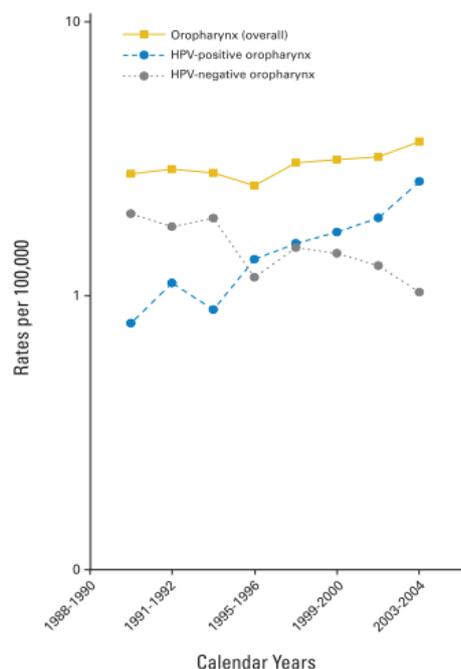
| Country         | Reference              | Years     | Incidence trends for oropharyngeal cancers |          | Incidence trends for other head and neck cancers |                 |
|-----------------|------------------------|-----------|--|----------|--|-----------------|
|                 |                        |           | Men  | Women    | Men  | Women           |
| Australia       | Hocking, 2011 [51]     | 1982–2005 | Increase                                   | Increase | Decrease   | Stable          |
| Canada          | Auluck, 2010 [52]      | 1980–2006 | Increase                                   | Increase | Decrease   | Stable          |
| Denmark         | Blomberg, 2011 [53]    | 1978–2007 | Increase                                   | Increase | Increase   | Increase        |
| England         | Reddy, 2010 [59]       | 1985–2006 | Increase                                   | Increase | Increase   | Increase        |
| Japan           | Ioka, 2005 [55]        | 1965–1999 | Increase                                   | Increase | Increase   | Stable          |
| The Netherlands | Braakhus, 2009 [9]     | 1989–2006 | Increase                                   | Increase | Stable   | Increase        |
| Norway          | Mork, 2010 [56]        | 1981–2005 | Increase                                   | Increase | Decrease   | Stable/decrease |
| Sweden          | Hammarstedt, 2006 [58] | 1970–2002 | Increase                                   | Increase | NR   | NR              |
| USA             | Chaturvedi, 2008 [60]  | 1973–2004 | Increase                                   | Decrease | Decrease   | Decrease        |

Chaturvedi et al 2012

Depuis la mise en évidence de l'implication de l'HPV, l'incidence des cancers de l'oropharynx liés à l'HPV ne cesse d'augmenter, comme le montre l'étude de Chaturvedi aux États-Unis, mais de nombreuses études montrent des résultats similaires notamment en Europe ou en Australie. La prévalence du cancer de l'oropharynx liés à l'HPV varie selon les pays mais est autour de 30 à 35% dans le monde[4], et jusqu'à 50% en France.



*Estimation du nombre annuel de patients atteints de cancers de l'oropharynx, de la cavité buccale, du larynx et du pharynx jusqu'en 2030 [en utilisant les taux d'incidence observés entre 1973 et 2007 dans neuf registres du programme Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)]. Chaturvedi et al [2]*



*Taux d'incidence des cancers de l'oropharynx liés et non liés à l'HPV entre 1988 et 2004 à Hawaii, Iowa et Los Angeles. Chaturvedi et al [2]*

Il existe d'autres facteurs de risque beaucoup plus rares : l'exposition aux rayonnements, les infections chroniques, l'immunosuppression à long terme, une hygiène buccale ou une alimentation mauvaise, des prothèses dentaires mal ajustées. L'anémie de Fanconi, l'ataxie-télangiectasie, le syndrome de Bloom, le syndrome de Li-Fraumeni et la dyskératose congénitale sont des causes héréditaires rares de CE-OP.

La survie spécifique à 5 ans des CE de l'oropharynx est de 41% tous stades confondus.

### **3. Oncogenèse liée à l'HPV**

#### **a. Aspects épidémiologiques**

Les papillomavirus humains ou HPV (Human Papilloma Virus) sont de petits virus à ADN très ubiquitaires de la famille des Herpès virus. On compte actuellement plus de 200 génotypes dont 120 identifiés et séquencés. Ce sont des virus à tropismes muqueux (responsables de lésions précancéreuses ou de cancers) ou cutanés (responsables de verrues, condylomes, papillomes). Ce sont des virus très résistants dans le milieu extérieur.

Il est maintenant démontré que les infections chroniques par les HPV oncogènes sont étroitement liées aux habitudes sexuelles : précocité des premiers rapports sexuels, nombre, type et fréquence des rapports, nombre de partenaires, ainsi que le tabagisme selon un schéma dose-dépendant et l'existence d'un déficit immunitaire. L'infection par HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde.

Parmi les HPV à tropisme muqueux responsables de lésions précancéreuses ou de cancers, il existe deux catégories de virus : les HPV à bas risque et à haut risque oncogène. Les HPV à bas risque oncogène (6, 11, 40, 42-44, 54, 61, 72, 81, 89) sont essentiellement à l'origine de condylomes génitaux et anaux et des papillomes génitaux, anaux ou laryngés (surtout observés chez l'enfant). Les HPV à haut risque oncogène (type 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, et haut risque probable : 26, 53, 66, 68, 73, 82) sont, eux, responsables de :

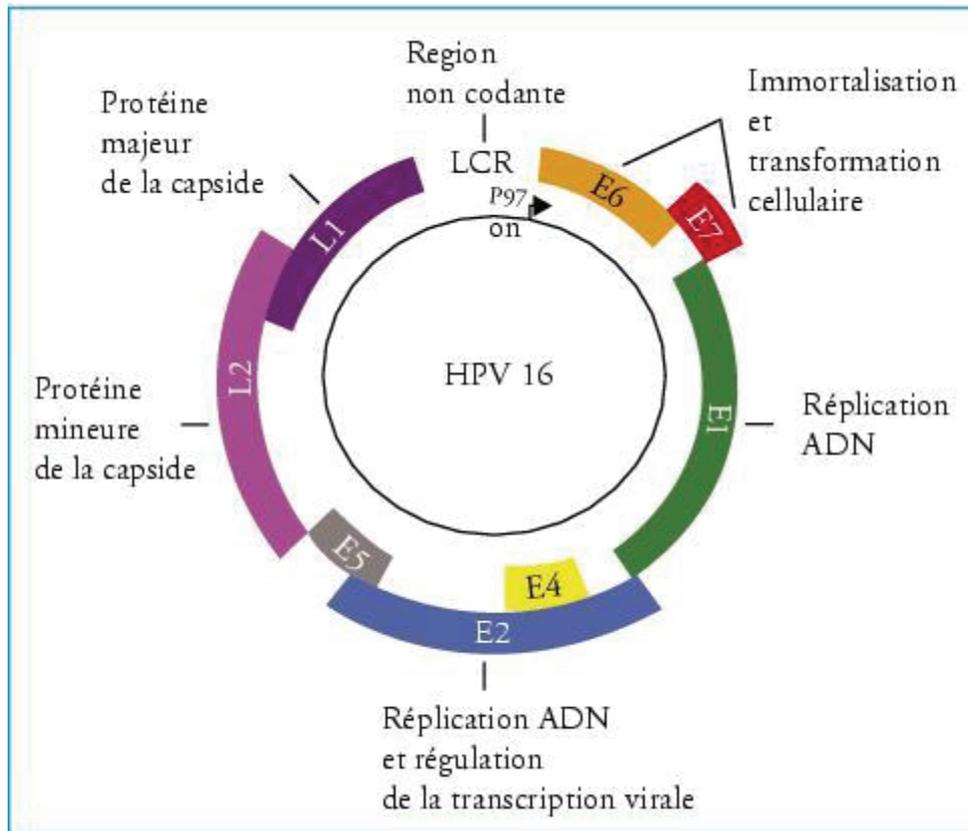
- la quasi-totalité des cancers du col de l'utérus,
- plus de 80% des cancers anaux,
- 30% à 70% des cancers ORL selon la localisation géographique (HPV16 est le génotype responsable dans près de 90% des cas.)
- 15% à 70% des CE de la verge

La physiopathologie du tropisme au niveau des VADS et en particulier au niveau oropharyngé des CE à HPV n'est pas encore clairement démontrée. On considère que 70 % des infections sont spontanément éliminées par le système immunitaire la première année suivant la contamination et 90 % avant la troisième année. Le délai entre l'infection et le développement d'un cancer n'est pas connu précisément, néanmoins il s'agit d'un processus qui nécessite plusieurs années (en moyenne 10 à 15 ans).

Les HPV muqueux, sont à l'origine de 5 à 10% de la totalité des cancers dans le monde (14,1 millions de nouveaux cas de cancers diagnostiqués en 2014 selon le Centre International de Recherche sur le Cancer), qui concernent les hommes et les femmes.

## b. Aspects biologiques

L'HPV infecte la membrane basale des cellules basales de l'épithélium, profitant de la réplication cellulaire (des cellules basales donnant des cellules épithéliales) pour augmenter le



nombre de copies virales.

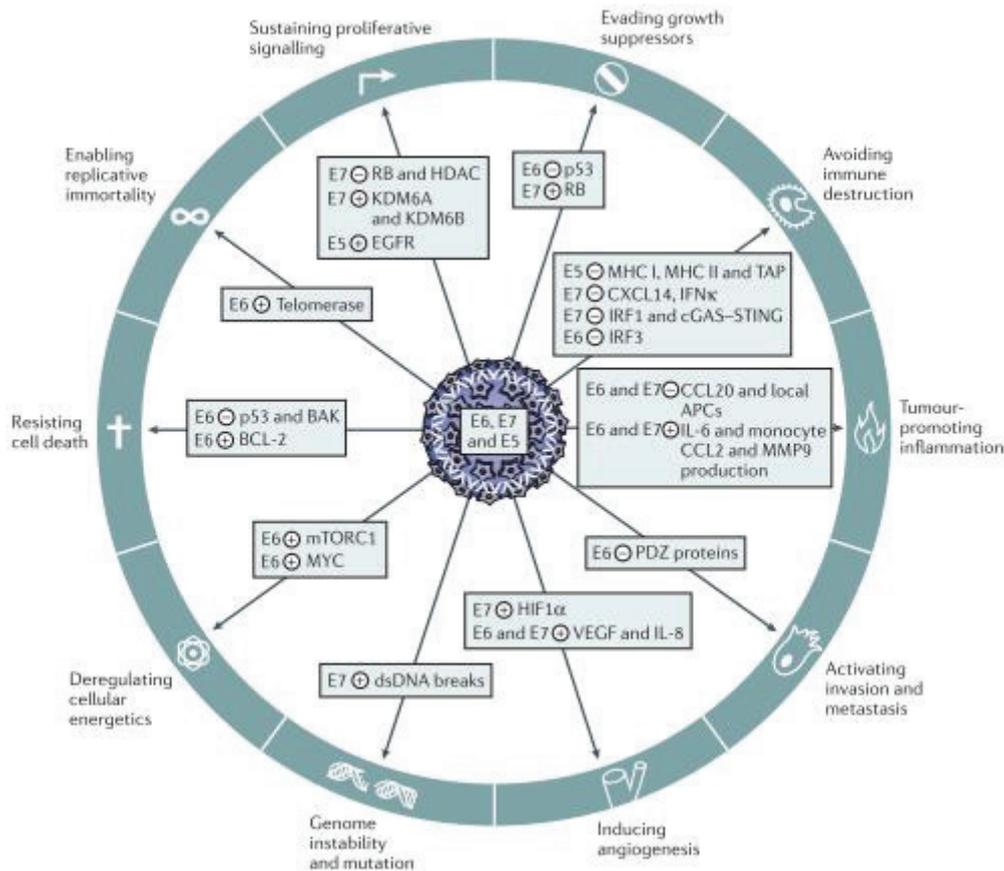
*Ernoux et al : Structure du papillomavirus de haut risque [5]*

Le HPV de haut risque produit deux oncoprotéines, E6 et E7, nécessaires à sa réplication. L'oncoprotéine E6 se lie au régulateur du cycle (et donc suppresseur de tumeur) p53 et le dégrade, induisant une inhibition de l'apoptose et des modifications chromosomiques. L'oncoprotéine E7 se lie à la protéine du rétinoblastome pRb et la dégrade, libérant alors le facteur de transcription E2F, avec en conséquence une perte du contrôle du cycle cellulaire, ainsi que des anomalies chromosomiques et une aneuploïdie. Tout ceci induit une dérégulation de la multiplication des cellules épithéliales infectées, et une réplication de l'HPV.

La consommation d'alcool et de tabac induit une mutation de p53, ainsi qu'une perte du chromosome 9p21-22 donc de l'expression de p16. La protéine p16 régule le cycle cellulaire

par sa liaison au complexe CDK4-6, qui bloque la phosphorylation de pRB, celui-ci restant lié à l'E2F ce qui permet le contrôle du cycle cellulaire. Cette perte de l'expression de p16 est absente dans les cancers liés à l'HPV, et une surexpression de p16 est donc un marqueur d'activité transcriptionnelle des cancers liés à l'HPV.

Le virus HPV est capable d'agir sur toutes les voies de l'oncogénèse telles que décrites par Hanahan et Weinberg [6], via les protéines E5, E6 et E7, comme montré sur le schéma ci-dessous. La multiplication des modifications cellulaires et du micro-environnement peut conduire au développement d'un cancer.



*EGFR*, récepteur du facteur de croissance épidermique ; *HDAC*, histone désacétylase ; *HIF1 $\alpha$* , facteur inductible par l'hypoxie 1 $\alpha$  ; *KDM6A*, déméthylase 6A spécifique de la lysine ; *VEGF*, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, Roden et al [7]

### c. Aspects cliniques

Il a été largement démontré que les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx liés à l'HPV (CE-OP HPV+) ont une présentation différente de celle des CE-OP HPV-négatifs (CE-OP HPV-) :

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

Cliniquement, les patients atteints d'un CE-OP HPV+ se présentent avec de petites tumeurs (peu infiltrantes, plutôt bourgeonnantes), accompagnées le plus souvent d'adénopathie(s) cervicale(s) multiples et/ou volumineuse(s), volontiers kystiques, classées par conséquent en un stade avancé selon la 7<sup>e</sup> édition de la TNM [8,9].

Du point de vue histologique, ce sont des CE peu différenciés voire basaloïdes, peu voire pas kératinisants.

Le diagnostic peut être affirmé par analyse immunohistochimique (IHC), qui retrouve une expression diffuse de p16 (dans plus de 70 % des cellules tumorales). En effet, le statut p16 est un bon substitut du statut HPV, avec une corrélation élevée avec l'infection HPV de 92 % à 100 %, une valeur prédictive positive de 82,6 % à 100 % et une valeur prédictive négative de 50,8 % à 100 %. De plus, l'IHC p16 est généralement utilisée dans la pratique courante (plus accessible que l'hybridation in situ et moins coûteuse) et dans les publications scientifiques, et est indépendamment associée à la survie globale et à la survie spécifique à la maladie [10–12]. L'IHC p16 a donc été recommandé comme test de première intention du statut HPV par le Collège des pathologistes américains[13]. Les CE-OP HPV+ sont donc souvent dénommés CE-OP p16+. En cas de résultat non concordant avec les caractéristiques cliniques ou histologiques, les sociétés savantes d'anatomopathologie recommandent d'effectuer une hybridation in situ (HIS) avec sonde d'ADN HPV à haut risque (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 66).

Le pronostic est meilleur, en termes de contrôle loco-régional, de survie sans récurrence et de survie globale après chirurgie, radiothérapie ou chimio-radiothérapie concomitante [14–17]. Ce résultat n'a pas été trouvé dans les CE HPV+ de la tête et du cou hors oropharynx et traités par radiothérapie [18], hormis dans une récente méta-analyse concernant les CE laryngés et

hypopharyngés [19]. Ce meilleur pronostic est notamment expliqué par une meilleure radiosensibilité, une augmentation des capacités d'apoptose du fait de l'absence de mutation de p53, et la diminution du risque de deuxième cancer lié au tabac et à l'alcool.

#### 4. Stadification

##### a. TNM 7e édition (2009) [20]

| <b>Stade T</b>     |  |   |
|--------------------|--|---|
| <b>Tx</b>          | Tumeur primitive non évaluable   |   |
| <b>T0</b>          | Tumeur non détectable  |   |
| <b>Tis</b>         | Carcinome <i>in situ</i>   |   |
| <b>T1</b>          | Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension  |   |
| <b>T2</b>          | Tumeur dont la plus grande dimension est >2 cm et ≤ 4 cm   |   |
| <b>T3</b>          | Tumeur dont la plus grande dimension est >4 cm ou extension à la surface linguale de l'épiglotte |   |
| <b>T4</b>          | <b>T4a</b>   | tumeur envahissant une des structures suivantes : larynx, musculature profonde/extrinsèque de la langue (génioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), muscle ptérygoïdien médian, palais osseux et la mandibule* |
|                    | <b>T4b</b>   | tumeur envahissant une des structures suivantes : muscle ptérygoïdien latéral, apophyses ptérygoïdes, paroi latérale du nasopharynx, base du crâne ; ou englobant l'artère carotide                                       |
| <b>Stade N</b>     |  |   |
| <b>N0</b>          | Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux                                     |   |
| <b>N1</b>          | Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral ≤ à 3 cm dans sa plus grande dimension   |   |
| <b>N2</b>          | Métastases telles que :  |   |
|                    | <b>N2a</b>   | métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral >3 cm mais ≤ 6 cm   |
|                    | <b>N2b</b>   | métastases homolatérales multiples toutes ≤ 6 cm  |
|                    | <b>N2c</b>   | métastases bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm  |
| <b>N3</b>          | Métastase dans un ganglion lymphatique >6 cm dans sa plus grande dimension                       |   |
| <b>Métastase M</b> |  |   |
| <b>M0</b>          | Pas de métastase à distance  |   |
| <b>M1</b>          | Présence de métastase(s) à distance  |   |

##### b. TNM 8e édition (2017) [21]

Lorsque l'on se réfère à la septième édition de la TNM, la majorité des CE-OP HPV+ sont classés en stade IVa (environ 75 %) mais leur pronostic demeure comparable à celui des stades moins avancés (stade I-III) alors qu'il devrait théoriquement être sensiblement moins bon. Sur

la base d'études rétrospectives après traitement par radiothérapie et/ou chirurgie, l'UICC et l'AJCC ont donc revu la stadification TNM des cancers oropharyngés p16-positifs (p16+) [15,21]. Celle-ci adapte la classification TNM7 pour les CE-OP HPV- en ajoutant le critère de l'effraction capsulaire des ganglions, et introduit une nouvelle classification pour les CE-OP HPV+.

### **CE-OP p16-**

| <b>Stade T</b>   |  |  |
|--|--|--|
| <b>T1</b>  | Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension  |  |
| <b>T2</b>  | Tumeur dont la plus grande dimension est >2 cm et ≤ 4 cm   |  |
| <b>T3</b>  | Tumeur dont la plus grande dimension est >4 cm ou extension à la surface linguale de l'épiglotte |  |
| <b>T4</b>  | <b>T4a</b>   | Tumeur envahissant une des structures suivantes : larynx*, musculature profonde/extrinsèque de la langue (généioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), muscle ptérygoïdien médian, palais osseux et la mandibule |
|  | <b>T4b</b>   | Tumeur envahissant une des structures suivantes : muscle ptérygoïdien latéral, apophyses ptérygoïdes, paroi latérale du nasopharynx, base du crâne ; ou englobant l'artère carotide  |
| * L'extension à la surface linguale de l'épiglotte de tumeurs primaires de la base de langue ou de la vallécule ne constitue pas une invasion du larynx. |  |  |
| <b>Stade cN</b>  |  |  |
| <b>cNx</b>   | Atteinte ganglionnaire non évaluable   |  |
| <b>cN0</b>   | Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux  |  |
| <b>cN1</b>   | Métastase homolatérale unique ≤ à 3 cm dans sa plus grande dimension, sans EEG*                  |  |
| <b>cN2</b>   | Métastases telles que :  |  |
|  | <b>cN2a</b>  | métastase homolatérale unique >3 cm mais ≤ 6 cm, sans EEG  |
|  | <b>cN2b</b>  | métastases homolatérales multiples ≤ 6 cm, sans EEG  |
|  | <b>cN2c</b>  | métastases bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm, sans EEG   |
| <b>cN3</b>   | Métastases telles que : dans un ganglion lymphatique >6 cm dans sa plus grande dimension         |  |
|  | <b>cN3a</b>  | Métastase > 6cm, sans EEG  |
|  | <b>cN3b</b>  | Métastase unique ou multiples, <i>avec EEG</i>   |
| <b>Stade pN</b>  |  |  |
| <b>pNx</b>   | Atteinte ganglionnaire non évaluable   |  |
| <b>pN0</b>   | Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux  |  |
| <b>pN1</b>   | Métastase homolatérale unique ≤ à 3 cm dans sa plus grande dimension, sans EEG*                  |  |
| <b>pN2</b>   | Métastases telles que :  |  |
|  | <b>pN2a</b>  | Métastase homolatérale unique ≤ à 3 cm <i>avec EEG</i><br>Ou métastase homolatérale unique >3 cm mais ≤ 6 cm, sans EEG   |
|  | <b>pN2b</b>  | métastases homolatérales multiples ≤ 6 cm, sans EEG  |
|  | <b>pN2c</b>  | métastases bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm, sans EEG   |
| <b>pN3</b>   | Métastases telles que : dans un ganglion lymphatique >6 cm dans sa plus grande dimension         |  |
|  | <b>pN3a</b>  | Métastase > 6cm, sans EEG  |
|  | <b>pcN3b</b>   | Métastase unique ou multiples, >3 cm, <i>avec EEG</i>  |

| <b>Métastase M</b> |                                     |
|--------------------|-------------------------------------|
| <b>M0</b>          | Pas de métastase à distance         |
| <b>M1</b>          | Présence de métastase(s) à distance |

\*EEG : extension extra-ganglionnaire

Groupes pronostiques :

| Stade T | Stade N |     |     |     |
|---------|---------|-----|-----|-----|
|         | N0      | N1  | N2  | N3  |
| T1      | I       | III | IVa | III |
| T2      | II      | III | IVa | III |
| T3      | III     | III | IVa | III |
| T4a     | IVa     | IVa | IVa | III |
| T4b     | IVb     | IVb | IVb | IVb |

### **CE-OP p16+**

| <b>Stade T</b>   |   |
|--|---|
| <b>T1</b>  | Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension   |
| <b>T2</b>  | Tumeur dont la plus grande dimension est >2 cm et ≤ 4 cm  |
| <b>T3</b>  | Tumeur dont la plus grande dimension est >4 cm ou extension à la surface linguale de l'épiglotte  |
| <b>T4</b>  | Tumeur envahissant une des structures suivantes : larynx*, musculature profonde/extrinsèque de la langue (généioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), muscle ptérygoïdien médian, palais osseux et la mandibule, muscle ptérygoïdien latéral, apophyses ptérygoïdes, paroi latérale du nasopharynx, base du crâne ; ou englobant l'artère carotide |
| * L'extension à la surface linguale de l'épiglotte de tumeurs primaires de la base de langue ou de la vallécule ne constitue pas une invasion du larynx. |   |
| <b>Stade cN</b>  |   |
| <b>cNx</b>   | Atteinte ganglionnaire non évaluable  |
| <b>cN0</b>   | Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux   |
| <b>cN1</b>   | Métastase(s) homolatérale(s) unique ou multiples toutes ≤ 6 cm  |
| <b>cN2</b>   | Métastases controlatérales ou bilatérales toutes ≤ 6 cm   |
| <b>cN3</b>   | Métastase(s) < 6 cm   |
| <b>Stade pN</b>  |   |
| <b>pNx</b>   | Atteinte ganglionnaire non évaluable  |
| <b>pN0</b>   | Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux   |
| <b>pN1</b>   | 1 à 4 métastases ganglionnaires   |
| <b>pN2</b>   | 5 ou plus métastases ganglionnaires   |
| <b>Métastase M</b>   |   |
| <b>M0</b>  | Pas de métastase à distance   |
| <b>M1</b>  | Présence de métastase(s) à distance   |

Groupes pronostiques :  
TNM clinique

| Stade T | Stade N |     |     |     |
|---------|---------|-----|-----|-----|
|         | N0      | N1  | N2  | N3  |
| T0      | -       | I   | II  | III |
| T1      | I       | I   | II  | III |
| T2      | I       | I   | II  | III |
| T3      | II      | II  | II  | III |
| T4      | III     | III | III | III |

TNM anatomo-pathologique

| Stade pT | Stade pN |     |     |
|----------|----------|-----|-----|
|          | pN0      | pN1 | pN2 |
| pT0      | -        | I   | II  |
| pT1      | I        | I   | II  |
| pT2      | I        | I   | II  |
| pT3      | II       | II  | III |
| pT4      | II       | II  | III |

### c. Aires ganglionnaires cervicales

Une uniformisation de la dénomination des aires ganglionnaires cervicales a été proposée par des recommandations internationales de sociétés savantes [22].

Le tableau suivant présente les limites anatomiques des différentes aires, illustrées sur le schéma joint.

Node levels Ia and Ib.

| Boundaries | Level Ia (submental group)                                     | Level Ib (submandibular group)   |
|------------|--|--|
| Cranial    | Mylo-hyoid m.  | Cranial edge of submandibular gland; anteriorly, mylo-hyoid m.   |
| Caudal     | Platysma m. (caudal edge of the anterior belly of digastric m) | Plane through caudal edge of hyoid bone and caudal edge of mandible; alternatively caudal edge of submandibular gland (whichever is more caudal)/platysma m. |
| Anterior   | Symphysis menti  | Symphysis menti  |
| Posterior  | Body of hyoid bone/mylo-hyoid m.                               | Posterior edge of submandibular gland (caudally)/posterior belly of digastric m. (cranially)   |
| Lateral    | Medial edge of ant. belly of digastric m.                      | Medial aspect (innerside) of mandible down to caudal edge/platysma m. (caudal)/medial pterygoid m. (posteriorly)   |
| Medial     | n.a.   | Lateral edge of ant. belly of digastric m. (caudally)/posterior belly of digastric m. (cranially)  |

Node levels II, III, IVa and IVb.

| Level                                 | Boundaries   |   |   |   |   |   |
|---------------------------------------|--|---|---|---|---|---|
|                                       | Cranial  | Caudal                                    | Anterior  | Posterior   | Lateral   | Medial  |
| II (upper jugular group) <sup>#</sup> | Caudal edge of the lateral process of C1                       | Caudal edge of the body of the hyoid bone | Posterior edge of the submandibular gland/posterior edge of posterior belly of digastric m.   | Posterior edge of sternocleidomastoid m.  | Deep (medial) surface of sternocleidomastoid m./platysma m./parotid gland/posterior belly of digastric m.     | Medial edge of internal carotid artery/scalenius m.   |
| III (middle jugular group)            | Caudal edge of the body of the hyoid bone                      | Caudal edge of cricoid cartilage          | Anterior edge of sternocleidomastoid m./posterior third of thyro-hyoid m.                     | Posterior edge of sternocleidomastoid m.  | Deep (medial) surface of sternocleidomastoid m.   | Medial edge of common carotid artery/scalenius mm.  |
| IVa (lower jugular group)             | Caudal edge of cricoid cartilage                               | 2 cm cranial to sternal manubrium         | Anterior edge of sternocleidomastoid m. (cranially)/body of sternocleidomastoid m. (caudally) | Posterior edge of sternocleidomastoid m. (cranially)/scalenius mm. (caudally)   | Deep (medial) surface of sternocleidomastoid m. (cranially)/lateral edge of sternocleidomastoid m. (caudally) | Medial edge of common carotid artery/lateral edge of thyroid gland/scalenius mm. (cranially)/medial edge of sternocleidomastoid m. (caudally) |
| IVb (medial supraclavicular group)    | Caudal border of level IVa (2 cm cranial to sternal manubrium) | Cranial edge of sternal manubrium         | Deep surface of sternocleidomastoid m./deep aspect of clavicle                                | Anterior edge of scalenius mm. (cranially)/apex of lung, the brachiocephalic vein, the brachiocephalic trunc (right side) and the common carotid artery and subclavian artery on the left side (caudally) | Lateral edge of scalenius m.  | Lateral border of level VI (pre-tracheal component)/medial edge of common carotid artery  |

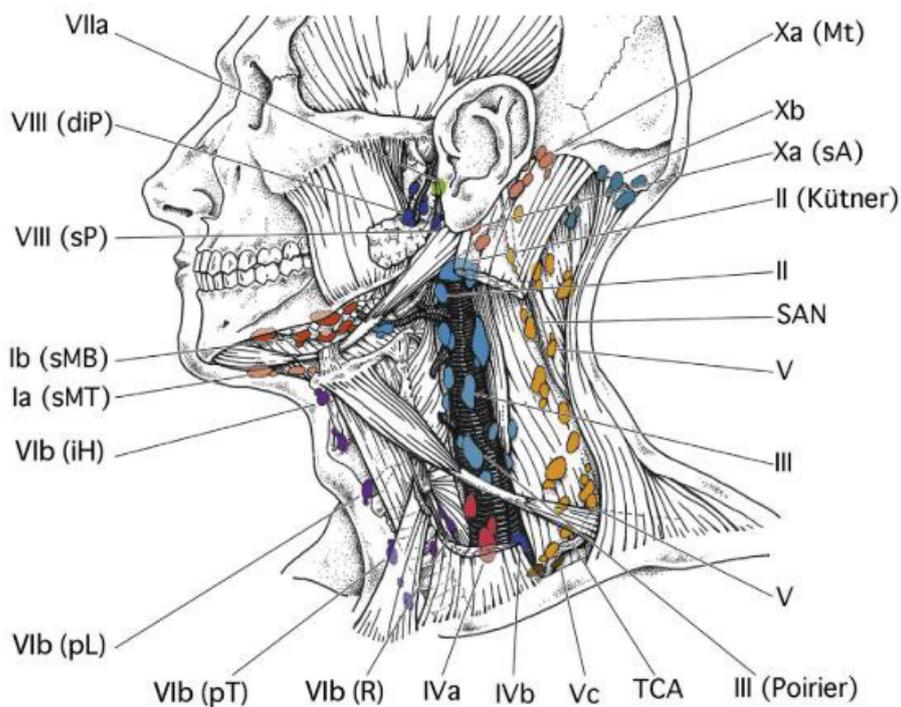
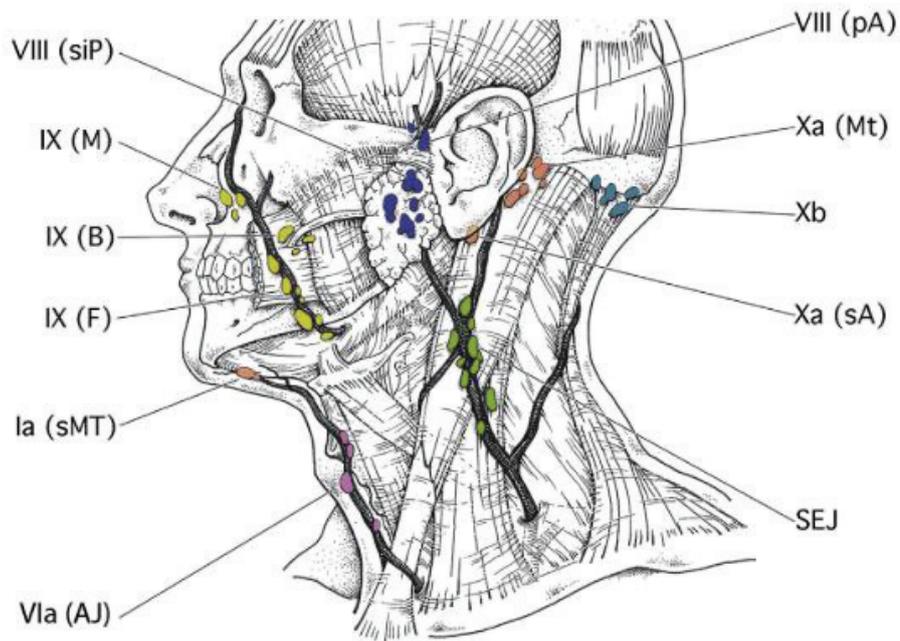
<sup>#</sup> Level II can be divided into level IIa and level IIb by drawing an artificial line at the posterior edge of the internal jugular vein.

Levels V (Va and Vb) and Vc.

| Boundaries | Level V (posterior triangle group) <sup>a</sup> | Level Vc (lateral supraclavicular group)  |
|------------|---|---|
| Cranial    | Cranial edge of the body of hyoid bone          | Plane just below transverse cervical vessels (caudal border of level V)                       |
| Caudal     | Plane just below transverse cervical vessels    | 2 cm cranial to sternal manubrium, i.e. caudal border of level IVa                            |
| Anterior   | Posterior edge of sternocleidomastoid m.        | Skin  |
| Posterior  | Anterior border of trapezius m.                 | Anterior border of trapezius m. (cranially)/±1 cm anterior to serratus anterior m. (caudally) |
| Lateral    | Platysma m./skin                                | Trapezius m (cranially)/clavicle (caudally)   |
| Medial     | Levator scapulae m./scalenius m. (caudally)     | Scalenius m./lateral edge of sternocleidomastoid m, lateral edge of level IVa                 |

<sup>a</sup> Surgically, level V is subdivided in two groups of upper (Va) and lower (Vb) nodes according to their respective relationships with the cricoid cartilage.

*Grégoire et al, 2014 [22]*



*Aires ganglionnaires lymphatiques superficielles (en haut) et profondes (en bas) de la tête et du cou.*

*Ia (sMT) : sous-mentale*

*Ib (sMB): sub-mandibulaire*

*II : jugulo-carotidienne supérieure (IIa : sous-digastrique, IIb : retrospinale)*

*III : jugulo-carotidienne moyenne (sus-omo-hyoïdienne)*

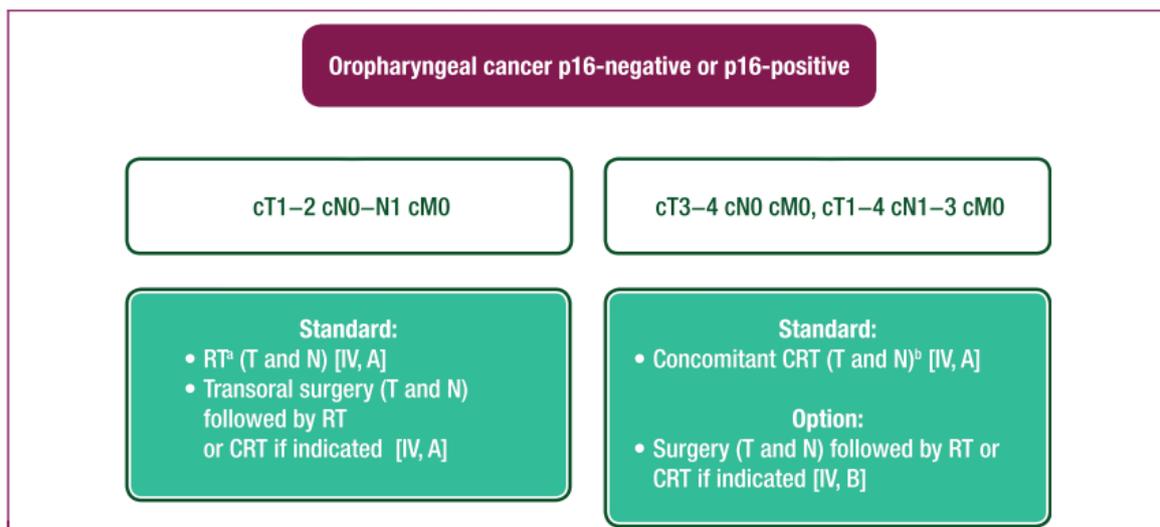
*IV : susclaviculaire (IVa : jugulo-carotidienne inférieure, IVb : susclaviculaire médiale)*

*V : aire triangulaire postérieure (Va : triangulaire postérieure ou spinale supérieure, Vb : triangulaire postérieure ou spinale inférieure, Vc : susclaviculaire latérale),  
 VIa (AJ) : ganglions jugulaires antérieurs, VIb : ganglions infrahyoïdiens (iH), pré-laryngés (pL), prétrachéaux (pT) et récurrentiels ou paratrachéaux (R)  
 VII : aires prévertébrales (VIIa : rétropharyngées, VIIb : rétrostylienne)  
 VIII : ganglions parotidiens  
 IX : ganglions bucco-faciaux  
 Xa : ganglions retroauriculaires et subauriculaires, Xb : ganglions occipitaux  
 SEJ : aire jugulaire externe superficiel*

*Grégoire et al, 2014 [22]*

## 5. Données thérapeutiques

Des recommandations européennes de prise en charge des CE ORL et notamment de l'oropharynx ont été publiées récemment [23].



**Figure 3. Management of oropharyngeal cancer (p16-negative stage I–IVB; p16-positive stage I–III).**

CRT, chemoradiotherapy; M, metastasis; N, node; RT, radiotherapy; T, tumour.

<sup>a</sup> Altered fractionation (accelerated or hyperfractionated) RT is a valid option for T1–N1, T2–N0 or T2–N1.

<sup>b</sup> Altered fractionation (accelerated or hyperfractionated) RT is a valid option for T1–N1 or T2–N1.

*Machiels et al, 2020 [23]*

### **a. Stade précoce (T1-T2 N0 selon la classification TNM 8, soit stade I et II pour les CE-OP p16- et stade I N0 pour les CE-OP p16+) :**

En cas de CE-OP à un stade précoce, la chirurgie conservatrice, la radiothérapie externe (RTE) et la curiethérapie pour certains sites T1 donnent un contrôle locorégional similaire dans les

études rétrospectives. Le choix entre la chirurgie et la RTE doit être basé sur l'évaluation des résultats fonctionnels ainsi que sur les préférences du patient et l'expérience de l'établissement. Les maladies précoces doivent être traitées autant que possible avec une seule modalité de traitement.

- Chirurgie :

La technique chirurgicale dépend de la localisation de la tumeur et des facteurs liés au patient. La chirurgie mini-invasive telle que la chirurgie robotique transorale (transoral robotic surgery, TORS) est une alternative à la chirurgie ouverte, dont le résultat oncologique est identique à la chirurgie ouverte et à la RTE dans des essais rétrospectifs, mais dont le bénéfice en qualité de vie n'a pas encore été démontré. Un curage ganglionnaire cervical homolatéral sélectif (ou bilatéral pour les tumeurs proches de la ligne médiane) est recommandé pour les tumeurs cT1-T2 traitées par chirurgie première.

- Radiothérapie :

La maladie à un stade précoce peut être traitée par RTE seule [sans chimiothérapie (CT) concomitante ou d'induction].

- Pour les tumeurs de stade I, un schéma de fractionnement standard avec une dose sur la tumeur allant de 66 à 70 Gray (Gy) selon son volume et sa localisation est recommandé.
- Pour les tumeurs de stade II, une RTE plus intense est recommandée : soit une RTE hyperfractionnée de dose totale légèrement plus élevée (par exemple 80,5 Gy délivrés en 70 fractions de 1,15 Gy deux fois par jour pendant 7 semaines), soit une RTE modérément accélérée de dose similaire (par exemple 66 à 70 Gy délivrés en 33 à 35 fractions de 2 Gy sur 5,5 à 6 semaines). De tels schémas pourraient également être proposés aux patients atteints de tumeurs T1 ou T2 avec un seul ganglion envahi de taille inférieure à 3 cm.

L'irradiation prophylactique ganglionnaire est délivrée à une dose équivalente de 50 Gy en fractions de 2 Gy ; un boost à la dose de 70 Gy peut être effectué sur les éventuels ganglions métastatiques macroscopiques.

Une modification du fractionnement entraîne une augmentation significative des toxicités aiguës (mucite de grade 3-4 et besoin d'une sonde d'alimentation) sans augmenter les toxicités tardives.

Bien que le CE-OP p16+ soit plus radiosensible, il n'existe pas de données suggérant une diminution de la dose à l'encontre de ces tumeurs, ni permettant d'orienter de manière convaincante le traitement entre la chirurgie mini-invasive et la RTE pour les tumeurs T1 ou T2 p16+.

Enfin, pour les tumeurs oropharyngées de stade I sélectionnées de manière appropriée, la curiethérapie est une option.

**b. Stade localement avancé : T3-T4 et/ou N+ (stade III-IV pour les CE-OP p16-, stade II-IV et stade I N+ pour les CE-OP p16+) :**

Les options thérapeutiques pour les CE-OP de stade localement avancé sont un traitement chirurgical suivi d'une RTE adjuvante (+/- CT), ou une radiochimiothérapie concomitante (RCC) d'emblée. La RCC est le traitement standard pour les tumeurs non résécables et est également indiquée pour les tumeurs résécables lorsque le résultat fonctionnel escompté et/ou le pronostic est si mauvais qu'une chirurgie mutilante n'est pas justifiée.

- Chirurgie :

Contrairement aux tumeurs de la cavité buccale ou du larynx, le traitement des lésions oropharyngées avancées est actuellement non chirurgical pour les tumeurs HPV+ et HPV-, mais la chirurgie est employée si la RT est contre-indiquée, ou en cas d'extension à la cavité buccale ou au sillon amygdalo-glosse. Les petites lésions oropharyngées peuvent être réséquées par voie transorale (avec ou sans TORS), mais le traitement de référence est la bucco-pharyngectomie transmandibulaire. Les tumeurs traitées chirurgicalement nécessiteront le plus souvent une RTE (+/- CT) postopératoire en fonction du rapport pathologique. En cas de tumeur primitive petite et d'atteinte ganglionnaire volumineuse, les options sont une RCC d'emblée (la chirurgie restant disponible en sauvetage en cas d'échec) ou un curage cervical premier avant RCC.

- RCC :

Pour les maladies localement avancées, la RCC permet un meilleur contrôle locorégional et une meilleure survie globale (SG) par rapport à la RTE seule. Le bénéfice le plus important a été observé avec le Cisplatine, et une dose totale minimale de 200 mg/m<sup>2</sup> de Cisplatine est recommandée, à raison d'une cure à 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. Le bénéfice de la RCC a été observé avec des schémas de fractionnement standard ou modifiés. Cependant, lorsque la RTE accélérée est utilisée (c'est-à-dire 70 Gy en 6 semaines), l'ajout de deux cures de Cisplatine (100 mg/m<sup>2</sup>) s'est avéré équivalent à trois cures administrées en même temps qu'un régime de RTE de 7 semaines, mais avec l'avantage d'une meilleure observance de la CT. Il a également été démontré que le platine combiné au 5-fluorouracile (5-FU) améliore la survie et constitue une option valable pour les patients qui ne peuvent pas tolérer de fortes doses de Cisplatine. La RTE avec le Cétuximab concomitant (250 mg/m<sup>2</sup> toutes les semaines) a montré une amélioration du contrôle locorégional, de la survie sans progression (SSP) et de la SG par rapport à la RTE seule, mais une SG inférieure au traitement par Cisplatine sans réduction des taux de toxicité aiguë ou tardive, dans les sous-groupes d'essais randomisés ; cette option est donc recommandée uniquement en cas de contre-indication au Cisplatine. Chez ces patients, une modification du fractionnement doit également être envisagée car elle améliore la SG.

- RTE/RCC postopératoire :

Après un traitement chirurgical, une RTE postopératoire peut être nécessaire pour diminuer le risque de récurrence locorégionale. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, tels que : le stade pT3-pT4 (UICC TNM 8<sup>e</sup> édition), des marges positives [marges macroscopiquement envahies R2, marges microscopiquement envahies R1 (marge < 1mm)], un envahissement périnerveux, des embols vasculaires, une atteinte ganglionnaire, et la présence d'une extension extracapsulaire. Pour les patients présentant un ou plusieurs de ces facteurs de risque, des études prospectives ont validé l'utilisation de la RTE postopératoire à la dose de 58 Gy (un seul facteur de risque) ou 63-64 Gy (plusieurs facteurs de risque). Pour les patients présentant un seul ganglion envahi sans autres facteurs de risque, la RTE postopératoire est facultative à condition qu'au moins 15 ganglions cervicaux aient été analysés. En outre, les données regroupées de deux essais randomisés [24,25] ont montré que pour les tumeurs en résection R1 ou avec extension extracapsulaire, une RCC (66 Gy et Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>) améliore la SG par rapport à la RTE seule à la même dose. Récemment, il a été démontré que la RCC avec Cisplatine hebdomadaire à une dose de 40 mg/m<sup>2</sup> n'est pas inférieure à la RCC avec Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines pour ces patients.

Quel que soit le régime, la RTE postopératoire doit débuter dans les 6 à 7 semaines suivant le traitement chirurgical et la durée totale de traitement ne doit pas dépasser 11 semaines.

**c. Recommandations pour le traitement ganglionnaire :**

Concernant plus précisément le traitement ganglionnaire, l'équipe ORL du Memorial Sloan Kettering Cancer Center [26] a rapporté en 1990 l'incidence et la distribution ganglionnaire dans le CE-OP.

**Table 3.** Prevalence of nodal metastases by neck level.\*

| Neck level | Elective RND                                  |  | Immediate RND                                  |   |
|------------|---|--|--|---|
|            | Oropharynx<br>(N = 48)<br>No. of patients (%) | Hypopharynx<br>(N = 24)<br>No. of patients (%) | Oropharynx<br>(N = 165)<br>No. of patients (%) | Hypopharynx<br>(N = 104)<br>No. of patients (%) |
| I          | 1 (2%)  | 0  | 24 (15%)                                       | 10 (10%)  |
| II         | 12 (25%)                                      | 3 (13%)  | 117 (71%)                                      | 78 (75%)  |
| III        | 9 (19%)                                       | 3 (13%)  | 69 (42%)                                       | 75 (72%)  |
| IV         | 4 (8%)  | 0  | 45 (27%)                                       | 47 (45%)  |
| V          | 1 (2%)  | 0  | 15 (9%)  | 11 (11%)  |
| Total      | 15 (32%)                                      | 4 (17%)  | 138 (84%)                                      | 101 (97%)                                       |

RND, radical neck dissection.

\*Total number of patients with positive nodes in each column is less than the addition of all positive levels, since several patients had multiple positive levels.

*Candela et al, 1990 [26]*

Des recommandations consensuelles [27] ont alors été publiées concernant la sélection des niveaux ganglionnaires nécessitant un traitement soit par chirurgie soit par radiothérapie.

Le volume ganglionnaire prophylactique doit englober toutes les régions qui ont une probabilité de contenir des métastases occultes de 10-15 % ou plus [22,28–30]. Les recommandations sont les suivantes :

- Les CE-OP nécessitent généralement un traitement ganglionnaire bilatéral (en particulier en cas de localisation à drainage croisé, telle que la base de langue, la paroi pharyngée postérieure et le voile), mais pour les tumeurs de la fosse amygdalienne n'infiltrant pas le voile du palais, le sillon amygdalo-glosse ou la base de langue, distantes de la ligne médiane, et classées T1-T2 N0-N2a, un traitement cervical homolatéral est conseillé [31,32].

- Pour les patients présentant une atteinte ganglionnaire (cN+), il est recommandé d'étendre les volumes aux niveaux adjacents (par exemple, dans le cas d'un gros ganglion unique de niveau II adjacent à la glande sous-mandibulaire, il est recommandé d'inclure également le niveau Ib, et dans le cas d'une atteinte volumineuse de la partie supérieure du niveau II, il est recommandé d'inclure le niveau rétrostylien VIIb). De plus, en cas de masse tumorale ganglionnaire homolatérale importante, celle-ci peut modifier le drainage physiologique, et un traitement controlatéral est recommandé.

- Chez les patients atteints de tumeurs sans envahissement ganglionnaire clinique (cN0), seuls les niveaux II, III et IV sont à plus haut risque et doivent être traités, alors que chez les patients atteints de tumeurs avec atteinte ganglionnaire clinique (cN+), les niveaux de I à V, y compris les ganglions rétro-pharyngés VIIa, doivent être traités.

Selection of low risk nodal target volumes for p16+ and p16- oropharyngeal cancers.

| Nodal Category<br>(AJCC/UICC 8th ed.) | Levels to be included in CTV-N-LR   |   |
|---------------------------------------|---|---|
|                                       | Ipsilateral Neck  | Contralateral Neck <sup>1</sup>                         |
| N0-1 (in level II, III, or IV)        | (Ib) <sup>2</sup> , II, III, IVa <sup>3</sup> , +VIIa for posterior pharyngeal wall tumor | II, III, IVa, +VIIa for posterior pharyngeal wall tumor |
| N2a-b                                 | Ib, II, III, IVa <sup>3</sup> , Va,b, +VIIa, +VIIb <sup>4</sup>                           | II, III, IVa, +VIIa for posterior pharyngeal wall tumor |
| N2c                                   | According to N category on each side of the neck  | According to N category on each side of the neck        |
| N3                                    | Ib, II, III, IVa, Va,b, +VIIa, +VIIb <sup>4</sup>   | II, III, IVa, +VIIa for posterior pharyngeal wall tumor |

AJCC, American Joint Committee on Cancer; UICC, Union for International Cancer Control; CTV-N-LR, low risk nodal clinical target volume.

<sup>1</sup> Unilateral treatment is recommended for N0-N2a tonsil fossa tumor not infiltrating the soft palate nor the base of tongue; and discussed for N2b patients.

<sup>2</sup> Any tumor with extension to the oral cavity (e.g., retromolar trigone, mobile tongue, inferior gum, oral side of anterior tonsillar pillar), and/or in case of anterior involvement of level II.

<sup>3</sup> Level IVb should be included in case of involvement of level IVa.

<sup>4</sup> Level VIIb should be included in case of bulky involvement of the upper part of level II.

*Biau et al, 2019 [27]*

## 6. Rationnel de l'étude

Actuellement, il est recommandé de rechercher la présence de l'HPV (le plus souvent par la positivité du marqueur p16) chez les patients atteints de CE-OP à visée pronostique, bien qu'en 2020, les patients atteints de CE-OP doivent être traités de la même manière quel que soit leur statut HPV, malgré le meilleur pronostic et la meilleure radiosensibilité [33] des CE-OP HPV+.

Des essais de phase III de désescalade thérapeutique ont été récemment publiés ou sont toujours en cours, dans le but de diminuer les toxicités en ayant la même efficacité chez ces patients de meilleur pronostic.

Certains de ces essais ciblent les patients ayant un CE-OP lié à l'HPV à bas risque de métastase, qui seraient les meilleurs candidats à une désescalade thérapeutique du fait d'un meilleur pronostic [34–36] : les tumeurs T1-T3 N0-N2c, chez des patients peu fumeurs (moins de 10 à 20 paquets-année), et non buveurs.

Les essais portent sur les propositions suivantes :

- Remplacement du Cisplatine par le Cetuximab : les deux essais de phase III publiés (RTOG 1016 [37] et De-ESCALaTE HPV [38]) comparant la RCC avec Cetuximab versus Cisplatine ont montré une SSP et une SG moins bonne à 2 ans et à 5 ans avec le Cetuximab, sans différence de toxicité.
- Diminution de la dose de RT (+/- de CT) selon la réponse à une chimiothérapie d'induction : 3 essais de phase II [39–41] et un essai de phase III [42] (The Quarterback trial) ont proposé une diminution de la dose de radiothérapie après chimiothérapie d'induction chez les bons répondeurs (et selon le risque métastatique de la tumeur) ; dans ce dernier, la SSP à 3 ans n'était pas différente entre les deux groupes (83,3 % pour le traitement adaptatif), mais le traitement avec adaptation de dose n'était pas comparé au traitement standard puisque tous les patients recevaient de la chimiothérapie d'induction ; de plus il s'agissait d'un petit nombre de patients (23 patients).
- Diminution de la dose de CT et/ou de RT : un essai de phase II a traité les patients atteints de CE-OP de bas risque par RCC à la dose de 60 Gy avec Cisplatine 30 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire, avec un contrôle locorégional de 95 % à 2 ans.

- Suppression de la chimiothérapie concomitante : deux essais de phase II [43,44] ont traité leurs patients par RTE à la dose de 70 Gy sans chimiothérapie, avec un contrôle locorégional de 90 % à 3 ans.
- Diminution des volumes de radiothérapie : une étude de phase II [45] a traité les patients par CT d'induction, puis, en cas de bonne réponse, seules les tumeurs en place étaient traitées avec une marge de 15 mm, sans volume d'irradiation prophylactique. Un autre essai de phase II s'est intéressé à l'épargne de la portion supérieure de l'aire II controlatérale et des ganglions rétro-pharyngés, quelle que soit la localisation tumorale et le statut HPV, sans récurrence dans ces deux niveaux sur plus de 400 patients.
- Modification des techniques chirurgicales avec des techniques micro-invasives.

Aucun essai de phase III n'a permis jusqu'à présent de valider l'hypothèse de la désescalade thérapeutique pour le CE-OP p16+, ni d'une escalade thérapeutique. L'ensemble des essais en cours a été répertorié par Mirghani, Blanchard et al [46].

Aucun essai ne s'est intéressé à une stratégie de modification des volumes ganglionnaires à traiter chez les CE-OP p16+, hormis l'exclusion systématique des aires non envahies ou des aires VIIa et II hautes. En effet, aucune donnée n'est disponible sur la distribution des métastases ganglionnaires cervicales dans les CE-OP p16+. Ce sont sur des données identiques que les recommandations actuelles de sélection des aires ganglionnaires à traiter ont été établies, mais ces données sont antérieures à la découverte de l'implication de l'HPV. La distribution ganglionnaire de ces tumeurs pourrait être différente de celle des CE-OP p16-, étant donné le comportement spécifique des CE-OP p16+. De plus, nous savons que le HPV induit une réponse immunitaire plus élevée [47–50], ce qui pourrait influencer la migration du cancer dans les ganglions.

L'objectif de cette étude est de comparer l'incidence et le schéma de distribution ganglionnaire régionale des CE-OP p16+ et p16- à partir d'une large série de patients ayant subi un curage ganglionnaire cervical pendant le traitement initial de leur CE-OP.

## D. ARTICLE EN ANGLAIS

### 1. Lettre de couverture : soumission le 26/11/2020 à « Radiotherapy and Oncology », numéro de manuscrit : RADONC-D-20-01994



To:  
Professor Michael Baumann  
Editor-in-Chief of Radiotherapy and Oncology  
Editorial Office:  
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Im Neuenheimer  
Feld 280, 69120, Heidelberg, Germany

Lyon, November 26, 2020

Dear Professor Baumann,

Please find herewith the manuscript, untitled « **Incidence and distribution of cervical lymph node metastases in HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma** » by Laurence Bauwens, Aline Baltres, Danny-Joe Fiani, Philippe Zroumba, Guillaume Buiet, Bertrand Fleury, Nazim Benzerdjeb, Vincent Grégoire, which we wish to submit for publication as an original article in « Radiotherapy and Oncology ».

This article compares the incidence and distribution of neck node metastases in p16-positive and p16-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma from a series of 253 patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma who underwent a cervical lymph-node dissection as part of their initial treatment. This original study demonstrates the higher incidence of clinical and microscopic nodal invasion in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma patients in the ipsilateral neck, but without meaningful difference in the distribution of the lymph node drainage between p16-positive and p16-negative OP-SCC. It indicates that no difference should be made between p16-positive and p16-negative patients regarding the extent of neck treatment.

Please note that we do not wish the use of colored figures in the printed version.

On behalf of the co-authors, I herewith testify that the content of the manuscript is original and have never been published or submitted elsewhere. All the authors contributed to the conduct of the study.

All correspondences should be addressed to:

Pr Vincent GREGOIRE  
Radiation Oncology Department  
Centre Léon Bérard  
28, rue Laennec  
69373 Lyon, FRANCE  
E-mail: [vincent.gregoire@lyon.unicancer.fr](mailto:vincent.gregoire@lyon.unicancer.fr)

We thank you for your consideration.

Laurence Bauwens

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'LB' with a horizontal line underneath.

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER A LYON ET EN RHONE-ALPES  
28 rue Laennec, 69373 LYON CEDEX 08, Tél. 04 78 78 28 28, Fax. 04 78 78 29 29 – [www.centreleonberard.fr](http://www.centreleonberard.fr)  
Membre du groupe UNICANCER  
Etablissement habilité à recevoir des dons et legs

## 2. Autorisation éthique



*Groupe de Réflexion Ethique (GRET-CLB)  
Avis consultatif 2020-005*

**A l'attention de Mme Laurence DILLIERS et du Pr GREGOIRE,**

La cellule « *Analyse des projets sur données* » du Groupe de Réflexion Ethique du Centre Léon Bérard (GRET-CLB) a examiné de nouveau le projet NODE-ORL qui lui a été soumis par Mme Laurence DILLIERS.

Suite à la présentation de nouvelles pièces, (présentation détaillée du projet et notice d'information du patient), la cellule a estimé que :

- *La notice d'information mentionne bien tous les éléments requis, notamment une présentation adaptée du projet, un délai d'opposition et des coordonnées de contact.*
- *Les informations sur le mode de transmission et de stockage des données, les personnes en lien avec le projet et celles qui feront l'analyse ont été intégrées.*
- *La présentation du projet est claire, précis et ses objectifs sont bien définis.*

Dans ces conditions, la cellule « *Analyse des projets sur données* » donne un avis consultatif favorable à la mise en place de ce projet et au recueil des données stockées au Centre Léon Bérard, sous réserve de non-opposition des patients concernés.

Lyon le 01 décembre 2020,  
La cellule « *Analyse des projets sur données* » du GRET-CLB

  
**Groupe de Réflexion Ethique**  
Centre Léon Bérard  
28 rue Laennec - 69373 LYON Cedex 08  
gret-clb@lyon.unicancer.fr

*Membres de la cellule « Analyse des projets sur données » : S. B-M., J.D., S. G., J.H., D.P., O.P., E.V-C.*

### **3. Original Manuscript**

**Title: Incidence and distribution of cervical lymph node metastases in HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma**

#### **Authors and affiliations:**

Laurence Bauwens<sup>1</sup>, Aline Baltres<sup>2</sup>, Danny-Joe Fiani<sup>3</sup>, Philippe Zroumba<sup>4</sup>, Guillaume Buiet<sup>5</sup>, Bertrand Fleury<sup>6</sup>, Nazim Benzerdjeb<sup>7</sup>, Vincent Grégoire<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Radiation Oncology Department, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec 69008 Lyon, France

<sup>2</sup>Pathology department, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec 69008 Lyon, France

<sup>3</sup>Pathology department, Centre Hospitalier de Valence, 26000 Valence, France

<sup>4</sup>Surgical department, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec 69008 Lyon, France

<sup>5</sup>Surgical department, Centre Hospitalier de Valence, 26000 Valence, France

<sup>6</sup>Radiation Oncology Department, Centre Marie Curie, 26000 Valence, France

<sup>7</sup>Pathology department, Centre Hospitalier Lyon Sud, 165 Chemin du Grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France

#### **Corresponding author:**

Vincent Gregoire, MD, PhD – Radiation Oncology Department – Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France

Email address: [Vincent.gregoire@lyon.unicancer.fr](mailto:Vincent.gregoire@lyon.unicancer.fr)

Phone number: +33-4-69 85 62 53

## **Abstract**

**Objective:** In oropharyngeal squamous cell carcinoma (OP-SCC), the incidence and distribution of clinical and pathological lymph node metastasis in the neck have been extensively reported. It served as the basis for consensus recommendations on the selection of the lymph node levels in the neck requiring a treatment. The objective of the study is to compare the incidence and distribution of neck node metastases in HPV+ and HPV- OP-SCC from a large series of patients with OP-SCC who underwent a cervical lymph-node dissection (LND) as part of their treatment.

**Methods:** The study concentrated on OP-SCC patients treated by various neck node dissection (LND) procedures from January 2014 to December 2018 in 3 French institutions. Patients with prior head and neck cancer, prior neck surgery, the use of induction chemotherapy, or patients with carcinoma of unknown primary were excluded. HPV-status was assessed by p16 immunohistochemistry. For each patient, the clinical and the pathological nodal status, as well as the distribution of the positive nodes in each neck level (from Ia to V) were reported.

**Results:** Two hundred and sixty-three patients were included (126 p16-negative (p16-), and 137 p16-positive (p16+). The rate of clinical positive node (cN+) reached 54% and 88.3% in the p16- and p16+ groups, respectively ( $p < 0.001$ ); the corresponding rate of pathological positive node (pN+) reached 61.9% and 91.2%, respectively ( $p < 0.001$ ). Regarding the clinical lymph node distribution, in p16+ patients, more positive nodes were observed in the ipsilateral level IV ( $p=0.003$ ), and fewer positive nodes were observed in the contralateral levels III and IV ( $p=0.003$  and  $p=0.045$ , respectively). Regarding the pathologic lymph node distribution in the ipsilateral neck, in the cN0 patients, no significant difference was observed between p16- and p16+ patients ( $p=0.33$  to  $1$ ); in the cN+ patients, the nodes were distributed in levels Ib, II, III, IV and V without differences between the p16- and the p16+ patients. In the contralateral

neck of p16- patients, nodes metastases were mainly observed in levels II, III and IV, whereas for the p16+ patients, positive nodes were only observed in level II (p=0.03).

**Conclusion:** This study demonstrated the higher incidence of cN+ and pN+ in p16+ OP-SCC patients, but without meaningful difference in the distribution of the lymph node drainage between p16- and p16+ OP-SCC. It indicates that no difference should be made between p16- and p16+ patients regarding the extend of neck treatment.

**Key words:** oropharynx, human papillomavirus (HPV), p16, lymph node metastases, neck dissection, radiotherapy, squamous cell carcinoma.

### **Abbreviations**

HPV: Human Papillomavirus; OP SCC: Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma; LND:

Lymph-node dissection; p16-: p16-negative; p16+: p16-positive; cN+: clinical node invasion;

pN+: pathological node invasion; PY: pack-year.

## **INTRODUCTION**

HPV-related squamous cell carcinomas of the oropharynx (HPV+ OP SCC) are known to have a better prognosis than HPV-negative (HPV-) OP-SCC in terms of loco-regional control, recurrence-free survival, overall survival after surgery, radiotherapy or concomitant chemoradiotherapy [14–17]. This finding was not found in a large series of non-oropharyngeal HPV-related head and neck SCC treated by radiotherapy, although a recent meta-analysis challenged this finding at least for laryngeal and hypopharyngeal SCC [18,19]. Based on retrospective studies after treatment with radiotherapy and/or surgery, UICC and AJCC revised the TNM staging of p16-positive (p16+) oropharyngeal cancers (OPCs) [15]. Currently, HPV testing of patients with OPC is recommended for prognostic purposes, although in 2020, patients with OPC should be treated similarly irrespective of the HPV status [23]. Phase III trials have been recently published or are still ongoing, to validate different therapeutic de-escalation strategies for p16+OP-SCC, but have been unable so far to validate the hypothesis of treatment de-escalation [35,37,38,46]. All these trials focused on reducing the radiotherapy dose, using radiotherapy without chemotherapy, or replacing chemotherapy with targeted agents. It has been shown that the mode of presentation of p16+ OPCs was different from that of p16- OPCs; in p16+ OPCs, the primary tumors are typically smaller and the lymph node extension is more frequent, with approximately 90% of pathological lymph node infiltration demonstrated in surgical series [51].

However, no data are available on the distribution of the neck node metastases in p16+ OPCs. It may be different from p16- OPCs, given the specific clinical nodal invasion pattern of p16+ OPCs, with a higher frequency of nodal invasion, especially in the ipsilateral level II, and with larger lymph nodes at presentation [9]. Moreover, we know that HPV induces a higher immune response [47–50], which could influence cancer migration into the nodes.

The Head and Neck team at Memorial Sloan Kettering Cancer Center [26] has reported the incidence and distribution of the lymph node drainage in OP-SCC, and consensus recommendations [27] have been published regarding the selection of the lymph node levels requiring a treatment either by surgery or by radiotherapy; in patients with cN0 tumors, only levels II, III and IV are at higher risk and have to be treated, whereas in patients with cN+ tumors, all levels from I to V including retropharyngeal nodes have to be treated. OP-SCC typically require a bilateral treatment, but for tumors of the tonsillar fossa not infiltrating the soft palate, the tonsil sulcus or the base of the tongue, an ipsilateral neck treatment is advised.

In this framework, the objective of the present study is to compare the incidence and the distribution pattern of regional lymph node metastases in HPV+ and HPV- OP-SCC tumors from a large series of patients who underwent a cervical lymph-node dissection (LND) as part of their initial treatment.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Patient population**

The medical records of 325 patients with OP SCC treated from January 1, 2014 to December 31, 2018 by LND as part of their initial treatment were reviewed. Patients were treated in the Centre Hospitalier and Centre Marie Curie in Valence (France), and in the Leon Berard Cancer Center in Lyon (France). The keywords for patient selection were oropharynx, SCC and lymph node dissection. Patients with non-retrievable HPV-status, prior head and neck cancer, distant metastasis at diagnosis, prior neck surgery or radiotherapy, the use of induction chemotherapy as a treatment modality, and patients with a carcinoma of unknown primary were excluded. Ad-hoc local ethical committee approval was granted to conduct the study (authorization 2020-005 from the GRET-CLB Committee).

## **Work-up and treatment strategy**

The work-up procedure of all patients included into the study included a fiber-optic head and neck examination, an endoscopy under general anesthesia with biopsy of all suspected sites, a head and neck CT or MRI, and a chest CT or a FDG-PET (or PET-CT) scan to detect lung second primary or metastasis. Primary tumor location was defined according to IACR ICD-O-3 (International Association of Cancer Registries, International Classification of Diseases for Oncology, third edition [[http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=100&Itemid=577](http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=100&Itemid=577)]). For clinical relevance of the analysis, tonsillar fossa (C09.0), tonsillar pillar (C09.1), overlapping lesion of tonsil (C09.8), and tonsil NOS (C09.9) were combined into the tonsil group (C09). Similarly, soft palate (C05.1) and uvula (C05.2) were combined into the superior wall group. Clinical and pathological TNM staging were reported using TNM-7 (2009) and TNM-8 (2017) [52,53]. A clinically positive lymph node was defined by palpable node(s) more than 1 cm in its (their) largest dimensions, or by lymph node(s) visible on CT-scan or on MRI with the smallest diameter of more than 10 mm, a spherical shape, a necrotic area, matted nodes, or nodes with signs of extra-capsular infiltration. All patients were discussed in the multidisciplinary tumor board, staged, and the treatment strategy was then decided.

Irrespective of the p16 status, all patients underwent a neck node dissection, unilaterally or bilaterally. Typically, in patients with clinically negative neck nodes (cN0) a unilateral selective neck dissection removing levels II, III and IV was performed. In patients with ipsilateral clinically positive neck nodes, a unilateral modified radical neck nodes dissection removing levels I to V and preserving either the internal jugular vein, the spinal accessory nerve or the sterno-cleido-mastoid muscle was performed; in patients staged cN3, an ipsilateral radical neck node dissection was typically performed. In patients with ipsilateral clinically positive neck

nodes and with either a tumor close to the midline or a large T3 or T4 tumor, a contralateral selective neck node dissection was performed. In patients with clinically positive bilateral neck nodes or in patients with clinically positive contralateral nodes, a bilateral neck node dissection was typically performed; in the latter case, a selective neck node dissection or a modified radical neck node dissection was performed on the contralateral side.

The primary tumor was treated either by surgery or radiotherapy. In the former situation, post-operative radiotherapy or concomitant chemo-radiotherapy started 6 to 8 weeks after surgery; in the latter situation, radiotherapy or concomitant chemo-radiotherapy started around 2-3 weeks after the neck dissection procedure.

### **HPV status analysis**

The HPV status was determined by p16 immunohistochemistry analysis (IHC), with p16 positivity defined as strong and diffuse nuclear and cytoplasmic staining in more than 70% of tumor cells [13]. In case of discordant results, i.e. a well differentiated p16-positive tumor, or an undifferentiated p16-negative tumor, in situ hybridization (ISH), with a high-risk HPV DNA probe (HPV INFORM III probe: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 and 66), was performed to assess the HPV-status. This was done at the discretion of the H&N pathologist. This occurred in 25 patients, with 4 switches of category, i.e. 2 p16 negative tumors were finally staged HPV+ and taken as p16+ in the data analysis, and 2 p16 positive tumors were finally staged HPV- and taken as p16-.

### **Data analysis**

For each patient, the clinical and the pathological nodal status, and the distribution of the pathological lymph nodes metastasis in the neck (from level Ia to V) were reported. Recurrence and survival data were also recorded and analyzed.

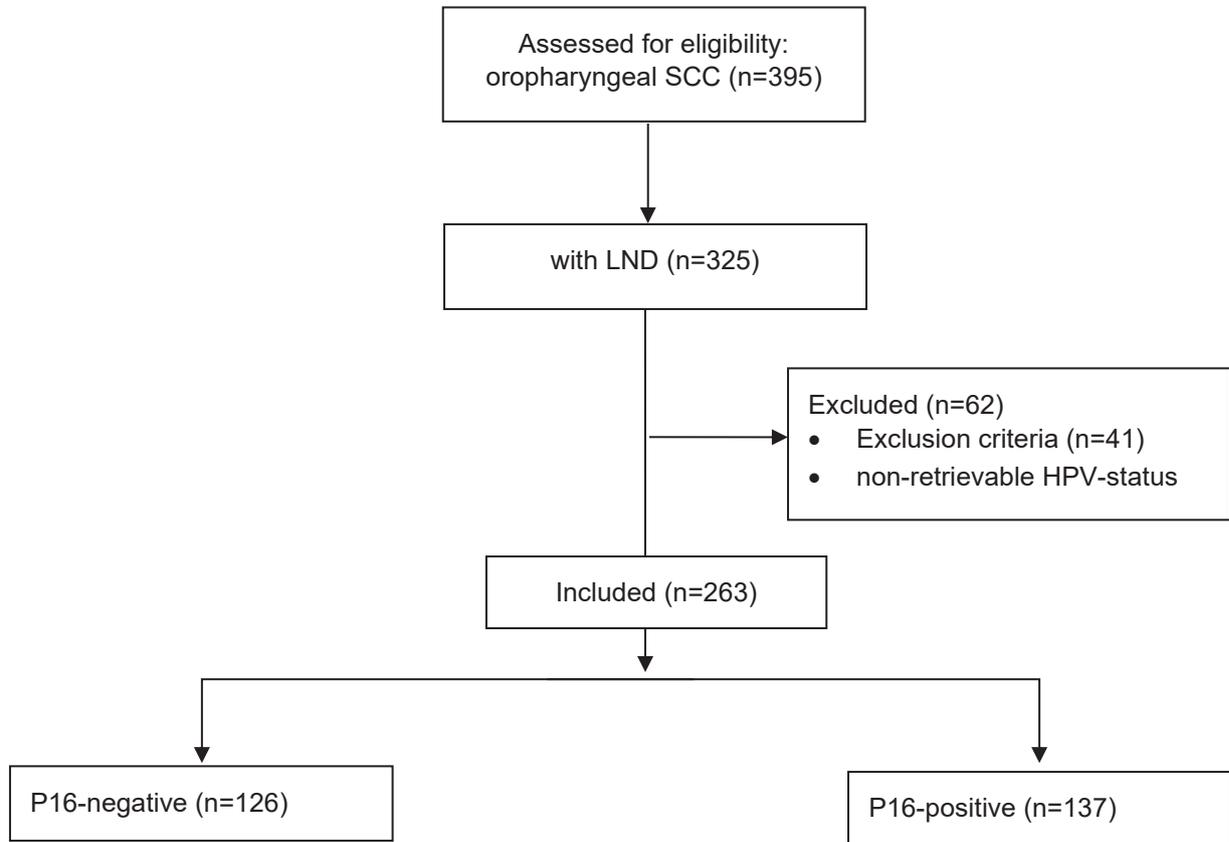
Statistical analyses were done using R-studio software (version 1.2.5033, Boston, USA). For categorical variables, comparison between two samples were done by a Pearson's Chi-squared test or a Fisher test in case of small (e.g. < 30) sample size; for quantitative variables, a Student t-test was used. A MacNemar test was used for comparison between paired data. Survival data were performed using Kaplan-Meier tests. We used multivariate logistic regression to test the correlation between relevant clinical and IHC parameters (age, sex, performance status, smoking status, alcohol consumption, laterality and localization of primary tumor, T classification, clinical nodal status, p16 status), and clinical and pathological nodal invasion. Statistical significance of difference was set at a p-value equal or inferior to 0.05.

## **RESULTS**

### **Patient characteristics**

The flowchart of the study is presented in Figure 1.

**Figure 1:** Flowchart of the study



SCC: squamous cell carcinoma

LND: lymph-node dissection

Two hundred and sixty-three patients were analyzed; 126 were p16-, and 137 were p16+. The patients' characteristics are summarized in Table 1.

**Table 1.** Patients' characteristics

| Characteristic   | Total (n=263): (%) | p16- (n=126) (%) | p16+ (n=137) (%) | Statistical significanc |
|--|--------------------|------------------|------------------|-------------------------|
| Median age (year) [range]  | 60[42-93]          | 60[42-78]        | 61[43-93]        | p=1                     |
| Sex  |                    |                  |                  |                         |
| Male   | 222(84.4)          | 111(88.1)        | 111(81)          | p=0.1                   |
| Female   | 41(15.6)           | 15(11.9)         | 26(19)           | p=0.1                   |
| Performance status at diagnosis                                      |                    |                  |                  |                         |
| 0  | 168(63.9)          | 61(48.4)         | 107(78.1)        | <b>p&lt;0.001</b>       |
| 1  | 77(29.3)           | 51(40.5)         | 26(19)           | <b>p&lt;0.001</b>       |
| 2  | 17(6.5)            | 13(10.3)         | 4(2.9)           | <b>p=0.001</b>          |
| 3+   | 0                  | 0                | 0                | NA                      |
| Smoking status   |                    |                  |                  |                         |
| never  | 87(33.1)           | 12(9.5)          | 75(54.7)         | <b>p&lt;0.001</b>       |
| former†  | 52(19.8)           | 26(20.6)         | 26(19)           | p=0.7                   |
| current  | 122(46.4)          | 86(68.3)         | 36(26.3)         | <b>p&lt;0.001</b>       |
| Alcohol consumption  |                    |                  |                  |                         |
| never  | 151(57.4)          | 43(34.1)         | 108(78.8)        | <b>p&lt;0.001</b>       |
| former†  | 47(17.9)           | 36(28.6)         | 11(8.0)          | <b>p&lt;0.001</b>       |
| current  | 61(23.2)           | 44(34.9)         | 17(12.4)         | <b>p&lt;0.001</b>       |
| Oropharyngeal tumor location   |                    |                  |                  |                         |
| base of tongue and tonsil fossa                                      | 207(78.7)          | 81(64.3)         | 126(92.0)        | <b>p&lt;0.001</b>       |
| others (vallecula, soft palate, uvula, lateral wall, posterior wall) | 56(21.3)           | 45(35.7)         | 11(8.0)          | <b>p&lt;0.001</b>       |
| T classification (TNM-7 and TNM-8) <sup>§</sup>                      |                    |                  |                  |                         |
| cT0  | 5(1.9)             | 1(0.8)           | 4(2.9)           | p=0.4                   |
| cT1  | 75(28.6)           | 30(23.8)         | 45(32.8)         | p=0.1                   |
| cT2  | 97(36.9)           | 50(39.7)         | 47(34.3)         | p=0.4                   |
| cT3  | 59(22.4)           | 27(21.4)         | 32(23.4)         | p=0.7                   |
| cT4  | 27(10.3)           | 18(14.3)         | 9(6.6)           | <b>p=0.04</b>           |
| Clinical nodal status  |                    |                  |                  |                         |
| cN0  | 74(28.1)           | 58(46.0)         | 16(11.7)         |                         |
| cN+  | 189(71.9)          | 68(54.0)         | 121(88.3)        | <b>p&lt;0.001</b>       |
| N classification: TNM-7 <sup>§</sup>                                 |                    |                  |                  |                         |
| cN0  | 74(28.1)           | 58(46.0)         | 16(11.7)         | <b>p&lt;0.001</b>       |
| cN1  | 41(15.6)           | 21(16.7)         | 20(14.6)         | p=0.6                   |
| cN2  | 142(54)            | 45(35.7)         | 97(70.8)         | <b>p&lt;0.001</b>       |
| cN3  | 6(2.3)             | 2(1.6)           | 4(2.9)           | p=0.7                   |
| N classification: TNM-8 <sup>§</sup>                                 |                    |                  |                  |                         |
| cN0  | 74(28.1)           | 58(46.0)         | 16(11.7)         | <b>p&lt;0.001</b>       |
| cN1  | 123(46.8)          | 21(16.7)         | 102(74.5)        | <b>p&lt;0.001</b>       |

|   |           |           |           |                   |
|---|-----------|-----------|-----------|-------------------|
| cN2   | 56(21.3)  | 41(32.5)  | 15(10.9)  | <b>p&lt;0.001</b> |
| cN3   | 10(3.8)   | 6(4.8)    | 4(2.9)    | p=0.5             |
| Treatment of primary tumor                    |           |           |           |                   |
| none  | 1(0.4)    | 0         | 1(0.7)    | p=1               |
| surgery alone                                 | 21(8.0)   | 13(10.3)  | 8(5.8)    | p=0,2             |
| surgery and postoperative RT/CRT <sup>‡</sup> | 201(76.4) | 99(78.6)  | 102(74.5) | p=0,08            |
| primary RT/CRT <sup>‡</sup>                   | 40(15.2)  | 14(11.1)  | 26(19.0)  | p=0,4             |
| Treatment of the neck                         |           |           |           |                   |
| surgery alone                                 | 35(13.3)  | 24(19.0)  | 11(8.0)   | <b>p=0,009</b>    |
| surgery and postoperative RT/CRT <sup>‡</sup> | 228(86.7) | 102(81.0) | 126(92.0) | <b>p=0,009</b>    |

<sup>†</sup>patients who quit smoking or drinking more than one year prior to diagnosis

<sup>§</sup>TNM-7: 7<sup>th</sup> edition of TNM classification, 2009; TNM-8: 8<sup>th</sup> edition of TNM classification, 2017

<sup>‡</sup>RT: radiotherapy, CRT: chemo-radiotherapy

#Chi-2 test, or Student t-test for age.

Significant differences between patients with p16+ and p16- tumors were observed. In short, patients with p16+ tumors had a better performance status, smoked and drunk significantly less, and had more primary tumors localized in the tonsil or base of tongue. A cancer history (outside of the head and neck area) was found in 7.1% of p16- patients and in 16.1% of p16+ patients; this difference was statistically significant with a p-value of 0,03; in both p16- and p16+ patients, the previous tumors were mainly prostate, breast, skin, colo-rectal and hematologic cancers. Last, more T4 tumors were observed in patients with p16- tumor. Median follow-up after diagnosis was 26 months (interquartile range, 12-41) for p16- patients and 27 months (interquartile range, 14-40) for p16+ patients.

### **Clinical nodal staging and nodal distribution**

The rate of clinically positive node (cN+) reached 54% and 88.3% in the p16- and p16+ patients, respectively (p < 0.001) (Table 1); this significant difference was observed for all tumor sites in the oropharynx (p < 0.05), and among smaller (T1 and T2 tumors, p<0.001) or larger tumors (T3 and T4 tumors, p=0.02). The majority of p16+ patients were staged cN2 according to the TNM-7 classification (70.8% compared to 35.7% for p16- patients, p<0.001), and cN1 according to the TNM-8 classification (74.5% compared to 16.7% for p16- patients, p<0.001).

In the ipsilateral neck, out of the 263 patients, 187 patients developed clinically positive nodes (71.1%) with significant difference between p16- (67/126, 53.2%) and p16+ (120/137, 87.6%) tumors ( $p < 0.001$ ). In the contralateral neck, out of the 263 patients, 26 patients developed clinically positive nodes (9.9%) without significant difference between p16- (n=16) and p16+ (n=10) tumors ( $p = 0.14$ ). The multivariate logistic regression analysis on the incidence of clinical nodal infiltration showed that the p16+ status and the tumor stage T3 and T4 were independent risk factor of developing nodal metastases with OR of 7.8 ( $p = 0.001$ ), and 2.3 ( $p = 0.04$ ), respectively.

The clinical lymph node distribution is reported in Table 2. Among the 189 cN+ patients, 187 patients had ipsilateral nodes and 26 contralateral nodes. On the ipsilateral neck, levels II and III were the first echelons as expected, with no significant difference between p16- and p16+ patients, whereas for level IV, more positive nodes were observed in p16+ patients ( $p = 0.03$ ). On the contralateral side, lymph nodes were preferentially located in level II or III, with more patients having nodes from p16- patients.

**Table 2.** Clinical (A) and pathological (B) neck node distribution

The sum of all the percentages is not equal to 100% as patients had several positive levels.

A. Clinical neck node distribution: number of patients (and percentage) with positive node in each level of the neck.

|                    | Level | Total cN+ population (n=189) <sup>§</sup> | p16- cN+ (n=68) <sup>§</sup> | p16+ cN+ (n=121) | Statistical significance <sup>#</sup> |
|--------------------|-------|---|------------------------------|------------------|---------------------------------------|
| Ipsilateral neck   | Ia    | 0   | 0                            | 0                | NA                                    |
|                    | Ib    | 14(7.4) <sup>@</sup>                      | 7(10.3)                      | 7(5.8)           | p=0.3                                 |
|                    | II    | 174(92.1)                                 | 62(91.2)                     | 112(92.6)        | p=1                                   |
|                    | III   | 46(24.3)                                  | 16(23.5)                     | 30(24.8)         | p=0.9                                 |
|                    | IV    | 17(9.0)                                   | 2(2.9)                       | 15(12.4)         | <b>p=0.03</b>                         |
|                    | V     | 9(4.8)                                    | 4(5.9)                       | 5(4.1)           | p=0.6                                 |
|                    | VII   | 9(4.8)                                    | 3(4.4)                       | 6(5.0)           | p=1                                   |
| Contralateral neck | Ia    | 0   | 0                            | 0                | NA                                    |
|                    | Ib    | 2(1.1)                                    | 2(2.9)                       | 0                | p=0.1                                 |
|                    | II    | 26(13.8)                                  | 16(23.5)                     | 10(8.3)          | <b>p=0.003</b>                        |
|                    | III   | 3(1.6)                                    | 3(4.4)                       | 0                | <b>p=0.045</b>                        |
|                    | IV    | 2(1.1)                                    | 1(1.5)                       | 1(0.8)           | p=1                                   |
|                    | V     | 0   | 0                            | 0                | NA                                    |

# Chi-2 test

B. Incidence of the pathologic neck node infiltration by level, as a function of the p16 status in cN0 patients (upper panel) and cN+ patients (lower panel).

|               | Level | Total cN0 <sup>†</sup> patients |      | p16- patients (n=58) |      | p16+ patients (n=16) |      | Statistical significance <sup>#</sup> |
|---------------|-------|---------------------------------|------|----------------------|------|----------------------|------|---------------------------------------|
|               |       | Ratio <sup>§</sup>              | %    | Ratio <sup>§</sup>   | %    | Ratio <sup>§</sup>   | %    |                                       |
| Ipsilateral   | Ia    | 0/33                            | 0    | 0/25                 | 0    | 0/8                  | 0    | NA                                    |
|               | Ib    | 1/50                            | 2.0  | 1/41                 | 2.4  | 0/9                  | 0    | p=1                                   |
|               | II    | 19/73                           | 26.0 | 13/57                | 22.8 | 6/16                 | 37.5 | p=0.33                                |
|               | III   | 9/73                            | 12.3 | 7/57                 | 12.3 | 2/16                 | 12.5 | p=1                                   |
|               | IV    | 3/73                            | 4.1  | 3/57                 | 5.3  | 0/16                 | 0    | p=1                                   |
|               | V     | 1/34                            | 2.9  | 1/29                 | 3.4  | 0/5                  | 0    | p=1                                   |
| Contralateral | Ia    | 0/3                             | 0    | 0/3                  | 0    | 0/0                  | -    | NA                                    |
|               | Ib    | 0/6                             | 0    | 0/5                  | 0    | 0/1                  | 0    | NA                                    |
|               | II    | 0/27                            | 0    | 0/23                 | 0    | 0/4                  | 0    | NA                                    |
|               | III   | 1/27                            | 3.7  | 1/23                 | 4.3  | 0/4                  | 0    | p=1                                   |
|               | IV    | 0/26                            | 0    | 0/22                 | 0    | 0/4                  | 0    | NA                                    |
|               | V     | 0/10                            | 0    | 0/10                 | 0    | 0/0                  | -    | NA                                    |

|               | level | Total cN+ <sup>##</sup> patients (n=189) |      | p16- patients (n=68) |      | p16+ patients (n=121) |      | Statistical significance <sup>#</sup> |
|---------------|-------|--|------|----------------------|------|-----------------------|------|---------------------------------------|
|               |       | Ratio <sup>§</sup>                       | %    | Ratio <sup>§</sup>   | %    | Ratio <sup>§</sup>    | %    |                                       |
| Ipsilateral   | Ia    | 1/75                                     | 1.3  | 1/32                 | 3.1  | 0/43                  | 0    | p=0.43                                |
|               | Ib    | 17/118                                   | 14.4 | 11/49                | 22.4 | 6/69                  | 8.7  | p=0.036                               |
|               | II    | 159/187                                  | 85.0 | 48/67                | 71.6 | 111/120               | 92.5 | p=0.0001                              |
|               | III   | 66/187                                   | 35.3 | 29/67                | 43.3 | 37/120                | 30.8 | p=0.088                               |
|               | IV    | 18/186                                   | 9.7  | 8/67                 | 11.9 | 10/119                | 8.4  | p=0.43                                |
|               | V     | 16/107                                   | 15.0 | 6/40                 | 15.0 | 10/67                 | 14.9 | p=0.99                                |
| Contralateral | Ia    | 0/9                                      | 0    | 0/6                  | 0    | 0/3                   | 0    | NA                                    |
|               | Ib    | 0/19                                     | 0    | 0/9                  | 0    | 0/10                  | 0    | NA                                    |
|               | II    | 23/59                                    | 39.0 | 13/34                | 38.2 | 10/25                 | 40.0 | p=0.89                                |
|               | III   | 6/59                                     | 10.2 | 6/34                 | 17.6 | 0/25                  | 0    | p=0.03                                |
|               | IV    | 3/58                                     | 5.2  | 2/34                 | 5.9  | 1/24                  | 4.2  | p=1                                   |
|               | V     | 1/27                                     | 3.7  | 1/15                 | 6.7  | 0/12                  | 0    | p=1                                   |

† cN0: clinical node negative neck

##cN+: clinical node positive neck

# Chi-2 test

§ number of patients with positive levels over the total number of dissected levels

### **Pathological nodal invasion**

Ipsilateral LNDs were performed in 263 patients and were mostly modified radical (66.9%), selective (20.9%) or radical (10.6%); contralateral LNDs were performed in 86 patients, and were mostly modified radical (55.8%) or selective (41.9%), without significant difference between the p16- and the p16+ groups. A bilateral LND was more frequently performed in p16- patients (57 versus 29 for p16+ tumor,  $p < 0.001$ ) as more patients had contralateral clinical positive node, midline tumors, or tumors crossing the midline. For all procedures, LNDs had an average of 35 nodes (range 4-97), i.e. 37 nodes for patients with p16- tumors, and 33 nodes for patients with p16+ tumors. The number of nodes removed and analyzed was similar on both sides of the neck, i.e. 27 nodes on average (range 4-56) ipsilaterally and 24 nodes on average (range 2-63) contralaterally.

The results on the incidence of pathologic infiltration are reported in Table 3.

**Table 3.** Pathologic nodal infiltration

|                                       | <b>Total population<br/>n=263 (%)</b> | <b>p16-<br/>n=126 (%)</b> | <b>p16+<br/>n=137 (%)</b> | <b>Statistical<br/>significance<sup>#</sup></b> |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---|
| N-site (all patients)                 |                                       |                           |                           |   |
| pN0                                   | 60(22.8)                              | 48(38.1)                  | 12(8.8)                   | <b>p&lt;0.001</b>                               |
| pN+                                   | 203(77.2)                             | 78(61.9)                  | 125(91.2)                 | <b>p&lt;0.001</b>                               |
| N-site (cN0 patients)                 |                                       |                           |                           |   |
| pN0                                   | 49(66.2)                              | 39(67.2)                  | 10(62.5)                  | p=0.7   |
| pN+                                   | 25(33.8)                              | 19(32.8)                  | 6(37.5)                   | p=0.7   |
| N-site (cN+ patients)                 |                                       |                           |                           |   |
| pN0                                   | 11(5.8)                               | 9(13.2)                   | 2(1.7)                    | <b>p=0.002</b>                                  |
| pN+                                   | 178(94.2)                             | 59(86.8)                  | 119(98.3)                 | <b>p=0.002</b>                                  |
| pN classification: TNM-7 <sup>§</sup> |                                       |                           |                           |   |
| pN0                                   | 60(22.8)                              | 48(38.1)                  | 12(8.8)                   | <b>p&lt;0.001</b>                               |
| pN1                                   | 46(17.5)                              | 24(19.0)                  | 22(16.1)                  | p=0.5   |
| pN2                                   | 150(57.0)                             | 51(40.5)                  | 99(72.3)                  | <b>p&lt;0.001</b>                               |
| pN3                                   | 7(2.7)                                | 3(2.4)                    | 4(2.9)                    | p=1   |
| pN classification: TNM-8 <sup>§</sup> |                                       |                           |                           |   |
| pN0                                   | 60(22.8)                              | 48(38.1)                  | 12(8.8)                   | <b>p&lt;0.001</b>                               |
| pN1                                   | 129(49.0)                             | 18(14.3)                  | 111(81.0)                 | <b>p&lt;0.001</b>                               |
| pN2                                   | 37(14.1)                              | 23(18.3)                  | 14(10.2)                  | p=0.06  |
| pN3                                   | 37(14.1)                              | 37(29.4)                  | 0                         | <b>p&lt;0.001</b>                               |
| ECS <sup>‡</sup>                      |                                       |                           |                           |   |
| no ECS                                | 77(37.9)                              | 33(42.3)                  | 44(35.2)                  | p=0.4   |
| ECS                                   | 126(62.1)                             | 45(57.7)                  | 81(64.8)                  | p=0.4   |

# Chi-2 test

§TNM-7: 7<sup>th</sup> edition of TNM classification, 2009. TNM-8: 8<sup>th</sup> edition of TNM classification, 2017

‡ECS: extracapsular spread

Overall, patients with p16+ tumors had significantly more pathologic lymph nodes infiltration (91.2% vs 61.9 % for p16- tumors,  $p < 0.001$ ). This finding was observed in cN+ patients (98.3% vs 86.8 % for p16- tumors,  $p = 0.002$ ), but not in cN0 patients (37.5% vs 32.8 % for p16- tumors,  $p = 0.7$ ). The majority of p16+ patients were staged pN2 with the TNM-7 classification and pN1 with the TNM-8 classification. A similar rate of extra-capsular spread was observed in the p16- and in the p16+ nodes. The rate of pathologic lymph node infiltration

did not vary according to the T-stage category (data not shown). More pathologic lymph node infiltration was observed in tonsil fossa and base of tongue tumors, but these tumors were mainly p16+ SCC (data not shown). The multivariate logistic regression analysis on the incidence of pathologic nodal infiltration showed that the p16+ status, the neck clinical positivity and the gender were independent risk factor of developing nodal metastases with an OR of 14.2 (p=0.005), 35.6 (p<0.001) and 4.2 (p=0.03), respectively.

When the results are analyzed separately for the ipsilateral and the contralateral neck (Table 4), in the former, 203 patients out of 263 were pN+ (77.2%), with significant difference between the p16- (78/126) and the p16+ (125/137) tumors (p<0.001); when patients are divided according to the clinical status of the ipsilateral neck, more pathologic lymph nodes were observed in the p16+ cN+ patients compared p16- cN+ patients (p<0.001); for the cN0 patients, the rate of pathological nodal infiltration was not dependent on the p16 status. In the contralateral neck, 25 patients out of 86 were pN+ (29%), without significant difference between the p16- (15/57) and the p16+ (10/29) tumors (p=0.4); when patients are divided according to the clinical status of the contralateral neck, more pathologic lymph nodes were observed in the cN+ patients compared to the cN0 patients both for the p16- and the p16+ patients (p=0.001); no significant difference was observed between the p16- and the p16+ tumors, neither in the cN0 or the cN+ patents.

**Table 4.** Incidence of pathologic nodal infiltration in the ipsilateral and the contralateral neck

|              | Ipsilateral LND (n = 263) |                   |                    |                      | Contralateral LND (n = 86) |                 |                 |                      |
|--------------|---------------------------|-------------------|--------------------|----------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|----------------------|
|              | Total population          | p16-              | p16+               | p-value <sup>#</sup> | Total population           | p16-            | p16+            | p-value <sup>#</sup> |
| All patients | 203/263<br>(77.2%)        | 78/126<br>(61.9%) | 125/137<br>(91.2%) | <0.001               | 25/86<br>(29%)             | 15/57<br>(26%)  | 10/29<br>(34%)  | 0.4                  |
| cN0          | 26/76<br>(34.2%)          | 20/59<br>(33.9%)  | 6/17<br>(35.3%)    | 0.9                  | 8/62<br>(12.9%)            | 6/42<br>(14.3%) | 2/20<br>(10.0%) | 1.0                  |
| cN+          | 177/187<br>(94.7%)        | 58/67<br>(86.6%)  | 119/120<br>(99.2%) | <0.001               | 17/24<br>(71%)             | 9/15<br>(60%)   | 8/9<br>(89%)    | 0.2                  |

#Chi-2 or Fisher t-test

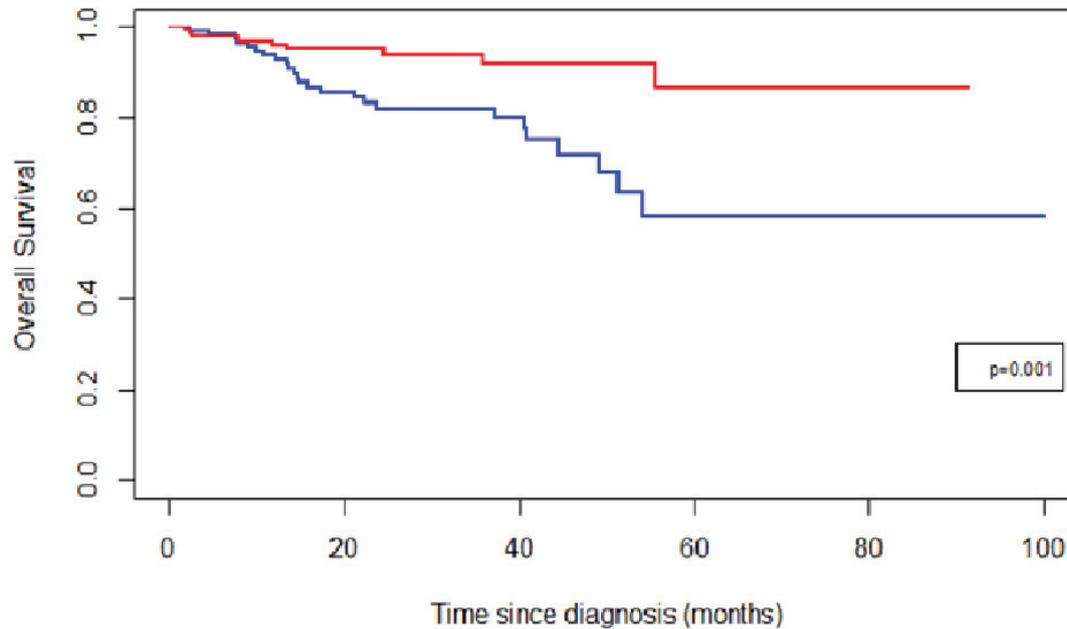
In both p16- and p16+ groups, the differences between the cN+ and the pN+ rates were not statistically significant, illustrating the specificity of the clinical staging; the rates of cN+ and pN+ patients reached 54.0% and 61.9% in p16- tumors ( $p = 0.09$ , Mac Nemar test), and 88.3% and 91.2% in the p16+ tumors ( $p = 0.29$ , Mac Nemar test).

The pathologic lymph node distribution is reported in Table 2. Among the 74 cN0 patients, ipsilateral metastatic lymph nodes were mainly observed in levels II, III and IV without significant difference between p16- and p16+ patients ( $p=0.33$  to 1 for each level); contralateral pathologic infiltration was only observed in level III in 1 out of 27 patients. Among 189 cN+ patients, ipsilateral metastatic nodes were observed in levels Ib, II, III, IV and V, with a significant difference between p16- and p16+ patients; in p16+ patients, more positive nodes were observed in level II (92.5% vs 71.6%,  $p=0.001$ ), and less in level Ib (8.7% vs 22.4%,  $p=0.036$ ). In the contralateral neck of cN+ patients, metastases were observed in levels II, III and IV with differences between p16+ and p16- patients; in the former, node metastases were only detected in level II, whereas in the latter, metastases were observed in levels II, III and IV.

### **Survival and recurrence rates**

Survival curves for p16+ and p16- patients are reported on Figure 2.

**Figure 2:** Overall survival (Kaplan-Meier) for the p16- (blue curve) and p16+ (red curve) patients.



For p16+ and p16- patients, 5-years overall survival reached 92.7% and 77.0%, respectively ( $p=0.001$ ). Five-years actuarial local tumor control, neck control and metastasis-free survival reached 93.4%, 93.4% and 93.4% for p16+ patients; for p16- patients, corresponding figures reached 73.8%, 83.3%, and 79.4%, respectively ( $p < 0.05$  in comparison with p16+ patients).

## **DISCUSSION**

This is the first ever published study that directly compared the distribution of clinical and pathological lymph node infiltration in a large series of p16- and p16+ OP SCC patients treated by upfront unilateral or bilateral neck node dissection as part of the initial treatment procedure. All patients were managed similarly in the 3 institutions. They all got a systematic work-up procedure including diagnostic CT or MRI of the neck; the neck node dissection protocol was

well standardized (typically elective for node negative patients and therapeutic for node positive patients), and the number of nodes removed and analyzed was in agreement with recommendations [54].

Our data on the clinical and the pathological incidence of neck node metastases are consistent with previously published data, which brings confidence on the quality of the patient material and the data analysis. In our series, patients with p16-positive tumors drunk and smoked less compared to p16- tumors, their tumors mainly originated from the base of tongue or the tonsil fossa compared to other area of the oropharynx, they had smaller T-stage, especially less T4-tumors, and they harbored more clinically positive lymph nodes. All these patient's characteristics have been typically reported in other series of HPV-driven oropharyngeal tumors [14–16]. In the overall patient population (p16- and p16+), the percentage of patients with cN0 and cN+ is in agreement with other retrospective studies from the pre-HPV era, which reported cN+ rate around 78% [26]. Our data are also in agreement with series, which specifically looked at the percentage of cN+ in p16+ oropharyngeal patients, and which reported rates around 84–92% [55–57]. Regarding the rate of pN+, our findings in the overall patient population or only in the p16- tumors are in line with what has been reported in large pre-HPV series both for patients with cN0 and cN+ [26]. Concentrating on patients with p16+ oropharyngeal tumors, our data are also in line with recent studies reporting percentage of pN+ patients ranging from 78 to 93% [56–58].

The main original finding of our study is that there is no difference in the distribution of node levels infiltrated in the ipsilateral neck between patients with HPV-driven and HPV-non related oropharyngeal SCC, both for cN0 and cN+ patients. Our data on neck node distribution for p16- patients, were in total agreement with the historical data of MSKCC, i.e. in cN0 patients, a reported rate of microscopic nodal infiltration of 25% in level II, 19% in level III and 8% in

level IV [26]; in cN+ patients, the data from MSKCC reported a rate of microscopic infiltration of 15%, 71%, 42%, 27% and 9% in level I to V, respectively. When looking at our data on p16+ patients, we are also in agreement with the data from Plonowska et al. [57] who studied a smaller population of 82 patients, without any comparison with a p16-negative cohort of patients and without reporting any data on the clinical node distribution. The main difference with our data is that in their study, for patients with cN0, no pathological infiltration was observed in level III and IV; but only 21 elective procedures were carried out. Based on the available data, one can still conclude that in patients with node-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma, ipsilateral treatment of level II to IV remains adequate irrespective of the p16 status of the tumor, whereas in patients with large and/or multiple nodes, ipsilateral level Ib to V remain recommended for both p16- and p16+ tumors.

Interestingly, in our series of patients, the rates of cN+ patients in both the p16- and the p16+ patients were a good predictive factor of pathologic infiltration in the neck, as already reported [59–61]. It emphasizes the value of the recommendations on the selection of the neck level to be treated by radiotherapy as a function of imaging-based neck staging.

No data have been published on the incidence and the distribution of clinical and pathological nodal infiltration on the contralateral neck as a function of the HPV status. Clinically, more patients had contralateral lymph nodes in p16- tumors, probably related to the location of the primary tumor in relation to the midline and/or related to the size of the primary tumor. Regarding their location, the small number of patients with contralateral lymph nodes does not allow to draw a definite conclusion, but our data suggest that in patients with p16+ tumors, the level II might be the only level at risk. Regarding the pathological nodal infiltration, in line with the clinical data, our data suggest that in HPV-related SCC, only the level II is at risk of infiltration compared to level II to IV for p16- SCC; but again these conclusions are based on a

small number of neck dissection procedures, and consequently one should remain very careful before de-escalating the treatment volume in the contralateral neck. One possible recommendation would be to skip the contralateral level IV in p16+ patients with contralateral node negative neck. In fact, such recommendation goes in line with the conclusion of a low powered trial randomizing head and neck patients with a lower 40 Gy (EQD2) dose to the cN0 contralateral neck [62]. In that study, 40% of the patients had oropharyngeal SCC, but only one quarter of them were HPV-driven.

Our study suffers from few shortcomings. Firstly, as already mentioned, the assessment of the rate of microscopic infiltration in the contralateral neck, and the distribution of the pathological nodes in the various levels on that side is limited by the rather low number of patients who underwent a LND. One cannot thus totally dismiss a selection bias, although one believes that if any, it is rather a small one. Secondly, we did not assess the rate of retropharyngeal lymph node infiltration as these nodes are not part of a standard neck node dissection procedure. But retrospective studies did not observe any difference in the incidence of retropharyngeal lymph node infiltration as a function of the HPV status [63,64]. The recommendations proposed for p16- patients are thus still valid for p16+ patients [27].

## **CONCLUSIONS**

This study demonstrated the higher prevalence of cN+ and pN+ in p16+ OPCs patients, but did not demonstrate any difference in the distribution of the lymph node drainage between p16- and p16+ OP-SCC. It indicates that no difference should be made between p16- and p16+ patients regarding the extend of neck treatment.

## **Footnote**

The authors have no conflicts of interest to declare, and this study was not funded.

## **Author Contribution**

Laurence Bauwens contributed to the conception of the study, the data collection and analysis, and the writing of the article.

Vincent Gregoire contributed to the conception of the study, the data analysis and interpretation and the writing of the article.

Aline Baltres, Danny-Joe Fiani and Nazim Benzerdjeb contributed to the pathological data analysis.

Philippe Zroumba, Guillaume Buiret and Bertrand Fleury performed the treatment of the patients included in the study.

## References

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;68:394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- [2] 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. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:4294–301. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596>.
- [3] Smeets SJ, van der Plas M, Schaaij-Visser TBM, van Veen EAM, van Meerloo J, Braakhuis BJM, et al. Immortalization of oral keratinocytes by functional inactivation of the p53 and pRb pathways. *International Journal of Cancer* 2011;128:1596–605. <https://doi.org/10.1002/ijc.25474>.
- [4] Taberna M, Mena M, Pavón MA, Alemany L, Gillison ML, Mesía R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Annals of Oncology* 2017;28:2386–98. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx304>.
- [5] Ernoux NeufCoeur P, Arafa M, Delvenne P, Saussez S. Implication des papillomavirus humains dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bulletin Du Cancer* 2009;96:941–50. <https://doi.org/10.1684/bdc.2009.0923>.
- [6] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011;144:646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- [7] Roden RBS, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nature Reviews Cancer* 2018;18:240–54. <https://doi.org/10.1038/nrc.2018.13>.
- [8] Sinha P, Haughey BH, Kallogjeri D, Jackson RS. Long-term analysis of transorally resected p16 + Oropharynx cancer: Outcomes and prognostic factors. *Laryngoscope* 2019;129:1141–9. <https://doi.org/10.1002/lary.27472>.
- [9] Lam EWH, Chan JYW, Chan ABW, Ng CS, Lo STH, Lam VSC, et al. Prevalence, clinicopathological characteristics, and outcome of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer in southern Chinese patients. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2016;25:165–73. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0869>.
- [10] Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, Kowalski D, Harigopal M, Brandsma J, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:736–47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.3335>.
- [11] Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, et al. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, Sex, and Smoking As Indicators of Response to Therapy and Survival in Oropharyngeal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:3128–37. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.7662>.

- [12] Charfi L, Jouffroy T, Cremoux P de, le Peltier N, Thioux M, Fréneaux P, et al. Two types of squamous cell carcinoma of the palatine tonsil characterized by distinct etiology, molecular features and outcome. *Cancer Letters* 2008;260:72–8. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.10.028>.
- [13] Lewis JS, Beadle B, Bishop JA, Chernock RD, Colasacco C, Lacchetti C, et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas guideline from the college of American pathologists. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2018;142:559–97. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0286-CP>.
- [14] Ragin CCR, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2007;121:1813–20. <https://doi.org/10.1002/ijc.22851>.
- [15] O’Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *The Lancet Oncology* 2016;17:440–51. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00560-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00560-4).
- [16] Dahlstrom KR, Calzada G, Hanby JD, Garden AS, Glisson BS, Li G, et al. An evolution in demographics, treatment, and outcomes of oropharyngeal cancer at a major cancer center: A staging system in need of repair. *Cancer* 2013;119:81–9. <https://doi.org/10.1002/cncr.27727>.
- [17] Zhu X, Wang Y, Zhu H, Lou WH. The role of human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Acta Oto-Laryngologica* 2016;136:1291–8. <https://doi.org/10.1080/00016489.2016.1208366>.
- [18] Lassen P, Primdahl H, Johansen J, Kristensen CA, Andersen E, Andersen LJ, et al. Impact of HPV-associated p16-expression on radiotherapy outcome in advanced oropharynx and non-oropharynx cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2014. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.032>.
- [19] Sahovaler A, Kim MH, Mendez A, Palma D, Fung K, Yoo J, et al. Survival Outcomes in Human Papillomavirus–Associated Nonoropharyngeal Squamous Cell Carcinomas. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.3382>.
- [20] Edge SB, Compton CC. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology* 2010;17:1471–4. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0985-4>.
- [21] Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2017;67:93–9. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>.
- [22] 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. *Radiotherapy and Oncology* 2014;110:172–81. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.10.010>.
- [23] Machiels J-P, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2020;31:1462–75. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011>.
- [24] Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, et al. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine* 2004;350:1945–52. <https://doi.org/10.1056/nejmoa032641>.
- [25] Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine* 2004;350:1937–44. <https://doi.org/10.1056/nejmoa032646>.
- [26] Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head & Neck* n.d.;12:197–203.
- [27] Biau J, Lapeyre M, Troussier I, Budach W, Giralt J, Grau C, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiotherapy and Oncology* 2019;134:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.01.018>.
- [28] Chao KSC, Wippold FJ, Ozyigit G, Tran BN, Dempsey JF. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2002;53:1174–84. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02881-X](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02881-X).
- [29] Eisbruch A, Foote RL, O’Sullivan B, Beitler JJ, Vikram B. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: Emphasis on the selection and delineation of the targets. *Seminars in Radiation Oncology* 2002;12:238–49. <https://doi.org/10.1053/srao.2002.32435>.
- [30] Grégoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiotherapy and Oncology* 2006;79:15–20. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.03.009>.
- [31] Huang SH, Waldron J, Bratman S v., Su J, Kim J, Bayley A, et al. Re-evaluation of Ipsilateral Radiation for T1-T2N0-N2b Tonsil Carcinoma at the Princess Margaret Hospital in the Human Papillomavirus Era, 25 Years Later. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2017;98:159–69. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.018>.

- [32] O’Sullivan B, Warde P, Grice B, Goh C, Payne D, Liu FF, et al. The benefits and pitfalls of ipsilateral radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2001;51:332–43. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01613-3](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01613-3).
- [33] Mirghani H, Amen F, Tao Y, Deutsch E, Levy A. Increased radiosensitivity of HPV-positive head and neck cancers: Molecular basis and therapeutic perspectives. *Cancer Treatment Reviews* 2015;41:844–52. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.10.001>.
- [34] Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *New England Journal of Medicine* 2010;363:24–35. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0912217>.
- [35] O’Sullivan B, Huang SH, Siu LL, Waldron J, Zhao H, Perez-Ordonez B, et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:543–50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.0164>.
- [36] Huang SH, Xu W, Waldron J, Siu L, Shen X, Tong L, et al. Refining American joint committee on cancer/union for international cancer control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:836–45. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.6412>.
- [37] Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *The Lancet* 2019;393:40–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32779-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32779-X).
- [38] Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2019;393:51–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32752-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32752-1).
- [39] Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, Zhao WJ, Ferris RL, et al. E1308: Phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx- ECOG-ACRIN cancer research group. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:490–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.3300>.
- [40] Chen AM, Felix C, Wang PC, Hsu S, Basehart V, Garst J, et al. Reduced-dose radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous-cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2017;18:803–11. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30246-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30246-2).
- [41] Seiwert TY, Foster CC, Blair EA, Karrison TG, Agrawal N, Melotek JM, et al. Optima: A phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Annals of Oncology* 2019;30:297–302. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy522>.

- [42] Misiukiewicz K, Gupta V, Miles BA, Bakst R, Genden E, Selkridge I, et al. Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients: The Quarterback trial. *Oral Oncology* 2019;95:170–7. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.06.021>.
- [43] Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, Waldron JN, Gillison ML, Truong MT, et al. NRG-HN002: A Randomized Phase II Trial for Patients With p16-Positive, Non-Smoking-Associated, Locoregionally Advanced Oropharyngeal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 2019;105:684–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.038>.
- [44] Chen AM, Zahra T, Daly ME, Farwell DG, Luu Q, Gandour-Edwards R, et al. Definitive radiation therapy without chemotherapy for human papillomavirus-positive head and neck cancer. *Head and Neck* 2013;35:1652–6. <https://doi.org/10.1002/hed.23209>.
- [45] Villaflor VM, Melotek JM, Karrison TG, Brisson RJ, Blair EA, Portugal L, et al. Response-adapted volume de-escalation (RAVD) in locally advanced head and neck cancer. *Annals of Oncology* 2016;27:908–13. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw051>.
- [46] Mirghani H, Blanchard P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand? *Clinical and Translational Radiation Oncology* 2018;8:4–11. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2017.10.005>.
- [47] Hoffmann TK, Arsov C, Schirlau K, Bas M, Friebe-Hoffmann U, Klusmann JP, et al. T cells specific for HPV16 E7 epitopes in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx. *International Journal of Cancer* 2006;118:1984–91. <https://doi.org/10.1002/ijc.21565>.
- [48] Badoual C, Sandoval F, Pere H, Hans S, Gey A, Merillon N, et al. Better understanding tumor-host interaction in head and neck cancer to improve the design and development of immunotherapeutic strategies. *Head and Neck* 2010;32:946–58. <https://doi.org/10.1002/hed.21346>.
- [49] Albers A, Abe K, Hunt J, Wang J, Lopez-Albaitero A, Schaefer C, et al. Antitumor activity of human papillomavirus type 16 E7-specific T cells against virally infected squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Research* 2005;65:11146–55. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0772>.
- [50] Heusinkveld M, Welters MJP, van Poelgeest MIE, van der Hulst JM, Melief CJM, Fleuren GJJ, et al. The detection of circulating human papillomavirus-specific T cells is associated with improved survival of patients with deeply infiltrating tumors. *International Journal of Cancer* 2011;128:379–89. <https://doi.org/10.1002/ijc.25361>.
- [51] Sinha P, Haughey BH, Kallogjeri D, Jackson RS. Long-term analysis of transorally resected p16 + Oropharynx cancer: Outcomes and prognostic factors. *Laryngoscope* 2019;129:1141–9. <https://doi.org/10.1002/lary.27472>.

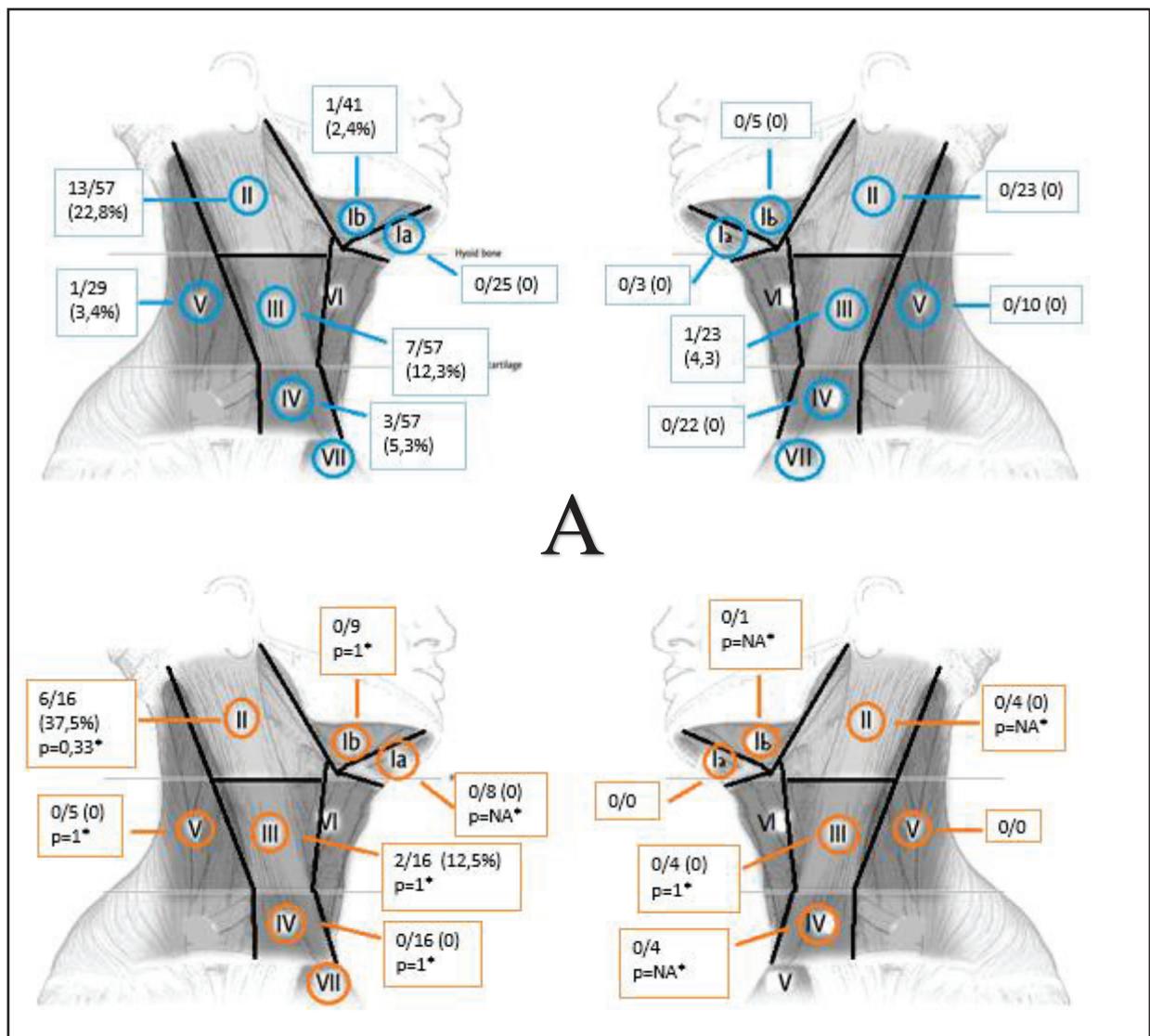
- [52] Table of Contents Cover Title Page Preface References Acknowledgments Organizations Associated with the TNM System Members of UICC Committees Associated with the TNM System Section Editors Introduction. n.d.
- [53] Lydiatt W, O’Sullivan B, Patel S. Major Changes in Head and Neck Staging for 2018. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2018;505–14. [https://doi.org/10.1200/edbk\\_199697](https://doi.org/10.1200/edbk_199697).
- [54] Helliwell T, Woolgar J. Standards and datasets for reporting cancers Dataset for histopathology reporting of nodal excisions and neck dissection specimens associated with head and neck carcinomas. 2013.
- [55] Barber BR, Biron VL, Klimowicz AC, Puttagunta L, Côté DWJ, Seikaly H. Molecular predictors of locoregional and distant metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2013. <https://doi.org/10.1186/1916-0216-42-53>.
- [56] Cannon RB, Houlton JJ, Patel S, Raju S, Noble A, Futran ND, et al. Patterns of cervical node positivity, regional failure rates, and fistula rates for HPV+ oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with transoral robotic surgery (TORS). *Oral Oncology* 2018;86:296–300. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.10.001>.
- [57] Plonowska KA, Strohl MP, Wang SJ, Ha PK, George JR, Heaton CM, et al. Human Papillomavirus–Associated Oropharyngeal Cancer: Patterns of Nodal Disease. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)* 2019;160:502–9. <https://doi.org/10.1177/0194599818801907>.
- [58] Sinha P, Lewis JS, Kallogjeri D, Nussenbaum B, Haughey BH. Soft tissue metastasis in p16-positive oropharynx carcinoma: Prevalence and association with distant metastasis. *Oral Oncology* 2015;51:778–86. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.05.004>.
- [59] Koch WM, Ridge JA, Forastiere A, Manola J. Comparison of clinical and pathological staging in head and neck squamous cell carcinoma: Results from intergroup study ECOG 4393/RTOG 9614. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2009;135:851–8. <https://doi.org/10.1001/archoto.2009.123>.
- [60] Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, Dalley RW, Caudry DJ, McNeil BJ. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. *Radiology* 1998;207:123–30. <https://doi.org/10.1148/radiology.207.1.9530307>.
- [61] Suh CH, Choi YJ, Baek JH, Lee JH. The diagnostic value of diffusion-weighted imaging in differentiating metastatic lymph nodes of head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Neuroradiology* 2018;39:1889–95. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5813>.
- [62] Deschuymer S, Nevens D, Duprez F, Daisne JF, Dok R, Laenen A, et al. Randomized clinical trial on reduction of radiotherapy dose to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma; update of the long-term tumor outcome. *Radiotherapy and Oncology* 2020;143:24–9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.01.005>.

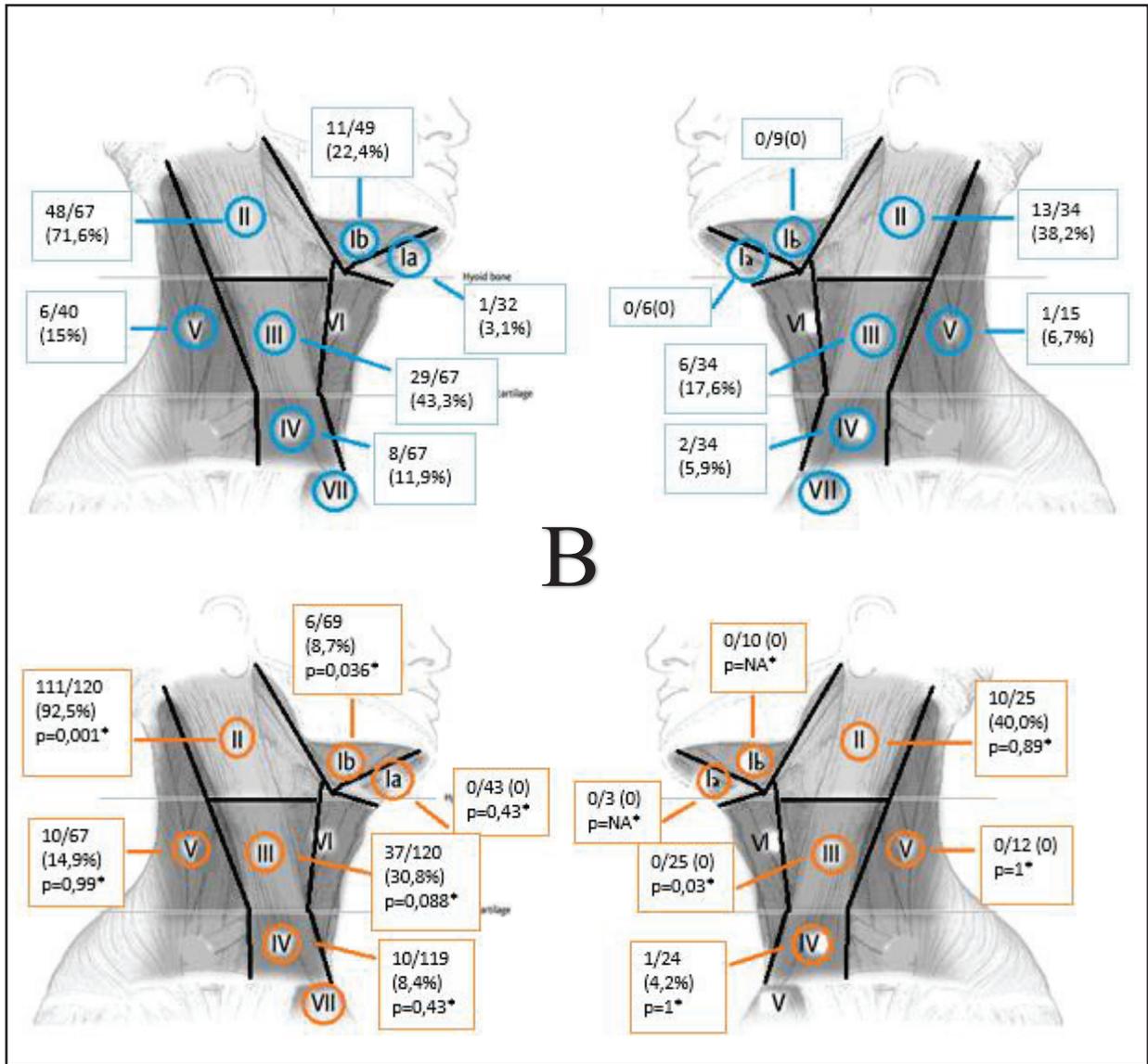
- [63] Iyizoba-Ebozue Z, Murray LJ, Arunsingh M, Vaidyanathan S, Scarsbrook AF, Prestwich RJD. Incidence and patterns of retropharyngeal lymph node involvement in oropharyngeal carcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 2020;142:92–9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.07.021>.
- [64] Tang C, Komakula S, Chan C, Murphy JD, Jiang W, Kong C, et al. Radiologic assessment of retropharyngeal node involvement in oropharyngeal carcinomas stratified by HPV status. *Radiotherapy and Oncology* 2013;109:293–6. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.09.001>.

## E. Annexe

**Figure 3:** Prevalence of neck node metastases in cN0 (panel A) and cN+ (panel B) patients.

Data for p16-negative patients are depicted in orange and data for p16-positive patients in blue; the left figures are for the ipsilateral neck and the right panel for contralateral neck. The sum of all the percentages doesn't reach 100% as some patients have no and others have several positive levels. The "p-values" are student-t-test for the comparison between p16- and p16+ patients.





**Table 5:** Incidence of clinical nodal infiltration in the ipsilateral and the contralateral neck

|          | Ipsilateral neck         |              |              |                      | Contralateral neck       |              |              |                      |
|----------|--------------------------|--------------|--------------|----------------------|--------------------------|--------------|--------------|----------------------|
|          | Total Population (n=263) | p16- (n=126) | p16+ (n=137) | p-value <sup>#</sup> | Total Population (n=263) | p16- (n=126) | p16+ (n=137) | p-value <sup>#</sup> |
| cN+ rate | 187 (71.1%)              | 67 (53.2%)   | 120 (87.6%)  | <0.001               | 26 (9.9%)                | 16 (12.7%)   | 10 (7.3%)    | 0.14                 |

<sup>#</sup>Chi-2

## F. RESULTATS COMPLEMENTAIRES

En complément de la discussion complète présente dans le corps de l'article ci-dessus, voici une analyse complémentaire concernant le drainage des CE de l'amygdale.

Il a été démontré qu'une irradiation cervicale homolatérale des tumeurs amygdaliennes T1-T2 N0-N2a n'infiltrant pas le voile du palais, le sillon amygdalo-glosse ou la base de langue et distantes de la ligne médiane était suffisante et donc recommandée [27,28].

Nous avons observé ces recommandations dans notre étude. Parmi les 263 patients, 146 présentaient des CE de l'amygdale, dont 54 présentaient les critères d'irradiation ganglionnaire prophylactique homolatérale seule : 23 p16- et 31 p16+. Parmi ces 54 patients, un seul a bénéficié d'un curage cervical controlatéral, qui était négatif. Il s'agissait d'une tumeur p16+ de la loge amygdalienne cT2 mais finalement pT4, cN0, pN0. Parmi ces 54 patients, 11 ont reçu une irradiation ganglionnaire prophylactique controlatérale et aucun n'a récidivé. Parmi ces 54 patients, 6 ont récidivé : 6 récurrences locales (dont 3 étaient associées à une récurrence ganglionnaire homolatérale IV, VIb ou VIII chez des patients n'ayant pas reçu d'irradiation ganglionnaire post-opératoire) et une récurrence métastatique isolée. Ces 6 patients n'avaient pas été opérés ni irradiés au niveau controlatéral. Il n'a donc pas été mis en évidence chez ces patients ayant des CE-OP de l'amygdale latéralisés, n'envahissant pas le voile du palais, le sillon amygdalo-glosse ni la base de langue et classés T1-T2 N0-N2a, d'extension ganglionnaire controlatérale occulte, ni au diagnostic, ni à la récurrence.

Nous avons effectué la même analyse pour les CE-OP limités à l'amygdale, quelle que soit leur stade T et N. En effet, certaines tumeurs p16+ ont une tumeur primitive classée T3 ou T4 bourgeonnante et peu infiltrante donc bien limitée à la loge amygdalienne, qui pourrait être considérée comme de faible risque de métastases ganglionnaires controlatérales. 110 patients présentaient ces critères (36 p16- et 74 p16+) parmi lesquels 9 ont bénéficié d'un curage ganglionnaire controlatéral. Un seul curage controlatéral était positif : il s'agissait d'une tumeur p16- de la loge amygdalienne cT2 cN2b avec plusieurs ganglions dans l'aire II homolatérale. Elle était finalement classée pT3, pN3b avec 11/33 ganglions homolatéraux et 1/34 ganglion controlatéral de 5 mm dans l'aire II, avec rupture capsulaire. 24 ont reçu une irradiation ganglionnaire controlatérale prophylactique. Parmi ces 86 patients sans traitement controlatéral, 11 ont récidivé : 10 récurrences locales (dont 6 récurrences locorégionales et 8 récurrences locales et métastatiques) et 1 récurrence métastatique isolée. Les récurrences ganglionnaires ont concerné les

ganglions homolatéraux à la tumeur initiale, sauf pour un patient ayant présenté une récurrence ganglionnaire bilatérale. Il s'agissait d'une tumeur amygdalienne p16- T3N0, pT3N0 après curage initial bilatéral, ayant bénéficié d'une radiochimiothérapie postopératoire de la tumeur et des aires II et III homolatérales. Au total, 2 patients sur 109 (1,8 %) ont présenté une atteinte ganglionnaire controlatérale parmi les tumeurs limitées à l'amygdale, 2 sur 36 p16- et 0 sur 74 p16+ (5,6 % vs 0 % respectivement,  $p=0,1$ ).

Nos résultats vont donc dans le sens des recommandations récentes d'épargne du cou controlatéral chez les tumeurs limitées à l'amygdale T1-T2 N0-N2a. Un plus grand nombre de patients serait nécessaire pour évaluer l'extension de ces critères aux tumeurs p16+ limitées à l'amygdale, quel que soit leur stade T et leur N.

## G. CONCLUSIONS SIGNEES



Nom, prénom du candidat : PATAS d'ILLIERS ép. BAUWENS, Laurence

### CONCLUSIONS

Dans le carcinome épidermoïde oropharyngé (CE-OP), l'incidence et la distribution des métastases ganglionnaires cliniques et pathologiques dans le cou ont été largement décrites. Cela a permis d'établir des recommandations de consensus sur la sélection des niveaux de ganglions lymphatiques dans le cou nécessitant un traitement. L'objectif de cette étude était de comparer l'incidence et la distribution des métastases ganglionnaires cervicales dans les CE-OP HPV+ et HPV- dans une grande série de patients atteints de CE-OP ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire cervical au cours de leur traitement.

Deux cent soixante-trois patients, atteints de CE-OP traités par curage ganglionnaire cervical de janvier 2014 à décembre 2018 dans 3 établissements de la région Rhône-Alpes, ont été inclus, soit 126 p16-négatifs (p16-) et 137 p16-positifs (p16+).

Le taux d'atteinte ganglionnaire clinique (cN+) était respectivement de 54% et 88,3% dans les groupes p16- et p16+ ( $p < 0,001$ ) ; le taux correspondant d'atteinte ganglionnaire microscopique (pN+) était respectivement de 61,9% et 91,2% ( $p < 0,001$ ). Dans les groupes p16- et p16+, la différence entre les taux de cN+ et de pN+ n'était pas statistiquement significative. Chez les 74 patients sans envahissement ganglionnaire clinique (cN0), 33,8% avaient une atteinte ganglionnaire occulte, 32,8% chez les patients p16- et 37,5% chez les patients p16+.

Concernant la distribution ganglionnaire clinique, les aires II et III homolatérales étaient les premiers relais ganglionnaires comme attendu, sans différence entre les patients p16- et p16+. Cependant, le taux d'envahissement de l'aire IV homolatérale était supérieur chez les patients p16+ ( $p=0,003$ ). Peu de patients avaient une atteinte ganglionnaire controlatérale et ils étaient plus nombreux dans le groupe p16- (20.6% vs 7.4%,  $p=0.008$ ), surtout dans les aires II et III ( $p=0,003$  et  $p=0,045$  respectivement).

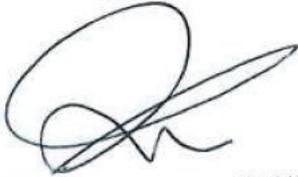
Concernant la distribution ganglionnaire microscopique, chez les patients cN0, aucune différence significative n'a été observée entre les patients p16- et p16+ ( $p=0,33$  à 1) ; les ganglions positifs ont été identifiés dans les aires II (22.8% et 37.5% chez les patients p16- et p16+ respectivement), III (12.3% et 12.5% respectivement) et IV (5.3% et 0% respectivement) homolatérales, et aucun ganglion positif n'a été identifié au niveau controlatéral.

Chez les patients cN+, l'atteinte ganglionnaire microscopique prédominait aux niveaux Ib (14.4%), II (85.0%), III (35.3%), IV (9.7%) and V (15.0%) homolatéraux, sans différence entre les patients p16- et p16+ ; mais le taux d'envahissement était significativement plus élevé dans l'aire II chez les patients p16+ (92,5% contre 71,6% chez les patients p16-,  $p=0,001$ ), et plus faible dans l'aire Ib chez les patients p16+ (8,7% contre 22,4% chez les patients p16-,  $p=0,036$ ). Dans le cou controlatéral des patients p16-, les métastases ganglionnaires étaient principalement observées dans les aires II, III et IV, alors que pour les patients p16+, les métastases ganglionnaires n'ont été observées que dans l'aire II (0% vs 17.6% chez les patients p16- pour l'aire III,  $p=0,03$ ). Ces résultats sont à interpréter prudemment car seulement 59 patients ont reçu un curage controlatéral.

Cette étude démontre l'incidence plus élevée de cN+ et de pN+ chez les patients ayant un CE-OP p16+, mais ne montre pas de différence significative dans la distribution du drainage ganglionnaire entre les CE-OP p16- et p16+. Cela permet de conclure qu'en l'état actuel des

connaissances, aucune différence ne doit être faite sur la définition du volume ganglionnaire cervical à traiter entre les patients p16- et p16+.

Le Président de jury,  
Nom et Prénom  
Signature



**Docteur Michel RIVOIRE**  
Professeur des universités  
Chirurgien des Hôpitaux  
CENTRE LEON BERARD  
69373 LYON CEDEX 08

VU,  
Le Doyen de la Faculté de Médecine  
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux



Professeur Carole BURILLON

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le 30/11/2020

**PATAS d'ILLIERS ép. BAUWENS Laurence**

**Incidence and distribution of cervical lymph node metastases in HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma**

**Abstract**

**Objective:** In oropharyngeal squamous cell carcinoma (OP-SCC), the incidence and distribution of clinical and pathological lymph node metastasis in the neck have been extensively reported. It served as the basis for consensus recommendations on the selection of the lymph node levels in the neck requiring a treatment. The objective of the study is to compare the incidence and distribution of neck node metastases in HPV+ and HPV- OP-SCC from a large series of patients with OP-SCC who underwent a cervical lymph-node dissection (LND) as part of their treatment.

**Methods:** The study concentrated on OP-SCC patients treated by various neck node dissection (LND) procedures from January 2014 to December 2018 in 3 French institutions. Patients with prior head and neck cancer, prior neck surgery, the use of induction chemotherapy, or patients with carcinoma of unknown primary were excluded. HPV-status was assessed by p16 immunohistochemistry. For each patient, the clinical and the pathological nodal status, as well as the distribution of the positive nodes in each neck level (from Ia to V) were reported.

**Results:** Two hundred and sixty-three patients were included (126 p16-negative (p16-), and 137 p16-positive (p16+). The rate of clinical positive node (cN+) reached 54% and 88.3% in the p16- and p16+ groups, respectively ( $p < 0.001$ ); the corresponding rate of pathological positive node (pN+) reached 61.9% and 91.2%, respectively ( $p < 0.001$ ). Regarding the clinical lymph node distribution, in p16+ patients, more positive nodes were observed in the ipsilateral level IV ( $p=0.003$ ), and less positive nodes were observed in the contralateral levels III and IV ( $p=0.003$  and  $p=0.045$ , respectively). Regarding the pathologic lymph node distribution in the ipsilateral neck, in the cN0 patients, no significant difference was observed between p16- and p16+ patients ( $p=0.33$  to 1); in the cN+ patients, the nodes were distributed in levels Ib, II, III, IV and V without differences between the p16- and the p16+ patients. In the contralateral neck of p16- patients, nodes metastases were mainly observed in levels II, III and IV, whereas for the p16+ patients, positive nodes were only observed in level II ( $p=0.03$ ).

**Conclusion:** This study demonstrated the higher incidence of cN+ and pN+ in p16+ OP-SCC patients, but without meaningful difference in the distribution of the lymph node drainage between p16- and p16+ OP-SCC. It indicates that no difference should be made between p16- and p16+ patients regarding the extend of neck treatment.

**PATAS d'ILLIERS ép. BAUWENS Laurence**

**Incidence et distribution des métastases ganglionnaires cervicales dans le carcinome épidermoïde de l'oropharynx HPV-positif et HPV-négatif**

Thèse de Médecine : Lyon 2021 ; n° 10

### Résumé

**Objectif :** Dans le carcinome épidermoïde oropharyngé (CE-OP), des recommandations de consensus ont été publiées concernant la sélection des aires ganglionnaires à traiter, par chirurgie ou radiothérapie. L'objectif de cette étude était de comparer l'incidence et la distribution des métastases ganglionnaires cervicales dans les CE-OP HPV+ et HPV- d'une grande série de patients ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire cervical au cours de leur traitement.

**Méthodes :** L'étude s'est concentrée sur des patients atteints de CE-OP traités par différents types de curage ganglionnaire cervical de janvier 2014 à décembre 2018 dans 3 établissements français. Les patients ayant un antécédent de cancer ORL, de chirurgie du cou, ayant reçu une chimiothérapie d'induction ou ayant un cancer de primitif inconnu ont été exclus. Le statut HPV a été déterminé par le statut p16 obtenu par immunohistochimie. Pour chaque patient, le statut ganglionnaire clinique et histologique ainsi que la distribution ganglionnaire dans chaque aire cervicale (de Ia à V) ont été rapportés.

**Résultats :** Deux cent soixante-trois patients traités pour un CE-OP ont été inclus, soit 126 p16-négatifs (p16-) et 137 p16-positifs (p16+). Le taux d'atteinte ganglionnaire clinique (cN+) était de 54% et 88,3% dans les groupes p16- et p16+, respectivement ( $p < 0,001$ ) ; le taux correspondant d'atteinte ganglionnaire microscopique (pN+) était de 61,9% et 91,2%, respectivement ( $p < 0,001$ ). Dans les groupes p16- et p16+, la différence entre les taux de cN+ et de pN+ n'était pas statistiquement significative. Concernant la distribution ganglionnaire clinique, le taux d'envahissement de l'aire IV homolatérale était supérieur chez les patients p16+ ( $p=0,003$ ), et le taux d'envahissement des aires III et IV controlatérales était inférieur chez les patients p16+ ( $p=0,003$  et  $p=0,045$ , respectivement). Concernant la distribution ganglionnaire microscopique, chez les patients sans envahissement ganglionnaire clinique (cN0), aucune différence significative n'a été observée entre les patients p16- et p16+ ( $p=0,33$  à 1) ; les ganglions positifs ont été identifiés dans les aires II, III et IV homolatérales, et aucun ganglion positif n'a été identifié au niveau controlatéral. Chez les patients cN+, l'atteinte ganglionnaire microscopique prédomine aux niveaux Ib, II, III, IV et V homolatéraux, sans différence entre les patients p16- et p16+ ; mais le taux d'envahissement était significativement plus élevé dans l'aire II chez les patients p16+ (92,5% contre 71,6% chez les patients p16-,  $p=0,001$ ), et plus faible dans l'aire Ib chez les patients p16+ (8,7% contre 22,4% chez les patients p16-,  $p=0,036$ ). Dans le cou controlatéral des patients p16-, les métastases ganglionnaires ont été principalement observées aux niveaux II, III et IV, alors que pour les patients p16+, les métastases ganglionnaires n'ont été observées qu'au niveau II ( $p=0,03$ ).

**Conclusion :** Cette étude démontre l'incidence plus élevée de cN+ et de pN+ chez les patients ayant un CE-OP p16+, mais ne démontre aucune différence significative dans la distribution du drainage des ganglions lymphatiques entre le CE-OP p16- et p16+. Cela permet de conclure qu'en l'état actuel des connaissances, aucune différence ne doit être faite entre les patients p16- et p16+ en ce qui concerne la définition du volume ganglionnaire cervical à traiter.

**MOTS CLES :** oropharynx, papillomavirus humain (HPV), p16, métastases ganglionnaires, curage ganglionnaire, radiothérapie, carcinome épidermoïde.

### JURY :

- Président : Monsieur le Professeur Michel RIVOIRE
- Membres : Monsieur le Professeur Philippe CERUSE  
Madame le Professeur Mojgan DEVOUASSOUX  
Monsieur le Professeur Philippe MAINGON  
Monsieur le Professeur Vincent GREGOIRE  
Monsieur le Docteur Pierre SAINTIGNY

**DATE DE SOUTENANCE :** le 8 janvier 2021