

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

### THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement  
le 2 octobre 2017 à Poitiers  
par Monsieur **Louis PARQUET**

**Survie des patients atteints de carcinome épidermoïde de l'oropharynx localement avancés traités par radio-chimiothérapie en fonction des données cliniques, HPV et de la TEP initiale.**

Composition du Jury

**Président** : Monsieur le Professeur Xavier Dufour

**Membres** : Monsieur le Docteur Eric Frouin  
Monsieur le Docteur Jean Pascal Lebreton  
Monsieur le Docteur Guillaume Allano

**Directeur de thèse** : Madame le Professeur Catherine Cheze Le Rest





Le Doyen,

Année universitaire 2017 - 2018

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoit, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, Immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Remy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, Informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 12/2017)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (émérite à/c du 25/11/2017)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Remy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marlon, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Veronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

**Maître de conférences des universités de médecine générale**

- BOUSSAGEON Rémy (**disponibilité d'octobre à janvier**)

**Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- LOVELL Brenda Lee, maître de langue étrangère

**Professeurs émérites**

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017 – jusqu'au 11/2020**)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino-Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARRILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## REMERCIEMENTS

### **A Monsieur le Professeur Xavier Dufour**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour toute l'attention, la bienveillance et le soutien que vous m'avez accordés pendant ces cinq années d'internat.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

### **A Madame le Professeur Catherine Cheze Le Rest**

Je vous remercie en tant que ma directrice de thèse pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer mon travail, de votre patience et de votre pédagogie.

Je vous prie d'accepter l'expression de toute ma reconnaissance et mon profond respect.

### **A Monsieur le Docteur Eric Frouin**

Je te remercie pour ton accueil durant ces six mois au sein de ton service, pour toute l'aide que tu m'as apportée et pour ta gentillesse. J'ai un profond respect pour ta passion de l'enseignement dont j'ai pu bénéficier.

### **A Monsieur le Docteur Jean-Pascal Lebreton**

Je te remercie pour ton enseignement, ta gentillesse et pour ton soutien précieux dans les moments difficiles. Tu restes un exemple à suivre pour moi.

### **A Monsieur le Docteur Guillaume Allano**

Je te remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse. Merci aussi pour ta confiance et pour m'avoir accueilli au sein de ton équipe.

A mes anciens co-internes et ceux avec qui j'ai actuellement le plaisir de travailler, Samy, Alice, Ludwig, Bertrand, Charly, Camille, Maxime, Vincent, Nastassia, Gwenaëlle, Alexandre, Laura, à l'équipe de la mort composée de Denis (le chouchou), Antoinette (Josette pour les intimes) et Justine (sans toi ma fin d'internat n'aurait pas été la même...).

A mon premier chef Vincent, les galères que l'on a vécues ensemble, tes enseignements et ton soutien indéfectible seront toujours gravés dans ma mémoire.

A tous mes amis, ceux que j'ai rencontrés durant mon internat et avec qui j'ai passé de si bons moments, et à ceux qui sont là depuis toujours et qui le resteront.

A mes parents, sans vous et sans les récits de vos études je ne me serais jamais lancé dans cette grande aventure.

A mon frère Pierre pour toute l'aide qu'il m'a offerte durant ces longues années, de la P1 jusqu'à maintenant.

A toute ma famille.

Et bien sûr à Anaïs, Paul et Jules sans qui ma vie n'aurait aucun sens...

## Table des matières

<b>PARTIE I : ETAT DES CONNAISSANCES .....</b>	<b>9</b>
<b>1) Contexte.....</b>	<b>9</b>
<b>2) Cancer de l'oropharynx.....</b>	<b>9</b>
2.1. Anatomie de l'oropharynx.....	9
2.1.1 Anatomie descriptive .....	9
2.1.2 Histologie .....	12
2.2 Epidémiologie des cancers de l'oropharynx.....	12
2.2.1 Epidémiologie.....	12
2.2.1.1 Généralités .....	12
2.2.1.2 Différentes anatomopathologies .....	13
2.2.1.3 Localisations.....	13
2.2.1.4 Signes révélateurs/Examen clinique .....	13
2.2.1.5 Mode d'extension .....	14
2.2.2 Facteurs de risque .....	14
2.2.2.1 Alcool.....	14
2.2.2.2 Tabac.....	14
2.2.2.3 Human Papilloma Virus (HPV).....	15
2.2.2.4 Autres .....	15
2.2.3 Bilan diagnostique.....	16
2.2.3.1 Interrogatoire .....	16
2.2.3.2 Examen clinique.....	16
2.2.3.3 Examens complémentaires.....	17
2.2.3.3.1 Endoscopie des Voies aéro-digestives supérieures (VADS).....	17
2.2.3.3.2 Imagerie.....	17
2.2.3.3.2.1 IRM .....	17
2.2.3.3.2.2 Tomodensitométrie (TDM).....	18
2.2.3.3.2.3 La tomographie par émission de positons (TEP).....	18
2.2.3.3.2.4 Panoramique dentaire .....	18
2.2.3.3.3 Fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) .....	19
2.2.3.3.4 Bilan général .....	19
2.2.4 Stades TNM.....	19
2.2.5 Prise en charge des carcinomes épidermoïdes.....	21
2.2.5.1 Chirurgie .....	21
2.2.5.2 Radiothérapie .....	22
2.2.5.3 Chimiothérapies.....	22
2.2.5.4 Thérapies ciblées.....	23
2.2.5.5 Indications thérapeutiques.....	23
2.2.5.5.1 Chirurgie.....	23
2.2.5.5.2 Radiothérapie.....	23
2.2.5.5.3 Chimiothérapie .....	24
2.2.5.5.4 Thérapies ciblées .....	25
<b>3) HPV et cancers de l'oropharynx.....</b>	<b>25</b>
3.1 Les papillomavirus humains : généralités.....	25
3.1.1 Taxonomie .....	25
3.1.2 Structure du virus et principales fonctions des protéines virales.....	28
3.1.3 Cycle viral.....	28
3.1.4 Oncogenèse.....	29
3.1.5 Pathogénie .....	30
3.2 Lien entre HPV et cancer de l'oropharynx .....	31
3.2.1 Lien épidémiologique .....	31
3.2.2 Lien physiopathologique.....	32
3.3 Caractéristiques spécifiques des carcinomes épidermoïdes oropharyngés (CEOP) liés à HPV .....	33

3.3.1	Caractéristiques épidémiologiques .....	33
3.3.2	Caractéristiques cliniques et radiologiques.....	33
3.3.3	Caractéristiques histopathologiques.....	34
3.3.4	Caractéristiques pronostiques.....	34
3.3.5	Traitements des cancers HPV induits.....	34
3.4	Marqueurs diagnostiques permettant l'identification des CEOP HPV+ .....	35
3.4.1	« Gold standard » .....	35
3.4.2	Diagnostic sur tissus fixés au formol et inclus en paraffine .....	35
<b>4)</b>	<b>La Tomographie par émission de positons (TEP) .....</b>	<b>36</b>
4.1	Principes généraux de la TEP.....	36
4.2	Place de la TEP en cancérologie ORL.....	37
4.3	Paramètres extraits de la TEP .....	37
4.3.1	Quantification de la fixation.....	37
-	Le SUV <sub>max</sub> .....	38
-	Le SUV <sub>moyen</sub> .....	38
4.3.2	Paramètres quantitatifs .....	39
4.3.3	Hétérogénéité au sein de la tumeur.....	39
-	Echelle globale (ou de premier ordre).....	39
-	Echelle locale (ou paramètres de deuxième ordre) .....	39
-	Echelle régionale (ou paramètres d'ordre supérieur) .....	40
4.3.4	Forme de la tumeur .....	40
	<b>PARTIE II : ETUDE CLINIQUE .....</b>	<b>41</b>
	<b>Introduction.....</b>	<b>41</b>
	<b>Matériel et Méthode.....</b>	<b>43</b>
1.	Patients.....	43
2.	Imagerie TEP au 18FDG préthérapeutique.....	44
3.	Analyse des données issues de la TEP au 18FDG initiale .....	44
4.	Analyse du statut HPV.....	45
5.	Analyse statistique .....	46
	<b>Résultats .....</b>	<b>47</b>
1.	Caractéristiques des patients.....	47
2.	Analyse virale .....	47
3.	Corrélation entre les paramètres TEP initiaux et le statut HPV .....	48
4.	Analyse de survie en fonction des données cliniques.....	50
5.	Analyse de survie en fonction des données TEP. ....	53
A)	Volume métabolique.....	53
B)	Intensité de fixation .....	54
C)	Hétérogénéité de fixation .....	55
D)	Variabilité d'intensité et variabilité taille/zone .....	57
E)	Forme des lésions initiales.....	58
	<b>Discussion : .....</b>	<b>61</b>
	<b>Conclusion.....</b>	<b>65</b>
	<b>Résumé.....</b>	<b>66</b>
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>67</b>
	<b>SERMENT : .....</b>	<b>75</b>

# **PARTIE I : ETAT DES CONNAISSANCES**

## 1) Contexte

Les cancers des Voies Aérodigestives Supérieures (VADS) se situent au 6ème rang des cancers les plus fréquents dans le monde et au 5ème rang en France. Le carcinome épidermoïde de l'oropharynx (CEOP) représente environ 25% des cas (1). Le facteur de risque principal connu est l'intoxication éthylo-tabagique. Cependant, il semble que l'infection par des papillomavirus humains et notamment le HPV 16 constitue un facteur de risque majeur pour les muqueuses des VADS notamment l'oropharynx. Ces tumeurs sont souvent diagnostiquées à un stade évolué nécessitant un traitement curatif par radiochimiothérapie. Le statut HPV semble être un facteur de bon pronostic indépendant, en effet la réponse à la radiochimiothérapie est plus favorable que pour les lésions causées par une seule intoxication éthylo-tabagique.

## 2) Cancer de l'oropharynx

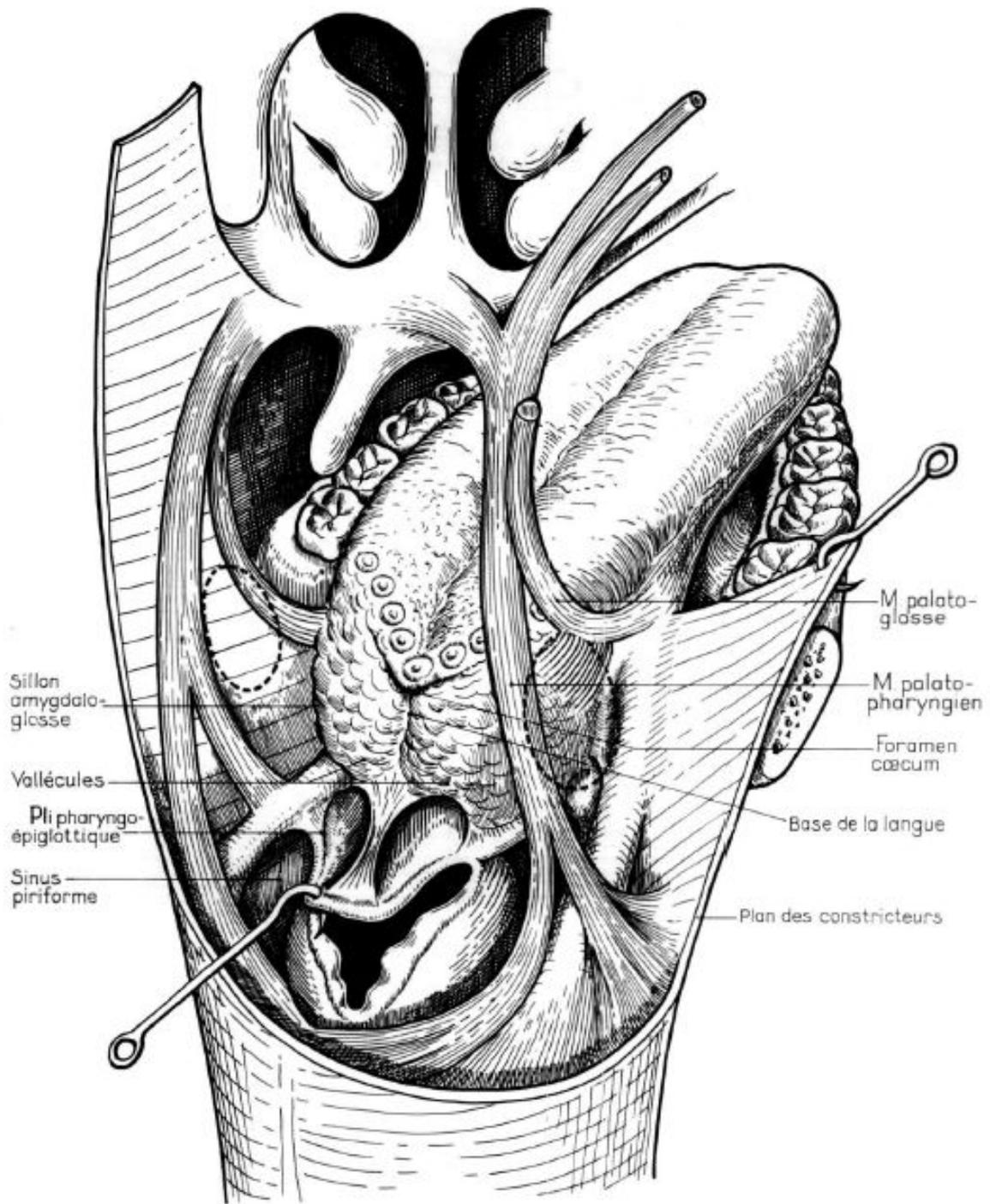
### 2.1. Anatomie de l'oropharynx

#### 2.1.1 Anatomie descriptive

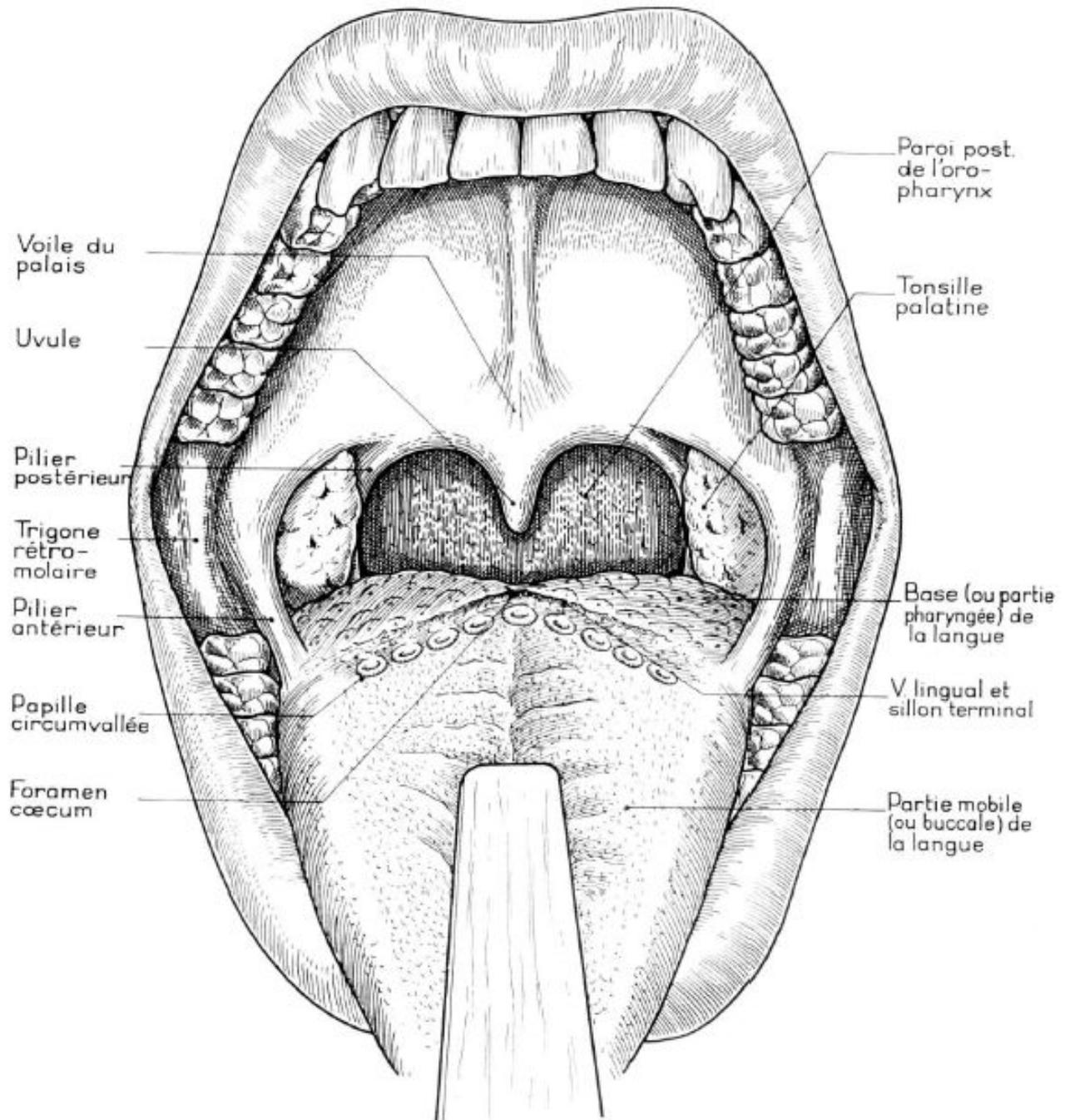
L'oropharynx est la partie moyenne du pharynx. Il communique avec la cavité orale en avant par l'isthme du gosier, avec le nasopharynx en haut et l'hypopharynx en bas par l'ostium intrapharyngien.

On décrit 4 parois : une paroi latérale, une paroi antérieure, une paroi supérieure et une paroi postérieure. La paroi latérale est constituée par la fosse tonsillaire, occupée à ses deux tiers supérieurs par la tonsille palatine, et le sillon amygdalo-glosse. La fosse tonsillaire est constituée par les piliers antérieur et postérieur, une partie supra-tonsillaire (vestige de la deuxième fente branchiale) et une partie infra-tonsillaire (parfois envahie par la tonsille linguale).

La paroi antérieure comprend la base de langue, qui contient la tonsille linguale, et les vallécules épiglottiques. La paroi supérieure est constituée par le voile du palais et l'uvule palatine. La paroi postérieure épouse la courbure du rachis cervical sur lequel elle repose.



**Figure 1 : Les muscles des piliers du voile (vue postéro-latérale) d'après Legent**



**Figure 2 : Oropharynx et cavité buccale vue antérieure d'après Legent**

## 2.1.2 Histologie

La muqueuse oropharyngée comprend un épithélium malpighien (ou pavimenteux stratifié) non kératinisant et un chorion renfermant le tissu lymphoïde associé aux muqueuses. Ce tissu se présente sous forme d'un infiltrat diffus ou sous une forme organisée de follicules clos, appelée tonsille.

Les tonsilles sont des formations lymphoïdes situées dans le chorion de la muqueuse pharyngée et constituant l'anneau de Waldeyer. Au niveau du nasopharynx se trouve la tonsille pharyngée et les tonsilles tubaires. Au niveau de l'oropharynx deux tonsilles sont décrites : les tonsilles palatines et la tonsille linguale.

La tonsille palatine a une forme d'amande à grand axe presque vertical de 2 cm. Elle comporte une face endobuccale, un parenchyme lymphoïde et une face pharyngée. La face endobuccale, recouverte par l'épithélium, est irrégulière, mamelonnée et parsemée d'orifices donnant accès à des cryptes. La face pharyngée est recouverte par une capsule, qui sépare la tonsille de la paroi pharyngée musculo-aponévrotique. La tonsille palatine est la seule tonsille à avoir une capsule. Le volume tonsillaire augmente régulièrement jusqu'à 4 ans puis une involution fibreuse se produit de 12 à 20 ans environ.

La tonsille linguale est généralement divisée en deux lobes bilatéraux séparés par le sillon glosso-épiglottique médian. L'organisation des follicules clos est moins bien individualisée que pour la tonsille palatine et plutôt éclatée en de nombreux nodules ayant chacun une crypte.

## 2.2 Epidémiologie des cancers de l'oropharynx

### 2.2.1 Epidémiologie

#### 2.2.1.1 Généralités

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) sont fréquents, avec plus de 600 000 nouveaux cas chaque année dans le monde. Il s'agit du 5ème cancer en terme d'incidence en France.

Dix à 15% des cancers des VADS se situent au niveau de l'oropharynx, il est plus fréquent chez l'homme avec un sex-ratio à 9/1. Il se développe essentiellement après 40 ans avec un

pic de fréquence entre 60 et 70 ans (2), bien que l'on retrouve une population de plus en plus jeune à cause de la hausse du nombre de cancer de l'oropharynx lié au papillomavirus (HPV). Nous remarquons aussi une baisse des cancers des VADS chez l'homme mais une nette augmentation chez la femme, en grande partie liée à la hausse de l'intoxication alcoolotabagique.

#### 2.2.1.2 Différentes anatomopathologies

Différents cancers peuvent prendre naissance dans l'oropharynx. Bien que 95% des lésions soient du carcinome épidermoïde avec des degrés de différenciation différents, d'autres anatomopathologies peuvent être retrouvées. En effet un peu moins de 5% des lésions sont des lymphomes malins non Hodgkiniens. Il peut aussi y avoir des carcinomes des glandes salivaires accessoires comme le carcinome adénoïde kystique, des tumeurs de Kaposi, des mélanomes muqueux malins ou des carcinomes verruqueux.

#### 2.2.1.3 Localisations

D'un point de vue anatomique 62% des cancers oropharyngés se développent au niveau de la loge amygdalienne, 32% au niveau de la base de langue, moins de 5% au niveau du voile du palais et 1% au niveau de la paroi pharyngée postérieure (3).

#### 2.2.1.4 Signes révélateurs/Examen clinique

Dans les principaux signes révélateurs de ces cancers oropharyngés il y a dans un premier temps et presque constamment présente une gêne à la déglutition. Viennent ensuite d'autres signes comme des picotements pharyngés, une sensation de corps étranger, une otalgie réflexe, des crachats sanguinolents, la découverte d'une adénopathie cervicale, d'un phlegmon torpide. Parfois c'est de découverte fortuite lors d'un examen systématique.

#### 2.2.1.5 Mode d'extension

L'extension loco régionale de ces lésions se fait principalement vers le voile du palais, la base de langue, la zone de jonction, la langue mobile, le plancher buccal, la commissure intermaxillaire, le cavum, la région latéro pharyngée ou la mandibule.

L'envahissement ganglionnaire est pour 80% des cas dans l'aire IIa, 16% dans l'aire IIb et 11% dans l'aire I. Il est homolatéral à la lésion pour toute atteinte de l'oropharynx ne dépassant pas ou n'approchant pas la ligne médiane.

Les métastases sont préférentiellement présentes dans le poumon avec 52% des métastases, puis dans l'os avec 22% et dans le foie avec 6% des métastases à distance.

### 2.2.2 Facteurs de risque

#### 2.2.2.1 Alcool

L'intoxication éthylique chronique est un des principaux facteurs de risque de cancer de l'oropharynx. Il augmente pour une consommation supérieure à 2 verres d'alcool par jour. Ce risque est doublé à partir d'une consommation de 5 verres d'alcool par jour. Il augmente régulièrement avec la dose d'alcool sans effet seuil et ne dépend pas du type d'alcool (4).

L'alcool a comme principal effet d'agir comme solvant des agents carcinogènes du tabac, il est activateur des cytochromes P450 1A1 responsables de la transformation des procarcinogènes du tabac. Il est irritant local, il favorise une atrophie muqueuse, est inducteur de déficience nutritionnelle (vitamine A et C), responsable d'un déficit en antioxydant et pour finir il agit comme inducteur d'acétaldéhyde au niveau de la muqueuse.

#### 2.2.2.2 Tabac

L'intoxication tabagique est le principal facteur de risque de cancer en France. Il est responsable de 54 à 87% des cancers des VADS. Ainsi, les fumeurs ont un risque 3 à 6 fois supérieur de développer un cancer de l'oropharynx que les non-fumeurs. Le risque de cancer est augmenté en fonction du nombre de cigarettes consommées et la durée du tabagisme avec

une relation dose-effet (2). Le tabagisme passif augmente également le risque de développer un cancer des VADS.

D'autres facteurs que la quantité et la durée du tabagisme sont impliqués notamment l'inhalation de la fumée, une faible longueur du mégot, l'absence de filtre et le type de tabac (tabac brun).

La double intoxication tabagique et alcoolique est souvent associée chez les patients atteints d'un cancer des VADS et cette association a un effet multiplicatif sur le risque de cancer. Il a été démontré que si le risque relatif de développer un cancer des VADS est de 1 chez les « non buveurs, non fumeurs », il est de 2,33 chez les « grands fumeurs, non buveurs », de 2,43 chez les « grands buveurs, non fumeurs » et de 15,5 chez les « grands fumeurs, grands buveurs » (5).

#### 2.2.2.3 Human Papilloma Virus (HPV)

Par rapport aux cancers des autres localisations des VADS les cancers de l'oropharynx sont en nette augmentation du fait de l'émergence des infections à HPV. Ainsi, 25% des carcinomes oropharyngés sont associés à un HPV oncogène ou à haut risque. Il s'agit dans environ 90% des cas de l'HPV 16 (6). Kreimer et al. montrent que la prévalence de l'HPV dans les cancers de l'oropharynx est de 47% en Amérique du Nord, de 28,2% en Europe et de 46,3% en Asie (7). Les localisations préférentielles sont l'amygdale ou la base de langue.

Les cancers HPV induits ont la particularité d'atteindre des patients plus jeunes, avec une absence d'intoxication alcoolo-tabagique, un niveau socio-économique plus élevé. D'un point de vue anatomopathologique ils ont une moins bonne différenciation histo-pathologique avec une morphologie basaloïde. Ces tumeurs sont associées à des adénopathies kystiques. Elles ont un meilleur pronostic du fait d'une meilleure radio et chimio sensibilité (2).

#### 2.2.2.4 Autres

D'autres facteurs de risques sont impliqués dans la genèse des cancers des VADS mais ne sont pas spécifiques des cancers de l'oropharynx, notamment des facteurs professionnels (bois, amiante, formaldéhyde), des facteurs nutritionnels (carence vitaminique en particulier en vitamine A ou C, les nitrosamines, l'aflatoxine), un mauvais état bucco-dentaire ou une consommation de cannabis.

## 2.2.3 Bilan diagnostique

### 2.2.3.1 Interrogatoire

Les cancers de l'oropharynx sont souvent peu symptomatiques mais certains signes cliniques doivent attirer l'attention, en particulier un tableau d'angine trainante unilatérale, une odynophagie, une otalgie réflexe, une dysphagie, une ulcération douloureuse, un trismus, une diminution de la mobilité linguale voire une dyspnée. Il faut surtout penser à évoquer un cancer oropharyngé devant le caractère unilatéral des symptômes et devant la persistance de ces derniers pendant plus de 3 semaines.

Il faut rechercher une altération de l'état général (amaigrissement, statut OMS) et les facteurs de risque des cancers des VADS en particulier une intoxication alcoolo-tabagique active ou ancienne et la quantifier. Les comorbidités et les antécédents de cancer doivent être recherchés.

### 2.2.3.2 Examen clinique

Un examen clinique ORL complet doit être réalisé avec étude de la cavité buccale et du pharyngo-larynx. Il faut rechercher minutieusement une lésion synchrone et ne pas oublier la palpation endobuccale, oropharyngée et cervicale. Cette dernière permet d'évaluer l'infiltration en profondeur en particulier au niveau de la base de langue. Il faut rechercher parallèlement à cela des signes indirects d'infiltration en profondeur comme des troubles de la mobilité linguale ou un trismus. Cet examen est complété par une nasofibroscopie et on réalise en fin de consultation un schéma daté précisant la localisation et la taille de la tumeur et des éventuelles adénopathies ainsi que leur mobilité. Il faut ensuite réaliser un examen général avec pesée, recherche de signes de dénutrition et d'extension à distance en particulier pulmonaire.

### 2.2.3.3 Examens complémentaires

#### 2.2.3.3.1 Endoscopie des Voies aéro-digestives supérieures (VADS)

C'est un examen indispensable dans le bilan des cancers des VADS. Il se réalise sous anesthésie générale, le plus souvent sans intubation, et dans l'idéal après réalisation du bilan par imagerie afin de ne pas générer d'artéfacts liés aux biopsies.

Ses objectifs sont de définir l'extension locale de la lésion, de faire des biopsies multiples et profondes, de rechercher une deuxième localisation synchrone au niveau des VADS, de réaliser une palpation en particulier de la base de langue et du voile du palais afin d'évaluer l'extension en profondeur. On profite également de cette anesthésie pour réaliser les soins bucco-dentaires et faire une fibroscopie oeso-gastro-duodénale. A l'issue de cet examen il est indispensable de réaliser un schéma de la lésion et de décrire précisément le bilan lésionnel afin de guider la décision thérapeutique.

#### 2.2.3.3.2 Imagerie

##### 2.2.3.3.2.1 IRM

Dans le bilan d'extension régionale et loco-régionale, l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) cervico-faciale est l'examen de référence des cancers oropharyngés. L'exploration tumorale nécessite des séquences en pondération T1 avant injection, T1 après injection de gadolinium et saturation du signal de la graisse (FatSat) et en pondération T2. On réalise des séquences dans le plan axial complétées par des séquences dans le plan coronal ou sagittal en fonction de la localisation tumorale.

Cet examen permet l'exploration tumorale et ganglionnaire. La tumeur apparaît en iso-signal T1 avant injection, discret hyper-signal T2 et se rehausse nettement après injection. L'exploration ganglionnaire se fait essentiellement sur les séquences T2.

L'IRM est le meilleur examen pour évaluer l'extension tumorale dans le massif lingual, les espaces para-pharyngés, la médullaire osseuse de la mandibule et pour rechercher une extension périneurale vers les orifices de la base du crane.

#### 2.2.3.3.2.2 Tomodensitométrie (TDM)

L'examen TDM cervico-facial n'est pas aussi performant que l'IRM dans le bilan d'extension des cancers oropharyngés, cependant il est encore largement réalisé quand l'accès à l'IRM est difficile.

Il doit être réalisé avec et sans injection de produit de contraste iodé et il faut réaliser des coupes les plus fines possibles (moins de 1,5mm).

La TDM cervico-faciale est surtout utile pour la recherche de lyse des corticales osseuses ou en cas de contre-indication à l'IRM. Elle est également nécessaire pour réaliser des reconstructions tridimensionnelles afin de réaliser notamment des reconstructions mandibulaires ou maxillaires sur mesure.

La TDM permet aussi de faire des coupes thoraciques à la recherche de métastases ganglionnaires ou parenchymateuses, de rechercher une tumeur primitive synchrone pulmonaire ou oesophagienne. La fibroscopie bronchique n'est plus recommandée dans le bilan initial d'extension des cancers des VADS, la TDM thoracique étant un examen de dépistage fiable.

#### 2.2.3.3.2.3 La tomographie par émission de positons (TEP)

La TEP a des indications bien définies dans le bilan des tumeurs des VADS : En cas d'adénopathie sans porte d'entrée afin de rechercher le cancer primitif, de cancers stade T3 ou T4, en cas de statut ganglionnaire N2b, N2c ou N3, en cas de doute sur une dissémination à distance notamment pulmonaire ou en cas de suspicion de récurrence.

La TEP aurait aussi un intérêt afin de dépister précocement les récurrences tumorales en réalisant une TEP 3 à 4 mois après la fin des traitements (8).

#### 2.2.3.3.2.4 Panoramique dentaire

Un panoramique dentaire est réalisé chez tous les patients. En effet, ils présentent souvent un mauvais état bucco-dentaire et les soins dentaires devront être réalisés avant de débiter un traitement en particulier par radiothérapie.

#### 2.2.3.3.3 Fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD)

La FOGD est recommandée systématiquement en cas de cancer hypopharyngé, oropharyngé et quelque soit la lésion en cas d'intoxication alcoolique (9).

#### 2.2.3.3.4 Bilan général

Il est important de faire un bilan des comorbidités des patients, en particulier cardiovasculaires, respiratoires et hépatiques. L'état nutritionnel des patients doit être apprécié (poids, taille, indice de masse corporel, pourcentage de perte de poids, taux d'albuminémie et de pré-albuminémie). La dénutrition est fréquente, favorisée par des conditions socio-économiques défavorables, un alcoolisme chronique, des douleurs et une dysphagie.

En cas de perte pondérale inférieure à 5%, les compléments alimentaires hyperprotéinés sont recommandés. Si la perte pondérale est égale ou supérieure à 10%, il est recommandé la mise en place d'une nutrition entérale par sonde naso-gastrique ou par gastrostomie. Une évaluation psychologique et sociale doit aussi être réalisée.

La détection et la prise en charge de la douleur doivent également être précoces, elle participe à la dénutrition par limitation des apports.

Enfin, un bilan pré-thérapeutique et notamment pré-chimiothérapie sera réalisé : Etude de la fonction rénale si utilisation des sels de platine, ECG si utilisation du 5 fluoro-uracile (5FU) Numération Formule Sanguine, bilan hépato-cellulaire.

#### 2.2.4 Stades TNM

Au terme du bilan clinique et paraclinique, la tumeur sera décrite selon la classification TNM en fonction de ses extensions anatomiques. Nous utilisons actuellement la septième édition selon l'Union for International Cancer Control (UICC) qui date de 2009.

**Tableau 1 : classification TNM selon UICC 2009**

<b><u>STADE T</u></b>	
<b>Tx</b>	Evaluation impossible
<b>Tis</b>	Carcinome in situ
<b>T1</b>	Tumeur inférieure ou égale à 2cm
<b>T2</b>	Tumeur entre 2 et 4cm
<b>T3</b>	Tumeur de plus de 4cm
<b>T4a</b>	Tumeur atteignant le larynx, les muscles intrinsèques ou extrinsèques de la langue, le muscle ptérygoïdien médial, le palais dur ou la mandibule
<b>T4b</b>	Tumeur atteignant le muscle ptérygoïdien latéral, les ptérygoïdes, le nasopharynx, la base du crâne ou entourant l'artère carotide interne
<b><u>STADE N</u></b>	
<b>Nx</b>	Evaluation impossible
<b>N0</b>	Pas d'adénopathie
<b>N1</b>	Adénopathie homolatérale, unique de moins de 3cm
<b>N2a</b>	Adénopathie homolatérale, unique de 3 à 6cm
<b>N2b</b>	Adénopathies homolatérales, multiples de moins de 6cm
<b>N2c</b>	Adénopathies bilatérales ou controlatérales de moins de 6cm
<b>N3</b>	Adénopathie(s) de plus de 6cm
<b><u>STADE M</u></b>	
<b>Mx</b>	Evaluation impossible
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	Métastase à distance

**Tableau 2 : Stade tumoral selon UICC 2009**

<b>Stade UICC 2009</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4a</b>	<b>T4b</b>
<b>N0</b>	I	II	III	IVa	IVb
<b>N1</b>	III	III	III	IVa	IVb
<b>N2</b>	IVa	IVa	IVa	IVa	IVb
<b>N3</b>	IVb	IVb	IVb	IVb	IVb

Nb : A noter que les cancers métastatiques M1 sont stade IVc quelque soit le statut T ou N.

## 2.2.5 Prise en charge des carcinomes épidermoïdes

### 2.2.5.1 Chirurgie.

La chirurgie des cancers oropharyngés nécessite de réaliser une exérèse complète de la lésion avec des marges suffisantes. Des marges de 1cm sont prises.

Différentes voies d'abord existent.

- Oropharyngectomie par voie trans-orale : Elle est réservée aux lésions hautes intéressant la partie supérieure de la loge amygdalienne ou du voile du palais, sans grande infiltration musculaire. C'est la moins mutilante des voies d'abord.

- Oropharyngectomie par pharyngotomie latérale : Elle consiste à réaliser l'exérèse d'une tumeur oropharyngée par voie cervicale en ouvrant le pharynx latéralement à la jonction oropharynx-hypopharynx. Cette voie d'abord est réservée aux tumeurs oropharyngées du tiers inférieur de la base de langue ou du bas du sillon amygdaloglosse de moins de 3cm et à distance de la ligne médiane. Elle nécessite une trachéotomie.

- Oropharyngectomie par voie trans-mandibulaire avec ou sans mandibulectomie : Elle est indiquée en cas de lésions sans extension latérale de la loge amygdalienne, du sillon glosso-amygdalien ou de la base de langue sans visualisation suffisante par voie trans-orale ou pharyngotomie latérale. Elle permet une bonne visualisation de l'oropharynx tout en préservant la fonction masticatoire par la conservation de la plupart des muscles masticateurs. Quand une extension osseuse avec lyse est présente une mandibulectomie est nécessaire, la reconstruction est proposée en fonction de l'état général du patient, avec un lambeau libre de péroné ou une attelle de reconstruction.

- Sub-glosso-pharyngo-laryngectomie totale : Elle est indiquée en cas d'envahissement de la loge hyo-thyro-épiglottique ou si l'exérèse doit emporter plus de la moitié de la base de langue. Il faut pouvoir conserver au minimum une artère linguale et un nerf XII pour conserver une bonne viabilité de la langue restante. Cette chirurgie extrêmement mutilante est rarement pratiquée.

L'évidement cervical est associé à la chirurgie de la tumeur. En effet les tumeurs de l'oropharynx sont très lymphophiles. Le curage ganglionnaire est unilatéral si la tumeur est bien latéralisée ou bilatéral en cas de tumeur médiane ou franchissant la ligne médiane. Un

curage cervical bilatéral est également réalisé en cas de métastases ganglionnaires controlatérales ou bilatérales lors du bilan. Le curage cervical doit emporter les aires II, III et IV.

#### 2.2.5.2 Radiothérapie

La radiothérapie peut être proposée comme traitement curatif seul, en association à la chimiothérapie ou peut être proposée comme traitement adjuvant après exérèse chirurgicale.

La radiothérapie consiste en l'utilisation de rayonnements externes de haute énergie issus d'accélérateurs linéaires. Dans les cancers oropharyngés, les recommandations sont de délivrer entre 65 et 70 Gy sur la tumeur et les adénopathies existantes et de délivrer entre 50 et 55 Gy sur les aires ganglionnaires exemptes d'adénopathies. Si la radiothérapie est utilisée comme traitement adjuvant de la chirurgie, les recommandations sont de délivrer entre 50 et 55 Gy avec une surimpression de 10 à 15 Gy en cas de marges chirurgicales envahies ou de rupture capsulaire au niveau d'une adénopathie.

La radiothérapie conventionnelle exclusive a une efficacité limitée sur les cancers de l'oropharynx localement avancés, il est donc recommandé de potentialiser son efficacité par l'association à une chimiothérapie (sel de platine) ou à une thérapie ciblée (Cétuximab) si un sel de platine est contre indiqué.

A la fin des années 1990, est apparue la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI). Cette technique utilise de multiples faisceaux d'irradiation dont l'intensité varie d'un coté à l'autre du faisceau. Il est alors possible en couplant ces faisceaux de délivrer une dose homogène au volume cible tumoral bien que ce dernier ait souvent des limites irrégulières. Elle permet également d'épargner les organes à risque et notamment les glandes salivaires permettant une préservation salivaire.

#### 2.2.5.3 Chimiothérapies

La chimio-radiothérapie concomitante repose sur le principe que chaque procédé potentialise l'effet de l'autre par différents mécanismes, mais au prix d'une toxicité aigue et chronique plus importante. Cette association consiste à combiner à la radiothérapie une chimiothérapie par Cisplatine à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> à J1, J21 et J42. Si le Cisplatine ne peut être utilisé du fait de sa toxicité, un autre sel de platine comme le Carboplatine peut le substituer. De

nombreuses études ont démontré l'amélioration de la survie globale et du contrôle locorégional en cas de radio-chimiothérapie concomitante versus radiothérapie seule pour les stades localement avancés ou en post-opératoire lorsqu'il existe des facteurs de risque (10). Ce bénéfice diminue avec l'âge du patient et la radio-chimiothérapie concomitante n'est plus justifiée au delà de 70 ans.

La chimiothérapie seule est quant à elle uniquement palliative pour les patients qui sont métastatiques ou qui ne peuvent recevoir d'autres traitements curateurs. Elle peut associer du Cisplatine, 5-FU et Cétuximab.

#### 2.2.5.4 Thérapies ciblées

Dans les cancers des VADS, la molécule utilisée est le Cétuximab (Erbix). Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement l'EGFR. En effet l'épidermal Growth Factor Receptor (EGFR) est souvent surexprimé dans les carcinomes épidermoïdes des VADS (11). Il a donc été développé des thérapies ciblées anti-EGFR. Le ciblage de l'EGFR va ainsi limiter la prolifération cellulaire et activer des actions pro-apoptotiques et anti-angiogéniques.

#### 2.2.5.5 Indications thérapeutiques

##### 2.2.5.5.1 Chirurgie

Le traitement chirurgical ne doit être envisagé que si une exérèse carcinologique complète peut être réalisée. Les séquelles fonctionnelles engendrées par le traitement chirurgical doivent être compatibles avec une qualité de vie satisfaisante pour le patient.

Le curage cervical est systématique sauf en cas de chirurgie de rattrapage d'une petite lésion. Les contre-indications à une exérèse chirurgicale d'une tumeur oropharyngée sont un envahissement du cavum, un envahissement important de la région ptérygo-maxillaire ou du voile ou un englobement de plus de 180° de l'artère carotide interne ou primitive.

##### 2.2.5.5.2 Radiothérapie

La radiothérapie sur les tumeurs et sur les relais ganglionnaires est une alternative à la chirurgie pour les tumeurs superficielles T1-T2 N0-N1. Elle offre des résultats carcinologiques et fonctionnels similaires à la chirurgie. Le choix de la radiothérapie se fera

en fonction de la localisation précise de la lésion, de sa forme macroscopique et de l'expertise locale. Classiquement, la radiothérapie est privilégiée pour les formes bourgeonnantes et pour les tumeurs localisées à la loge amygdalienne (12).

Pour les tumeurs localement évoluées opérables, la radio-chimiothérapie concomitante est une alternative à la chirurgie, essentiellement pour les formes bourgeonnantes. La chirurgie est alors conservée comme chirurgie de rattrapage en cas de reliquat tumoral ou de récurrence.

Pour les tumeurs localement évoluées non opérables, le traitement classique est l'association concomitante d'un sel de platine à la radiothérapie. Le remplacement du sel de platine par le Cétuximab est une alternative en cas de contre-indication à la chimiothérapie.

Enfin, il peut être proposé un traitement dissocié associant une chirurgie ganglionnaire puis une radiothérapie sur le lit tumoral et les aires ganglionnaires si les chances de contrôle ganglionnaire par la radiothérapie sont jugées faibles.

#### 2.2.5.5.3 Chimiothérapie

- La chimiothérapie d'induction :

Elle n'est pas validée dans le traitement des cancers de l'oropharynx.

- La chimio-radiothérapie concomitante :

Elle peut être proposée d'emblée comme traitement curatif d'une tumeur non résécable chirurgicalement ou en cas de choix d'un traitement conservateur.

Cette association peut également être utilisée en post-opératoire en cas de critères histopathologiques défavorables (marges envahies, adénopathie en rupture capsulaire, présence d'embolies vasculaires ou d'engainement périnerveux).

- La chimiothérapie palliative :

En cas de récurrence locorégionale non rattrapable ou de stade métastatique, le traitement de référence est actuellement la chimiothérapie palliative associant Cisplatine, 5-FU et Cétuximab. Cette triple association augmente en effet de façon significative la survie sans progression et la survie globale (13).

#### 2.2.5.5.4 Thérapies ciblées

Le Cétuximab a comme indications le traitement des cancers localement avancés des VADS en association à la radiothérapie, et le traitement des récurrences locorégionales sans solution de rattrapage ou des stades métastatiques en association au Cisplatine et au 5-FU.

### 3) HPV et cancers de l'oropharynx

#### 3.1 Les papillomavirus humains : généralités

##### 3.1.1 Taxonomie

Les papillomavirus ont plusieurs classifications qui ont évolué au fur et à mesure de la découverte de nouveaux types.

La première classification a été fondée sur la spécificité d'hôte du virus. Le premier papillomavirus mis en évidence était le CRPV car identifié chez le lapin à queue blanche (*Cottontail Rabbit PapillomaVirus*) en 1933 (14). Son nom a évolué vers SFPV pour utiliser le nom scientifique de l'hôte (*Sylvilagus floridanus*). Puis les papillomavirus ont été identifiés chez d'autres espèces comme chez l'homme (*Human PapillomaVirus*). Le type de papillomavirus est ainsi défini par le nom scientifique de l'hôte et le numéro de découverte (15).

La seconde classification est phylogénétique. Les papillomavirus ont été reclassés dans une famille qui leur est dédiée, les *Papillomaviridae*, définie par une organisation génomique commune. Elle est systématisée selon le pourcentage d'identité sur la séquence nucléotidique du gène L1 en genres, espèces, types, sous-types et variants. Il existe environ 170 types d'HPV caractérisés. Le genre alpha contient principalement des HPV à tropisme préférentiellement muqueux alors que le genre bêta comporte essentiellement des HPV à tropisme cutané.

La troisième classification repose essentiellement sur des études épidémiologiques. Elle concerne les HPV et s'appuie sur leur oncogénicité. Plusieurs classifications ont été proposées. Ils peuvent être divisés en haut risque (HPV-HR) et bas risque (HPV-BR) selon le risque de progression vers la malignité. La classification de l'Agence

Internationale de Recherche contre le Cancer (IARC), mise à jour récemment, définit différents niveaux de probabilité d'oncogénicité (16) (Tableau 3).

HPV-16 est le type le plus fréquemment impliqué dans les cancers. Son pouvoir oncogène *in vitro* est supérieur aux autres HPV. Il appartient à l'espèce 9 et au genre alpha. Son tropisme est muqueux au niveau de la sphère ano-génitale et des VADS.

**Tableau 3 : Classification des types d'HPV par le Groupe de Travail des Monographies de l'IARC.**

Groupe	Définition du groupe	Type de HPV	Commentaires
<b>HPV alpha</b>			
1	carcinogène	16	type le plus puissant d'HPV, responsabilité avérée pour plusieurs types de cancers
1		18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	preuves suffisantes pour le cancer du col de l'utérus
2A	probablement carcinogène pour l'homme	68	preuves limitées chez l'homme
2B	possiblement carcinogène pour l'homme	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	preuves limitées chez l'homme pour le cancer du col de l'utérus
2B		30, 34, 69, 85, 97	classés par analogie phylogénétique avec les HPV pour lesquels les preuves sont suffisantes ou limitées chez l'homme
3	probablement pas carcinogène pour l'homme	6, 11	
<b>HPV beta</b>			
2B	possiblement carcinogène pour l'homme	5 et 8	preuves limitées pour le cancer de la peau chez les patients atteints d'épidermodysplasie verruciforme
3	probablement pas carcinogène pour l'homme	autres	

### 3.1.2 Structure du virus et principales fonctions des protéines virales

Les HPV sont des virus capsulés, de forme icosaédrique (20 faces) et de petite taille (45 à 55 nm de diamètre). Leur génome est une molécule d'ADN bicaténaire et circulaire d'environ 8000 paires de bases. Il comporte un seul brin codant divisé en trois régions : une région précoce, une région tardive et une région de régulation.

La région précoce E (*Early*) code pour plusieurs protéines non structurales, de E1 à E7 qui interviennent dans la réplication du virus et régulent la transcription virale.

La région tardive L (*Late*) code pour deux protéines de capsidation : la protéine L1, qui porte les épitopes neutralisants majeurs, et la protéine L2, impliquée dans l'entrée du génome viral dans le noyau lors de la décapsidation et dans l'encapsidation du génome viral dans les couches épithéliales superficielles.

La région de régulation URR (*Upstream Regulatory Region*) ou LCR (*Long Control Region*), non codante, comporte des séquences de régulation de la réplication et de la transcription des régions E et L.

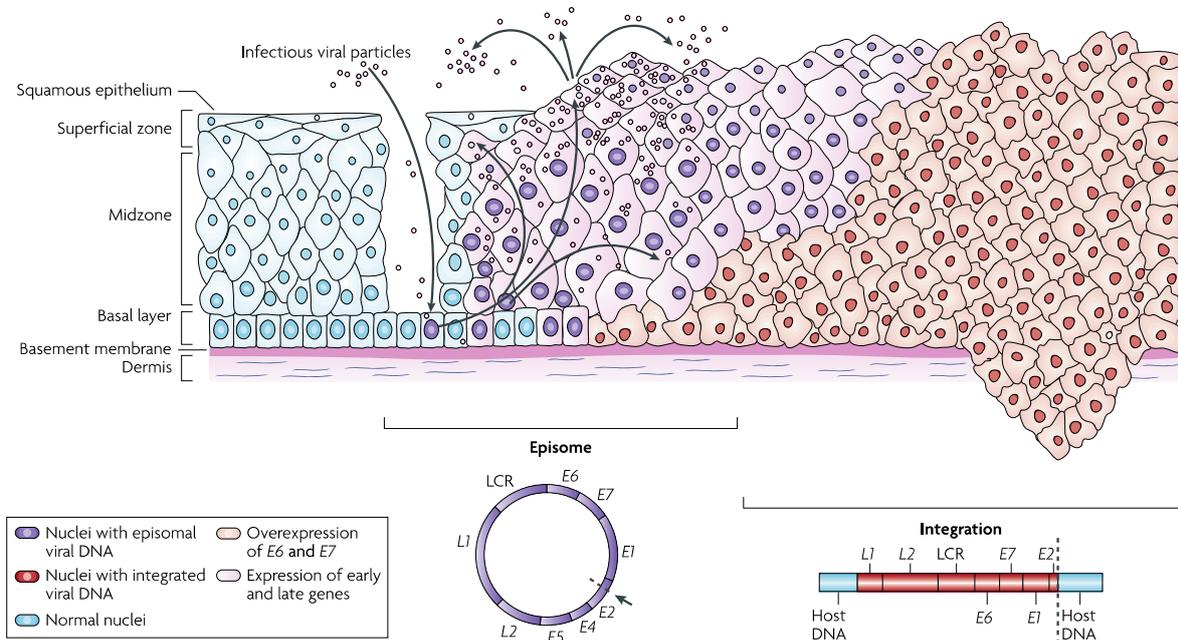
### 3.1.3 Cycle viral

Le cycle viral complet débute par la pénétration des virus dans les cellules basales des épithéliums malpighiens, à la faveur d'une brèche. Le génome viral se réplique parallèlement au génome cellulaire et les génomes sont répartis de façon équivalente aux cellules filles. Quand les cellules filles quittent la couche basale, elles rentrent en différenciation. L'infection virale induit une prolifération des couches basales et parabasales se traduisant par une hyperplasie de l'épithélium et un effet cytopathique caractéristique : la koilocytose. Les facteurs produits lors de la différenciation cellulaire sont nécessaires à la transcription des protéines de capsidation qui ne seront produites que dans les couches épithéliales superficielles. Les virus sont libérés avec les cellules desquamantes en apoptose. (figure 3)

L'infection peut évoluer selon un mode latent. Dans l'infection latente, l'ADN viral est présent sous forme épisomale dans les cellules basales sans qu'il y ait production de virus. L'épithélium est sain sur le plan clinique et anatomo-pathologique. L'infection peut devenir productive, sous l'influence de facteurs endogènes ou exogènes, comme l'immunodépression.

L'élimination du virus requiert une réaction immunitaire. L'infection est persistante en cas d'échec de la réponse immunitaire.

**Figure 3 : Cycle viral et oncogénèse liés à HPV-16 dans le cancer du col utérin, d'après Woodman *et al* (17).**



### 3.1.4 Oncogénèse

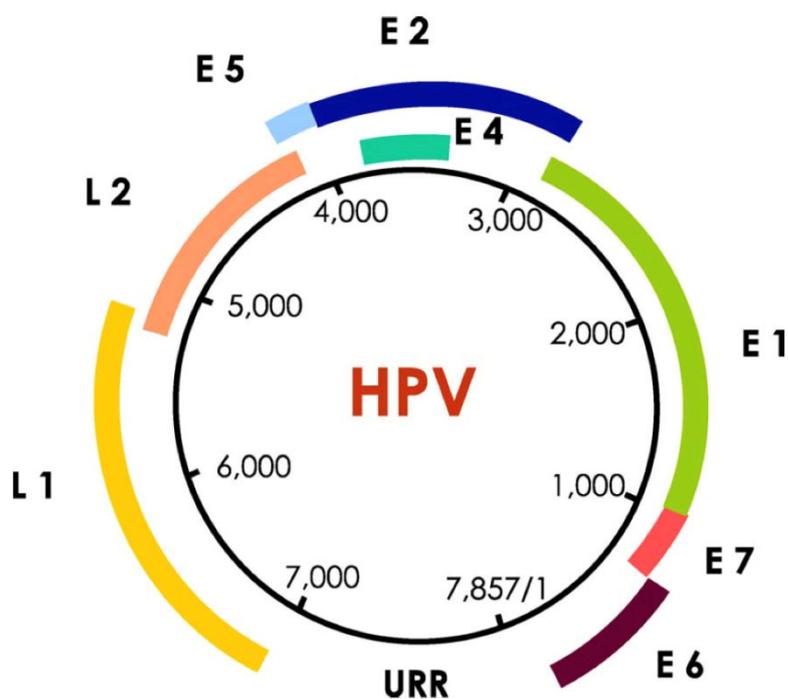
Les connaissances sur l'oncogénèse liée à HPV sont largement issues du modèle du cancer du col utérin. L'échec du système immunitaire à éliminer l'infection conduit à une infection persistante, considérée comme un pré-requis pour l'oncogénèse du col utérin.

La dérégulation de l'expression de E6 et E7 lors d'une infection persistante serait l'évènement majeur favorisant la transformation cellulaire. E6 et E7 interagissent avec de nombreuses protéines cellulaires et peuvent ainsi déréguler plusieurs voies de régulation et de signalisation concernant notamment le cycle cellulaire et la réponse immunitaire. E7 cible le suppresseur de tumeur pRb également impliqué dans la réparation et le maintien de l'intégrité de l'ADN. Les protéines E7 de tous les HPV muqueux sont capables de se lier à pRb mais seules les E7 des HPV-HR peuvent le dégrader. La dérégulation de ce système entraîne un passage incontrôlé en phase S dans des cellules en différenciation et induit l'activation du suppresseur de tumeur p53, impliqué dans l'arrêt du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN,

la ségrégation chromosomique et l'apoptose. Cependant, le virus a développé une parade à l'action de p53. Ainsi, E6 des HPV-HR se lie à p53 et induit sa dégradation par la voie du protéasome. L'induction de p16<sup>INK4A</sup>, inhibiteur du cycle cellulaire en se liant à des kinases dépendantes de cyclines (principalement la cycline D1), est également une réponse cellulaire inefficace pour arrêter le cycle cellulaire.

E7 et à une moindre mesure, E6, induisent des anomalies de duplication des centrosomes à l'origine d'une aneuploïdie et d'une instabilité génétique. La persistance de l'infection et la surexpression des oncoprotéines virales favorisent ainsi l'accumulation d'anomalies génétiques pouvant conduire à la transformation cellulaire et la survenue d'un cancer.

**Figure 4 : représentation schématique du génome d'HPV-16**



### 3.1 5 Pathogénie

Différentes localisations sont touchées par les HPV et sous différentes formes cliniques :

- Les verrues sont des lésions courantes, habituellement causées par les HPV 1 à 4, 7 et 10. Les principales formes sont au niveau facial, les verrues planes et les verrues filiformes, et au niveau des extrémités, les verrues vulgaires et les verrues plantaires. Elles régressent spontanément la plupart du temps. L'épidermodysplasie verruciforme est une maladie génétique rare, caractérisée par une sensibilité accrue à certains HPV, dont les HPV 5 et 8 associés à un risque de transformation maligne.

- Les condylomes ano-génitaux sont l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente, habituellement causés par les HPV 6 et 11. Ils sont souvent asymptomatiques et récidivants. Les principales formes sont les condylomes plans et les condylomes acuminés. Chez l'homme, le site le plus impliqué est la marge anale et le pénis. Chez la femme, les lésions sont souvent multifocales et siègent préférentiellement à la vulve et à la marge anale.

- Au niveau buccal, les principales lésions sont les papillomes. Ils se présentent sous la forme d'une tuméfaction polycyclique, d'aspect framboisé, avec des reflets blanchâtres liés au développement d'une kératose.

- Au niveau naso-sinusal, le seul papillome ayant une origine virale certaine est le papillome exophytique. Sa localisation la plus fréquente est le septum nasal.

- Au niveau laryngé, la papillomatose respiratoire récidivante est une pathologie rare avec une incidence annuelle de 4 à 15 cas par an dans les pays Européens (18). La forme juvénile est principalement de transmission verticale pendant l'accouchement d'une mère ayant une infection génitale productive. Le diagnostic de sévérité est porté sur la fréquence des interventions chirurgicales, la nécessité de trachéotomie et l'atteinte sous-glottique. Le traitement se fait par voie endoscopique et associe une chirurgie d'exérèse sans marge à une injection au niveau du lit d'exérèse d'un antiviral, le cidofovir.

Les lésions pré-cancéreuses sont principalement retrouvées au niveau du col utérin, mais aussi au niveau des autres localisations ano-génitales. Ces lésions correspondent aux néoplasies intra-épithéliales (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*, CIN). On distingue 3 grades. Le grade 1 correspond à une dysplasie légère (CIN 1), le grade 2 à une dysplasie modérée (CIN 2) et le grade 3 à une dysplasie sévère ou à un carcinome *in situ* (CIN 3). Seuls les HPV oncogènes sont retrouvés dans les lésions de haut grade (CIN 2 et 3), HPV-16 étant constamment le plus prévalent.

### 3.2 Lien entre HPV et cancer de l'oropharynx

#### 3.2.1 Lien épidémiologique

Les premières associations entre HPV et le cancer de l'oropharynx ont été faite par Syrjänen (19) en 1983. De nos jours la prévalence observée dans une grande étude française était de

46,5% (20) et dans une étude américaine de 55% (21). Des différences de prévalence ont été retrouvées selon la géographie avec au niveau des pays développés un maximum à 56% en Amérique du Nord et un minimum à 17% en Europe du Sud (22). L'épidémiologie des cancers des VADS s'est modifiée au cours des trente dernières années, en effet les analyses des données ont retrouvé une recrudescence de l'incidence des cancers de l'oropharynx (23) et une stabilisation voire une diminution des cancers des autres sites (24 ; 25 ; 26 ; 27). Cette modification est en partie due au fait de la diminution du tabagisme pour la diminution des cancers des VADS (28) et à une augmentation des cancers HPV-induits pour l'augmentation des cancers de l'oropharynx.

### 3.2.2 Lien physiopathologique

La structure tonsillaire joue un rôle dans l'oncogenèse mais les explications sur la vulnérabilité de son épithélium à HPV et sur la persistance de l'infection à ce site ne sont pas encore tout à fait claires. Il n'existe que des pistes physiopathologiques comme l'anatomie locale, l'interface avec le tissu sous-jacent et la juxtaposition au tissu lymphoïde.

En effet la présence de cryptes liées à l'organisation tonsillaire palatine ou linguale est responsable d'une augmentation de la surface muqueuse en contact jusqu'à 700% pour la tonsille palatine (29) et d'une meilleure exposition des cellules de la couche basale, point d'entrée du virus (30).

L'épithélium des cryptes est hautement spécialisé, réticulé et non uniforme. Cette absence d'uniformité de l'épithélium est analogue à celui du col utérin au niveau de la jonction entre exocol (épithélium malpighien) et endocol (épithélium glandulaire) qui est la cible d'HPV et pour laquelle un microtraumatisme épithélial doit exposer la couche basale à la pénétration du virus. Ceci n'est pas nécessaire dans l'oncogenèse au niveau tonsillaire car l'épithélium est réticulé avec une interruption de la continuité de ses 3 couches. Cette discontinuité facilite au niveau des couches épithéliales, le transport des antigènes étrangers vers le tissu lymphoïde, et au niveau de la lame basale, le passage direct des cellules non épithéliales incluant les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigène (29). L'accès des cellules tumorales aux vaisseaux lymphatiques est par ailleurs facilité au niveau de cette structure tonsillaire. Ceci explique, par ailleurs, la fréquence des métastases ganglionnaires indépendamment de

la taille tumorale ou de la cause virale (31).

### 3.3 Caractéristiques spécifiques des carcinomes épidermoïdes oropharyngés (CEOP) liés à HPV

#### 3.3.1 Caractéristiques épidémiologiques

Les patients atteints d'un CEOP ont des caractéristiques épidémiologiques différentes en fonction de leur statut HPV. En effet les patients HPV + sont plus jeunes en moyenne de 5 ans, cependant le sexe ratio reste égal avec 3 hommes pour 1 femme (32). Les facteurs de risques chez ces patients sont les conduites sexuelles à risque (avoir eu au moins 6 partenaires sexuels, avoir des pratiques oro-génitales, des partenaires sexuels occasionnels, un usage peu fréquent du préservatif, ou un antécédent d'infection sexuellement transmissible). L'association à une intoxication éthylo-tabagique n'est pas constatée contrairement aux patients HPV – (33).

#### 3.3.2 Caractéristiques cliniques et radiologiques.

Les localisations des carcinomes épidermoïdes oropharyngés HPV+ sont préférentiellement la tonsille palatine (de 54 à 57%) et la base de langue (de 13 à 36%) (34 ; 35).

La taille tumorale est souvent inférieure et les métastases ganglionnaires sont plus fréquentes dans les CEOP HPV+. Le stade global de la maladie y est donc plus avancé, à cause du statut ganglionnaire plus évolué. Les carcinomes HPV induits étant de meilleur pronostic, une nouvelle stadification TNM a donc été validée par l'International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S) pour prendre ces paramètres en compte (tableau 3) (36).

Les adénopathies ont un caractère souvent kystique et il y a moins de lésions synchrones ou métachrones des VADS dans les carcinomes HPV+.

**tableau 3 : Stade tumoral par l'International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S) (36)**

<b>ICON-S Stage Classification</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>
N0	I	I	II	III
N1	I	I	II	III
N2	II	II	II	III
N3	III	III	III	III

Nb : Les cancers métastatiques M1 sont stade IV quelque soit le statut T ou N.

### 3.3.3 Caractéristiques histopathologiques

Le CEOP lié à HPV est volontiers peu différencié et non kératinisant. Il y a peu de stroma, les cellules ont souvent une morphologie «basaloïde» avec des noyaux hyperchromiques et de fréquentes nécroses de type «comédon». Le pourcentage de cellules en mitose est souvent élevé.

### 3.3.4 Caractéristiques pronostiques

Classiquement les carcinomes épidermoïdes HPV+ sont de meilleur pronostic que les autres types de CEOP. En effet la réduction du risque de décès varierait de 25 à 47% et du risque de récurrence de 30 à 50% (37 ; 38 ; 39). Les mécanismes précis qui améliorent le pronostic ne sont pas encore complètement élucidés. Les éléments de réponse les plus souvent rapportés sont une sensibilité augmentée à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Au niveau de la biologie des carcinomes épidermoïdes HPV-, l'élément déterminant est la capacité diminuée de réparation de l'ADN (40 ; 41 ; 42 ; 43).

### 3.3.5 Traitements des cancers HPV induits

A ce jour il n'y a pas de recommandations spécifiques quant au traitement des cancers oropharyngés HPV induits par rapport aux HPV négatifs, ils doivent donc être traités avec les

mêmes thérapeutiques et selon les mêmes indications. Cependant, étant donné le meilleur pronostic établi et la réponse plus importante à la radiothérapie chez les patients HPV +, des études en cours s'intéressent à la possibilité de diminuer l'intensité des traitements chez ces patients pour diminuer la toxicité à court et long terme. Ces études pourraient aboutir à une diminution de la dose de radiothérapie, à une suppression des traitements adjuvants par chimiothérapie, à l'utilisation de molécules moins toxiques, ou à des chirurgies moins invasives (44 ; 45).

### 3.4 Marqueurs diagnostiques permettant l'identification des CEOP HPV+

#### 3.4.1 « Gold standard »

Pour déterminer le statut HPV d'une tumeur la détection des acides ribonucléiques messagers (ARNm) E6/E7 en *reverse transcription – polymerase chain reaction* sur tissu frais est considérée comme le « *gold standard* ». Elle permet d'affirmer l'infection virale et le caractère transcriptionnellement actif de l'infection. Elle nécessite des analyses sur tissus frais étant donné la labilité des ARNm dans les milieux de conservation.

#### 3.4.2 Diagnostic sur tissus fixés au formol et inclus en paraffine

Sur tissus fixés au formol et inclus en paraffine plusieurs marqueurs peuvent être utilisés. Le diagnostic repose sur l'immunohistochimie avec la détection de p16<sup>INK4A</sup> et sur des marqueurs ADN. L'association de ses deux techniques permet d'avoir les mêmes performances que le « *gold standard* » (46) ou de s'en rapprocher (47).

La détection de p16<sup>INK4A</sup> se fait en immunohistochimie (IHC). C'est un marqueur indirect de l'expression de l'oncoprotéine E7. Par rapport au « *gold standard* », la sensibilité varie de 94% à 100% et la spécificité de 79% à 82% (46 ; 47). Il y a donc 18 à 21% des CEOP pour lesquels p16<sup>INK4A</sup> est mise en évidence qui sont HPV-. Son interprétation n'est pas standardisée et est lecteur-dépendant.

La détection du génome viral des HPV HR par PCR (Polymerase Chain Reaction) permet d'identifier un ou plusieurs types d'HPV en détectant l'amplification d'une séquence nucléotidique virale à l'aide de sondes spécifiques, dont l'ADN HPV 16. Cette technique est très sensible, facile à réaliser, et nécessite des échantillons congelés ou éventuellement en paraffine. L'utilisation seule de ce marqueur ne renseigne pas sur le caractère

transcriptionnellement actif de l'infection virale, pouvant être donc source de faux positifs (48).

#### 4) La Tomographie par émission de positons (TEP)

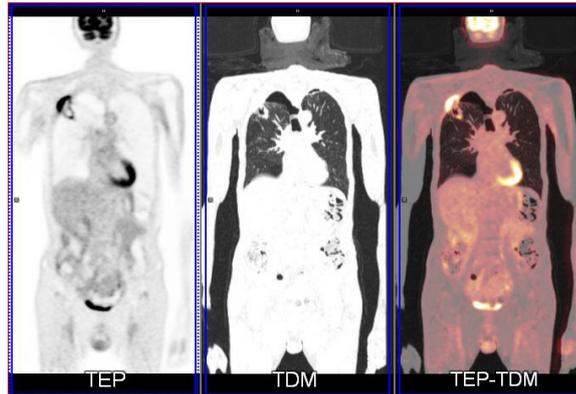
##### 4.1 Principes généraux de la TEP

La tomographie par émission de positons est une technique d'imagerie de médecine nucléaire. Elle consiste en l'injection d'un traceur d'un phénomène biochimique marqué avec un isotope radioactif (radionucléide) émetteur de positon constituant le radiopharmaceutique. Le plus fréquemment utilisé est le fluorodéoxyglucose (ou  $^{18}\text{F}$ -FDG). C'est un procédé permettant de visualiser et de mesurer in vivo des processus biologiques au niveau moléculaire et cellulaire avec un minimum de perturbations. Elle est non invasive car elle repose sur l'étude de la distribution d'un radiopharmaceutique administré par voie intraveineuse grâce à la détection à l'extérieur du patient des rayonnements gamma issu de la désintégration du marqueur radioactif.

Elle permet d'extraire des données quantitatives, il est en particulier possible d'exprimer la distribution volumique de la concentration radioactive du radionucléide injecté exprimée en Becquerel / unités de volume ( $\text{Bq}/\text{cm}^3$ ).

Elle est aussi multi-modale en couplant une imagerie moléculaire fonctionnelle, la tomographie par émission de positons (TEP) à l'imagerie morphologique, la tomодensitométrie (TDM).

La réalisation d'une TEP comporte plusieurs étapes successives, à savoir, la production du radionucléide, la synthèse du radiopharmaceutique, l'injection du radiopharmaceutique, puis l'acquisition et la reconstruction des images. Ces étapes précèdent le traitement des images avec les corrections nécessaires afin d'obtenir une image représentative de la distribution du traceur au sein du patient.



Exemple d'imagerie multimodale TEP, TDM et fusion TEP-TDM

#### 4.2 Place de la TEP en cancérologie ORL

La TEP a des indications bien définies dans le bilan des tumeurs des VADS

- En cas d'adénopathie sans porte d'entrée afin de rechercher le cancer primitif.
- Pour les cancers de stade T3 ou T4.
- En cas de statut ganglionnaire N2b, N2c ou N3.
- En cas de doute sur une dissémination à distance notamment pulmonaire.
- En cas de suspicion de récurrence.

Le TEP aurait aussi un intérêt afin de dépister précocement les récurrences tumorales en réalisant un TEP 3 à 4 mois de la fin des traitements (49).

#### 4.3 Paramètres extraits de la TEP

##### 4.3.1 Quantification de la fixation

La quantification réalisée en imagerie TEP est en routine une quantification relative. Pour cela on utilise un indice semi-quantitatif pour caractériser l'accumulation du  $^{18}\text{F}$ -FDG, le Standard Uptake Value (SUV), permettant d'effectuer des comparaisons entre examens et entre patients.

Le SUV correspond au rapport entre la concentration d'activité mesurée dans l'image TEP ( $C_{\text{TEP}}$  en  $\text{Bq}/\text{cm}^3$ ) et l'activité injectée ( $A_i$  en Bq) rapportée à la masse du patient (en g).

$$\text{SUV} = [C_{\text{TEP}} (\text{Bq}/\text{cm}^3) / A_i (\text{Bq})] \times \text{masse (g)}$$

Le SUV est une quantité sans dimension, qui vaudrait 1 en tout point en cas de distribution homogène dans l'organisme.

Cette quantification est possible après plusieurs étapes dont la plus importante est l'étalonnage. L'image obtenue est une image dont l'unité est en coups détectés par seconde (Coups/sec). Ainsi il est nécessaire de déterminer le facteur d'étalonnage permettant de convertir les coups détectés par seconde en concentration d'activité exprimée en  $\text{Bq}/\text{cm}^3$ . La décroissance radioactive doit également être prise en compte.

Le SUV doit être utilisé avec beaucoup de précautions, car sa valeur est dépendante de nombreux facteurs :

- La glycémie du patient et l'insulinémie au moment de l'injection.
- Le poids du patient et notamment le rapport entre tissu adipeux et musculaire.
- Le protocole d'acquisition et notamment le délai entre l'injection et l'acquisition.
- La qualité de la quantification (correction d'atténuation, des diffusés) et la méthode de reconstruction tomographique.
- Les mouvements physiologiques.
- L'effet de volume partiel.

Plusieurs indices dérivés du SUV sont utilisés :

- Le  $\text{SUV}_{\text{max}}$

Il correspond à la valeur du SUV du pixel d'intensité maximale dans un volume donné. Il est facile d'utilisation et indépendant de l'opérateur. Il est dépendant des protocoles d'acquisition et des paramètres de reconstruction. Il est également très sensible au bruit présent dans l'image. Par ailleurs l'utilisation du  $\text{SUV}_{\text{max}}$  réduit l'information de la lésion à une seule valeur.

- Le  $\text{SUV}_{\text{moyen}}$

Il correspond à la valeur moyenne du SUV dans une zone d'intérêt tracée par l'utilisateur. Il reflète ainsi l'activité métabolique d'une plus grande partie de la tumeur. Sa limite principale réside dans la définition du volume d'intérêt, dépendante de l'utilisateur.

#### 4.3.2 Paramètres quantitatifs

Le Volume Métabolique Tumoral (MTV) correspond au volume fonctionnel hyperfixant. Il dépend de la méthode de segmentation utilisée.

Un autre paramètre est également utilisé le TLG (Total Lesion Glycolysis) correspondant au produit entre le Volume Métabolique Tumoral (MTV) et le  $SUV_{moyen}$ .

$$TLG = MTV \times SUV_{moyen}$$

#### 4.3.3 Hétérogénéité au sein de la tumeur

Il est admis que les tumeurs présentent une grande hétérogénéité intratumorale. Cette hétérogénéité se situe à plusieurs niveaux, au niveau tissulaire, cellulaire (cellularité, angiogenèse, matrice extracellulaire et extravasculaire, nécrose) mais aussi au niveau biologique. Ainsi on peut penser qu'il existe une relation entre l'hétérogénéité microscopique et macroscopique et donc qu'une mesure non invasive peut se faire à l'échelle de la tumeur entière grâce à l'imagerie morpho-fonctionnelle fournie par la TEP-TDM au  $^{18}F$ FDG, qui permettrait de mieux caractériser la tumeur.

La caractérisation de l'hétérogénéité tumorale en imagerie TEP peut se faire à plusieurs échelles :

##### - Echelle globale (ou de premier ordre)

On peut tout d'abord considérer la variance ou l'écart-type des SUV dans une lésion. Le coefficient d'aplatissement ou encore l'éventuelle asymétrie de l'histogramme des SUV.

Il est également possible d'apprécier la distribution du traceur en calculant l'histogramme cumulé du SUV dans une lésion. Celui-ci peut être alors caractérisé par l'aire sous la courbe de l'histogramme d'intensité cumulé ( $CIH_{AUC}$ ).

##### - Echelle locale (ou paramètres de deuxième ordre)

Pour dériver ces paramètres, on calcule une matrice de co-occurrence, c'est à dire que l'on va prendre en compte le voisinage d'un voxel.

A l'échelle locale, on prend notamment en compte la différence entre chaque voxels et les voisins sur des plans adjacents. Il existe plusieurs paramètres tels que la Corrélacion, l'Homogénéité ou l'Entropie ou encore le contraste et le « Coarseness » qui peuvent être calculés à partir de ces matrices.

- **L'Entropie** : reflète la complexité et le désordre de la structure. Elle est plus importante dans les tumeurs présentant une hétérogénéité à l'échelle locale.
- **La Dissemblance** quantifie des différences d'intensité entre des voxels voisins, ainsi plus sa mesure est grande, plus il existe des variations brutales d'intensité.
- **L'Homogénéité** permettant de quantifier les variations d'intensité entre les voxels voisins. Plus elle est élevée, plus les variations d'intensité sont lentes.

#### - Echelle régionale (ou paramètres d'ordre supérieur)

A l'échelle régionale on prend en compte la distribution des régions d'intensité homogène, c'est par exemple le cas de certains paramètres comme Zone Percentage (ZP) ou High Intensity Emphasis (HIE).

- **La variabilité de la taille des zones homogènes (ZP)** : correspond au rapport du nombre de zones homogènes dans la tumeur / nombre de pixels dans la tumeur. En cas de forte hétérogénéité, sa valeur est égale à 1.
- **La variabilité de l'intensité HIE (High Intensity Emphasis)** : correspond à la distribution des zones de forte intensité.

#### 4.3.4 Forme de la tumeur

Des paramètres caractérisant la forme de la lésion tumorale initiale peuvent être pris en compte :

- **La Sphéricité** permettant de quantifier l'écart de la surface du volume métabolique à une sphère parfaite,
- **L'Irrégularité** permettant de quantifier l'irrégularité de la surface du volume métabolique,
- **Le D2B<sub>max</sub>** correspondant à la distance maximale entre la tumeur et le fond.

# PARTIE II : ETUDE CLINIQUE

## Introduction

Les cancers des Voies Aérodigestives Supérieures (VADS) se situent au 6<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquents dans le monde et au 5ème rang en France, parmi eux le carcinome épidermoïde de l'oropharynx (CEOP) représente environ 25% des cas (50). Le facteur de risque principal connu est l'intoxication éthylo-tabagique. Cependant, il semble que l'infection par des papillomavirus humains et notamment le HPV 16 (Human Papilloma Virus) constitue un facteur de risque majeur pour les muqueuses des VADS notamment l'oropharynx. Ces tumeurs sont souvent diagnostiquées à un stade évolué nécessitant un traitement curatif par radio-chimiothérapie. Le statut HPV semble être un facteur de bon pronostic indépendant, en effet la réponse aux traitements est plus favorable que pour les lésions causées par une seule intoxication éthylo-tabagique ( 51)

L'incidence des cancers des VADS HPV + est en augmentation progressive, tandis que celle des cancers HPV- se stabilise ou diminue selon les pays. Ainsi actuellement la fraction attribuable aux HPV représente en moyenne 25% des cancers, concerne surtout les cancers de l'oropharynx et varie en fonction de la population étudiée (52).

La TEP au <sup>18</sup>FDG est un examen scintigraphique couramment utilisé en oncologie ORL, pour le bilan d'extension initial ganglionnaire et métastatique des carcinomes épidermoïdes. Elle apporte des informations fonctionnelles métaboliques reflétant l'agressivité tumorale. Plusieurs paramètres issus de la TEP initiale ont été identifiés comme des facteurs pronostiques indépendants dans le cadre des cancers des VADS, tels que le volume métabolique tumoral (53 ;54) (MTV), le Total Lesion Glycolysis (TLG) (55) et l'intensité de fixation, le plus souvent définie par le SUVmax (53 ; 56).

L'objectif de cette étude était d'étudier la survie des patients atteints d'un carcinome épidermoïde localement avancé de l'oropharynx et de la cavité buccale traités par radiochimiothérapie, en fonction de leur statut HPV et des paramètres initiaux de la TEP.

## **Matériel et Méthode**

### **1. Patients**

Dans cette étude ayant reçu l'avis favorable du Comité de Protection de Personnes de l'établissement, ont été inclus de juin 2012 à décembre 2016 des patients pris en charge pour un carcinome épidermoïde de l'oropharynx et de la cavité buccale localement avancé, dans les CHU de Poitiers et de Brest. Dans les critères d'inclusion les lésions devaient être classées T3 ou T4 sur la lésion primitive et/ou N2 ou N3 sur l'extension ganglionnaire. Tous ces patients devaient être majeurs, leur dossier discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire et le traitement décidé devait être un traitement curatif par radio-chimiothérapie concomitante. La majorité des patients ont été traités par radio-chimiothérapie concomitante selon un traitement conventionnel avec un schéma de fractionnement et d'étalement standardisé de 2 Gy par séance à raison de 5 séances par semaine, sur une période d'environ 7 semaines. Les doses moyennes de radiothérapie étaient de  $68 \pm 3,7$  Gy sur le volume tumoral macroscopique (GTV) et de 60 à 66 Gy sur les ganglions présentant une rupture capsulaire. La chimiothérapie concomitante comportait un sel de platine (Cisplatine, Carboplatine) seul ou associé à du 5FU et/ou du Cetuximab.

Les patients devaient avoir une imagerie TEP lors du bilan initial et une recherche du statut HPV virologique ou immunohistochimique.

Les données cliniques des patients et l'évolution au cours du suivi ont été recueillies dans les dossiers médicaux. La réponse précoce aux traitements était évaluée entre 4 et 6 mois après la fin de la radio-chimiothérapie par une imagerie de contrôle par IRM, TDM ou TEP, ainsi que par un examen clinique et une preuve anatomopathologique.

## **2. Imagerie TEP au 18FDG préthérapeutique**

Tous les patients ont bénéficié d'un examen TEP au  $^{18}\text{F}$ FDG dans le cadre du bilan d'extension initial de leur cancer, selon les pratiques usuelles en cours dans l'établissement.

Les acquisitions TEP au  $^{18}\text{F}$ FDG ont été réalisées sur une caméra hybride Biograph mCT 40 TOF (Siemens). Pour chaque examen, les patients étaient à jeun depuis au moins six heures. L'injection intra-veineuse de 2,5 à 3,5 MBq/kg de  $^{18}\text{F}$ -FDG était réalisée après contrôle de la glycémie et après mise au repos neurosensoriel et musculaire dans un endroit calme pendant 45 minutes. Une acquisition TDM « low dose », sans injection de produit de contraste iodé, a été effectuée sur l'ensemble du champ exploré en scintigraphie pour permettre la correction d'atténuation et la localisation anatomique. Les paramètres techniques de l'acquisition TDM étaient un courant délivré de 120 kV, une vitesse de rotation du tube de 0,5 secondes et une épaisseur de coupe de 5 mm.

L'acquisition TEP a ensuite été effectuée 60 minutes après l'injection dans la direction cranio-caudale du vertex jusqu'à mi-cuisse les bras le long du corps. Un à deux champs tomographiques jointifs de 3 minutes 30 étaient réalisés sur la sphère ORL, les autres champs étaient de 2 minutes 30. Les images étaient ensuite reconstruites avec une méthode itérative avec et sans correction d'atténuation, selon un algorithme itératif de type OSEM-TrueX-TOF avec 3 itérations et 21 sous-ensembles puis avec application d'un filtre gaussien 3D (FWHM 5 mm).

## **3. Analyse des données issues de la TEP au 18FDG initiale**

L'interprétation des données TEP a été réalisée sur les images avec correction d'atténuation et sur les images fusionnées en utilisant le logiciel Syngovia (Siemens©). Les lésions tumorales primitives ORL ont été identifiées visuellement. Pour caractériser les lésions tumorales primitives visuellement identifiées, nous avons calculé différents paramètres, à savoir :

- L'intensité de fixation a été caractérisée par le  $SUV_{max}$  et le  $SUV_{moyen}$  de la lésion tumorale.
- Le volume métabolique actif des lésions tumorales a été déterminé en utilisant l'algorithme automatique de segmentation floue FLAB (57).
- La distribution du radiotraceur dans la tumeur a été étudiée en utilisant l'analyse de texture. Nous avons retenu alors un nombre de paramètres limité pour caractériser l'hétérogénéité, en choisissant ceux dont la reproductibilité a été démontrée (58) à savoir:
  - Des paramètres d'hétérogénéité à l'échelle locale, déterminés à partir des matrices de co-occurrences tels que l'Entropie, la Dissemblance et la Corrélation.
  - Des paramètres à l'échelle régionale tels que la variabilité de la taille des zones homogènes (ZP) et la variabilité de l'intensité (HIE : High Intensity Emphasis).
  - Des paramètres à l'échelle globale tels que l'aire sous la courbe de l'histogramme d'intensité cumulé ( $CIH_{AUC}$ ).
  - La variabilité d'intensité et variabilité taille/zone
- La forme de la lésion tumorale initiale a également été considérée et caractérisée par la Sphéricité et l'irrégularité.

#### 4. Analyse du statut HPV

Pour déterminer le statut HPV d'une tumeur la détection des acides ribonucléiques messagers (ARNm) E6/E7 en *reverse transcription – polymerase chain reaction* sur tissu frais est considérée comme le « *gold standard* », mais elle n'est pas disponible en routine.

Une alternative consiste à utiliser d'autres marqueurs sur tissus fixés au formol et inclus en paraffine. Le diagnostic repose alors sur l'immunohistochimie avec la détection de p16<sup>INK4A</sup> et sur la détection du génome viral des HPV HR par PCR (Polymerase Chain Reaction).

L'association de ses deux techniques permet d'avoir les mêmes performances que le « gold standard » (46) ou de s'en rapprocher (47).

Sur les biopsies réalisées avant traitement nous avons donc évalué l'expression de p16 en IHC. Lorsque des échantillons ont pu être conservés en tumorotheque, nous avons recherché l'ADN viral HPV16 par PCR. Nous avons considéré que pour que le statut HPV+ soit retenu les tumeurs devaient avoir une surexpression de p16 et la détection de l'ADN HPV 16 devait être positive.

## **5. Analyse statistique**

Les caractéristiques cliniques et les données de l'analyse TEP initiale ont été comparées chez les patients en fonction de leur statut HPV positif ou négatif, ainsi que de leur statut P16 positif ou négatif en utilisant le test de Kruskal-Wallis pour comparer les variables continues.

Les données cliniques, biologiques et de TEP ont été comparées à la survie globale des patients. Les courbes de survies établies selon la méthode de Kaplan Meyer ont été comparées avec le test de log rank, une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Medcalc® 15.8.

## **Résultats**

### **1. Caractéristiques des patients**

Dans cette étude 50 patients ont été inclus, 9 femmes et 41 hommes (sexe ratio de 0,22). L'âge moyen était de 60 ans +/- 9 ans avec des âges extrêmes de 42 ans et 73 ans. Les lésions étaient réparties en 25 localisations amygdaliennes, 15 bases de langues, 2 voiles du palais, une région des trois replis et 7 cavités buccales. Au diagnostic, 5 patients étaient au stade III, 37 au stade IVa, 7 au stade IVb et 1 au stade IVc.

D'un point de vu des facteurs de risques, 32 patients avaient une intoxication éthylique chronique, et 45 un tabagisme chronique. Concernant l'état général 27 patients étaient OMS 0, 19 étaient OMS 1, 3 étaient OMS 2 et un était OMS 3.

Tous les dossiers ont été discutés en RCP et pour tous un traitement à visée curative par radio-chimiothérapie a été préconisé. Le traitement a pu être complet pour 39 patients et incomplets pour 11. La réponse évaluée entre 4 et 6 mois de la fin du traitement par une imagerie était pour 28 patients complète et pour 6 partielle alors que chez 16 patients la lésion a progressé sous traitement.

Parmi les patients qui ont eu une réponse complète à la fin du traitement, 7 ont récidivé : 3 patients ont eu une récurrence locale, 2 une métastase ganglionnaire et 2 une métastase à distance.

Les patients avaient tous des tumeurs volumineuses avec des volumes métaboliques qui faisaient en moyenne  $25 \text{ cm}^3 \pm 26 \text{ cm}^3$ .

### **2. Analyse virale**

Toutes les tumeurs ont bénéficié d'une recherche de P16 en IHC, et 13 se sont avérées positives alors que 37 étaient négatives. Elles étaient positives pour 10 lésions amygdaliennes et 3 lésions de base de langue. Aucune autre localisation n'était retrouvée.

L'ADN HPV a été recherché pour 41 patients. Il a été retrouvé chez 10 patients, qui avaient tous une analyse de P16 positive. La répartition était de 8 localisations amygdaliennes et 2 bases de langue.

Dans cette étude 10 patients avaient donc à la fois une surexpression de P16 en IHC et une détection de l'ADN HPV. Pour ces patients le statut HPV a été considéré comme positif. Les 3 patients qui n'avaient que la surexpression de P16 n'ont pas été considérés comme positifs. Aucun patient n'avait de P16 négative avec une détection d'ADN positive.

### 3. Corrélation entre les paramètres TEP initiaux et le statut HPV

En comparant les données TEP au statut HPV nous n'avons pas mis en évidence de différences en termes de SUVmax ou moyen, de volume tumoral ou de paramètres d'hétérogénéité à l'échelle locale ou régionale, ou encore de forme des lésions (tableau 1). En fonction du statut P16 seule la corrélation caractérisant l'hétérogénéité locale ( $p = 0,012$ ) était significativement plus marquée chez les patients P16 négatif (tableau 2).

**Tableau 1 : Données TEP en fonction du statut HPV**

Données	HPV + (N = 10) médiane (max ; min)	HPV- (N = 40) médiane (max ; min)	valeur p
SUVmax	17,9 (8,6 ; 32)	15,7 (3,6 ; 33)	0,54
SUV moyen	11,2 (4,3 ; 17)	8,9 (1,9 ; 18,7)	0,42
Entropie	10,9 (9,9 ; 11,2)	10,7 (9,8 ; 11,3)	0,24
Corrélation	0,29 (0,16 ; 0,67)	0,4 (0,1 ; 0,76)	0,08
Dissemblance	14,8 (8,9 ; 17,7)	12,3 (5,5 ; 19,3)	0,08
ZP	0,92 (0,84 ; 0,96)	0,91 (0,79 ; 0,96)	0,79
HIE	813 (492 ; 1038)	713,1 (242 ; 1114)	0,19
CIHauc	0,503 (0,5 ; 0,546)	0,506 (0,476 ; 0,578)	0,09
Volume	15136 (4490 ; 51713)	16358 (3299 ; 156069)	0,33
Irrégularité	1,97 (1,81 ; 2,39)	1,99(1,82 ; 2,34)	0,41
Sphéricité	0,78 (0,63 ; 0,83)	0,75 (0,52 ; 0,88)	0,59
Variabilité d'intensité	255 (164 ; 310)	211 (131 ; 337)	0,06
Variabilité taille/zone	0,144 (0,037 ; 0,379)	0,123 (0,04 ; 0,501)	0,49

**Tableau 2 : Données TEP en fonction du statut P16**

<b>Données</b>	<b>P16 + (N = 13)</b> médiane (max ; min)	<b>P16 - (N = 37)</b> médiane (max ; min)	<b>valeur p</b>
SUVmax	17,9 (8,6 ; 32)	15,6 (3,6 ; 33)	0,23
SUV moyen	11,7 (4,3 ; 17)	8,8 (1,9 ; 18,7)	0,2
Entropie	10,8 (9,9 ; 11,2)	10,7 (9,8 ; 11,3)	0,34
<b>Corrélation</b>	0,28 (0,16 ; 0,67)	0,41 (0,1 ; 0,76)	<b>0,012</b>
Dissemblance	14,7 (8,9 ; 17,7)	11,8 (5,5 ; 19,3)	0,053
ZP	0,92 (0,84 ; 0,96)	0,91 (0,79 ; 0,96)	0,47
HIE	796 (456 ; 1038)	704 (342 ; 1114)	0,41
CIHauc	0,504 (0,5 ; 0,546)	0,516 (0,0476 ; 0,578)	0,33
Volume	16230 (4490 ; 51713)	16399 (3299 ; 156069)	0,29
Irrégularité	1,97 (1,81 ; 2,39)	2 (1,82 ; 2,34)	0,6
Sphéricité	0,77 (0,63 ; 0,83)	0,75 (0,52 ; 0,88)	0,92
Variabilité d'intensité	240 (164 ; 310)	210 (131 ; 337)	0,16
Variabilité taille/zone	0,13 (0,037 ; 0,379)	0,123 (0,04 ; 0,501)	0,97

#### 4. Analyse de survie en fonction des données cliniques

La médiane de survie de la population était de 28 mois, la survie à 6 mois de 82%, à 1 an de 69%, à 2 ans de 53% et à 3 ans de 41% (figure 1). La médiane de survie sans récurrence était de 14 mois, la survie sans récurrence à 6 mois était de 86%, à 1 an de 71% et à 2 ans de 29%.

Dans cette population, l'âge supérieur à 65 ans était un facteur de mauvais pronostic ( $p=0,034$ ). La survie tendait à être plus longue chez les femmes mais la différence n'était pas significative ( $p=0,09$ ) (Tableau 3).

Les patients ayant une localisation amygdalienne ont eu une médiane de survie de 49 mois tandis que ceux ayant une lésion de base de langue ont eu une survie médiane de 23 mois. Pour les autres localisations elle était de 14 mois, sans qu'une différence statistiquement significative ne soit trouvée ( $p=0,098$ ).

Les patients qui avaient un statut HPV + avaient une médiane de survie de 49 mois tandis que les patients HPV- avaient une médiane de survie de 23 mois, cette différence n'étant pas statistiquement significative ( $p=0,244$ ).

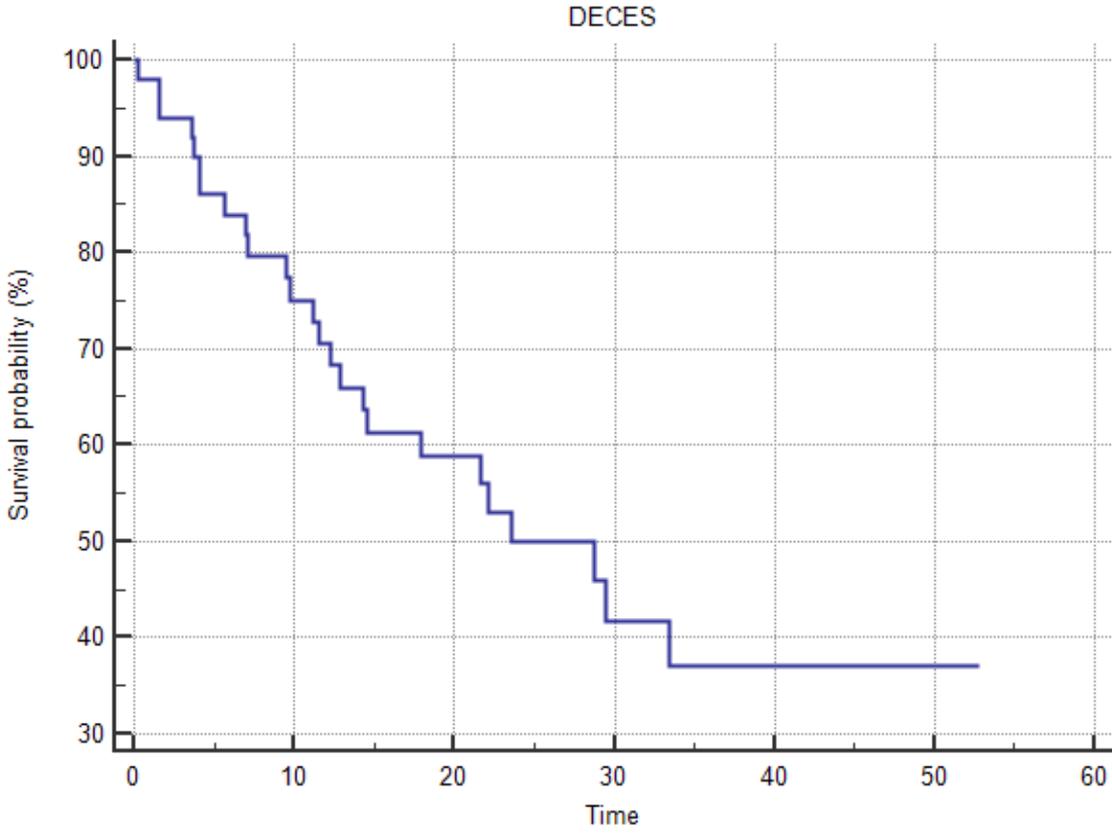
Concernant le stade tumoral et l'intoxication tabagique aucun lien statistique avec la survie n'a été retrouvé, cependant l'intoxication éthylique chronique restait un facteur de risque péjoratif ( $p = 0,044$ ) tout comme un stade OMS élevé ( $p = 0,009$ ).

Les patients qui avaient une réponse complète 4 mois après la fin de traitement avaient une survie à 3 ans de 75%. En cas de réponse partielle la médiane de survie était raccourcie à 14 mois et ceux qui ont progressé avaient une médiane de survie de seulement 5 mois ( $p<0,0001$ ). Les patients qui n'ont pas eu le traitement complet avaient une survie inférieure aux autres ( $p = 0,02$ ).

**Tableau 3 : données cliniques et lien avec la survie.**

<b>Données</b>	<b>Nb cas</b>	<b>Médiane de survie (mois)</b>	<b>valeur p</b>
<b>Age</b>			<b>0,034</b>
< 65 ans	35	33	
≥ 65 ans	15	11	
<b>Sexe</b>			<b>0,09</b>
Hommes	41	17	
Femmes	9	29	
<b>Localisation</b>			<b>0,098</b>
Amygdalienne	25	49	
Base de langue	15	23	
Autres localisations	10	14	
<b>Statut p16</b>			<b>0,24</b>
p16+	13	NA	
p16-	37	22	
<b>Statut ADN HPV</b>			<b>0,45</b>
ADN HPV+	10	NA	
ADN HPV-	31	28	
<b>Statut HPV</b>			<b>0,244</b>
HPV+	10	49	
HPV-	40	23	
<b>Stade</b>			<b>0,46</b>
III	5	NA	
IVa	37	28	
IVb/IVc	8	14	
<b>Intoxication éthylique</b>			<b>0,044</b>
Oui	32	22	
Non	18	49	
<b>Tabagisme</b>			<b>0,47</b>
Oui	45	28	
Non	5	NA	
<b>Statut OMS</b>			<b>0,009</b>
0	27	49	
1	19	17	
2/3	4	5	
<b>Traitement</b>			<b>0,002</b>
Complet	39	33	
Incomplet	11	7	
<b>Réponse</b>			<b>&lt;0,0001</b>
Complète	28	NA	
Partielle	6	14	
Progression	16	5	

Figure 1 : Survie globale de la population



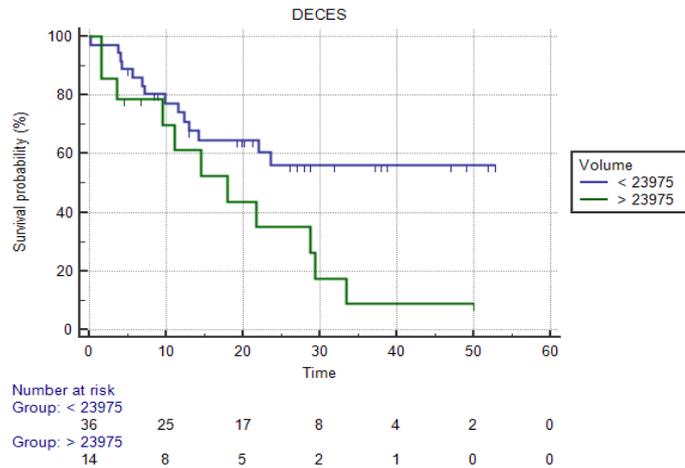
## 5. Analyse de survie en fonction des données TEP.

### A) Volume métabolique

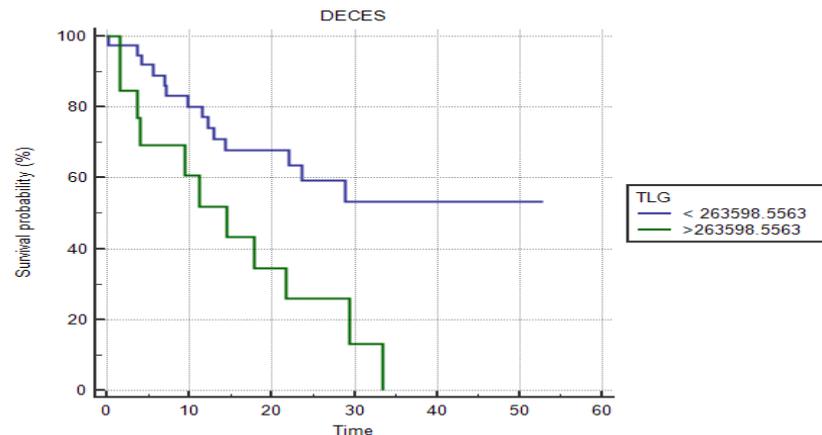
Dans cette étude le volume métabolique tumoral (MTV) élevé était un facteur de mauvais pronostic, les patients avec un volume  $> 23976 \text{ mm}^3$  avaient en effet une survie globale diminuée ( $p = 0,026$ ). (Figure 2)

Le Total Lesion Glycolysis (TLG =  $\text{MTV} \times \text{SUV}_{\text{moyen}}$ ) était aussi un facteur prédictif de la survie globale, les patients qui avaient un TLG élevé ( $> 263598$ ) avaient une survie globale diminuée par rapport aux autres ( $p = 0,003$ ). (Figure 3)

**Figure 2 : survie globale en fonction du volume métabolique tumoral (MTV)**



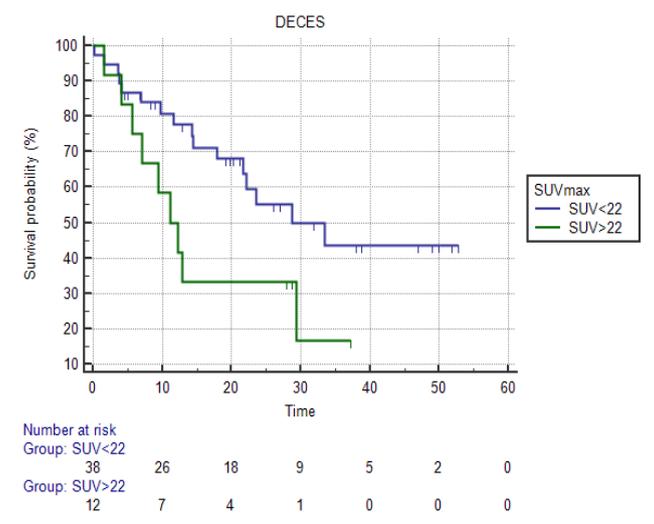
**Figure 3 : survie globale en fonction du Total Lesion Glycolysis (TLG)**



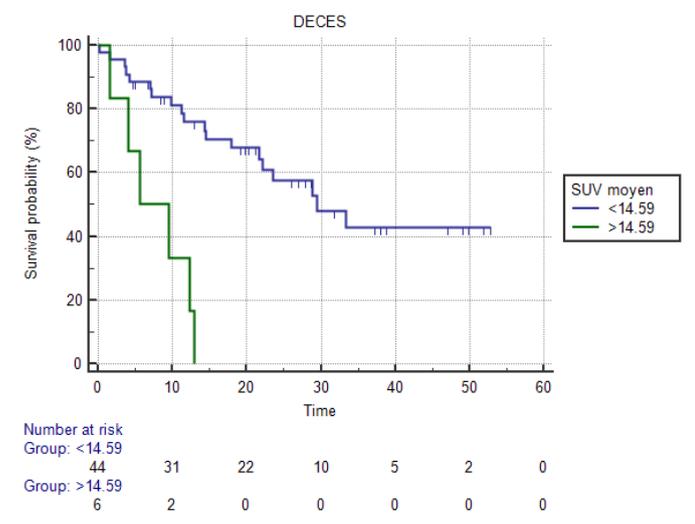
## B) Intensité de fixation

Le  $SUV_{max}$  n'a pas été démontré comme facteur prédictif ( $p = 0,052$ ) (figure 4), mais il y a une tendance claire en faveur du mauvais pronostic quand il augmente. Le  $SUV_{moyen}$  élevé est par contre un facteur significatif de mauvais pronostic quand il est  $>14,59$  ( $p < 0,0001$ ). (figure 5).

**Figure 4 : survie globale en fonction du  $SUV_{max}$**



**Figure 5 : survie globale en fonction du  $SUV_{moyen}$**



### C) Hétérogénéité de fixation

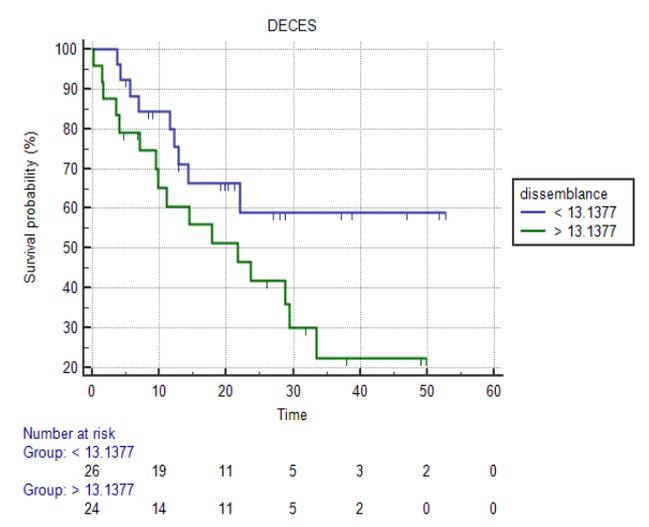
Différents paramètres d'hétérogénéité sont ressortis dans cette étude comme facteurs pronostiques.

En effet parmi les paramètres locaux, la dissemblance est un facteur de mauvais pronostic lorsque elle est supérieure à 13,13 ( $p = 0,08$ ). (figure 6). L'entropie et la corrélation n'étaient pas prédictives de la survie globale.

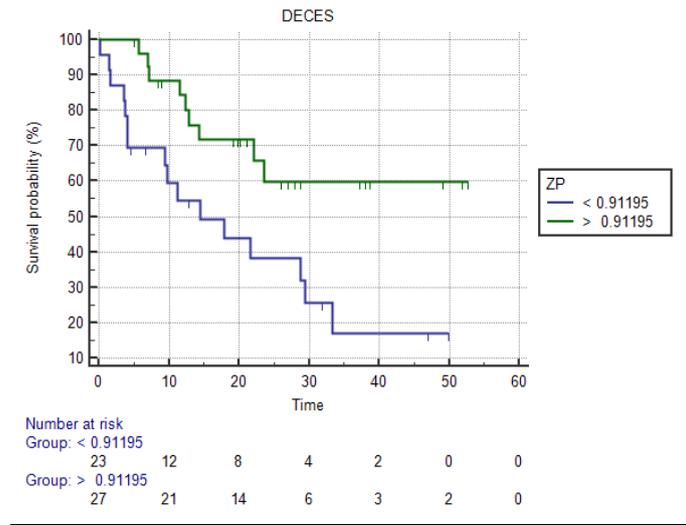
Parmi les paramètres caractérisant la distribution intra tumorale à l'échelle régionale, la variabilité importante de la taille des zones homogènes (ZP) était un facteur de bon pronostic ( $p = 0,01$  pour un seuil à 0,91195) (figure 7), tout comme la variabilité de l'intensité (HIE) qui était aussi un facteur de bon pronostic ( $p = 0,032$ , seuil à 781,7955) (figure 8).

Parmi les paramètres caractérisant de façon globale la distribution intratumorale du FDG, nous avons considéré l'aire sous la courbe des l'histogramme cumulé d'intensité (CIH<sub>AUC</sub>) qui s'est avéré non prédictif de la survie globale.

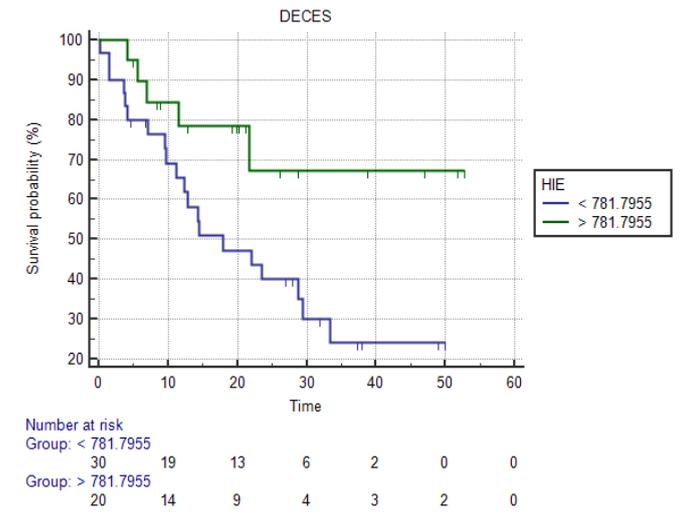
**Figure 6 : survie globale en fonction de la dissemblance.**



**Figure 7 : survie globale en fonction de la variabilité de la taille des zones homogènes (ZP)**



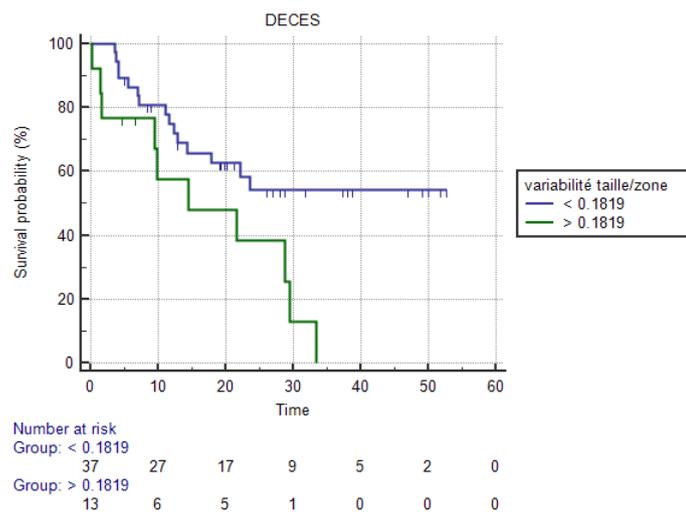
**Figure 8 : survie globale en fonction de la variabilité de l'intensité (HIE)**



### D) Variabilité d'intensité et variabilité taille/zone

La variabilité d'intensité n'était pas un facteur prédictif de survie globale, mais la variabilité taille/zone était un facteur de mauvais pronostic pour des valeurs  $> 0,1819$  ( $p = 0,02$ ) (Figure 9).

**Figure 9 : survie globale en fonction de la variabilité taille/zone**

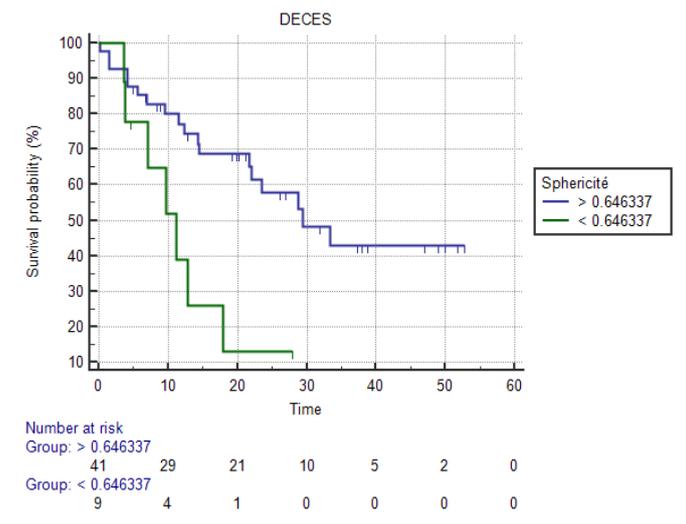


### E) Forme des lésions initiales

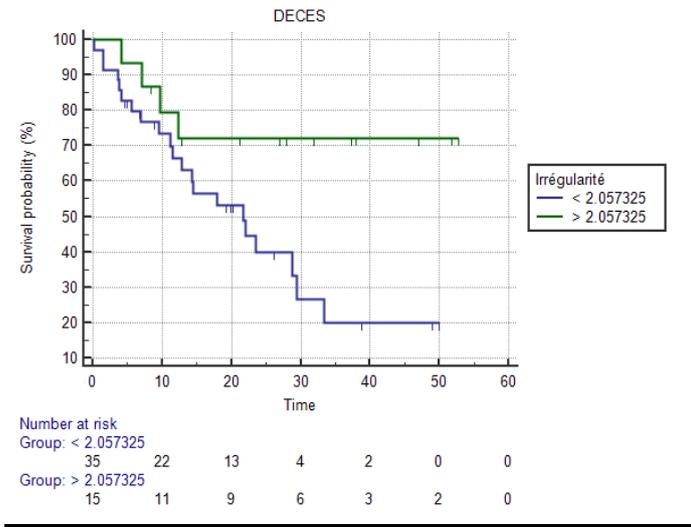
La sphéricité était également un facteur prédictif de la survie globale, avec une différence statistiquement significative des durées de survie pour un seuil de sphéricité à 0,646337 ( $p = 0,006$ ). Les patients qui présentaient des lésions tumorales avec une forme complexe caractérisée par une sphéricité  $< 0,646337$  décédaient plus précocement. (figure 10)

De même l'irrégularité, qui est un paramètre de forme qui caractérise la complexité des contours tumoraux, était un marqueur prédictif de la survie globale, pour un seuil à 2,057325 ( $p = 0,028$ ). Les patients qui présentaient des lésions tumorales avec une forme moins irrégulière avec une irrégularité  $< 2,057325$  décédaient plus précocement. (figure 11).

**Figure 10 : survie globale en fonction de la sphéricité**



**Figure 11 : survie globale en fonction de l'irrégularité**



**Tableau 4 : données TEP et lien avec la survie.**

<b>Données</b>	<b>Nb cas</b>	<b>Médiane de survie (mois)</b>	<b>valeur p</b>
<b>SUVmax</b>			0,052
> 22	12	11	
< 22	38	29	
<b>SUV moyen</b>			<b>&lt;0,0001</b>
> 14,59	6	5	
< 14,59	44	29	
<b>Entropie</b>			0,248
> 10,34	41	29	
< 10,34	9	21	
<b>Corrélation</b>			0,059
> 0,315	33	14	
< 0,315	17	21	
<b>Dissemblance</b>			<b>0,08</b>
> 13,1377	24	21	
< 13,1377	26	NA	
<b>ZP</b>			<b>0,01</b>
> 0,91195	27	NA	
< 0,91195	23	14	
<b>HIE</b>			<b>0,032</b>
≥ 781,7955	20	NA	
< 781,7955	30	18	
<b>CIHauc</b>			0,28
> 0,5054	22	29	
< 0,5054	28	23	
<b>Volume (mm<sup>3</sup>)</b>			<b>0,026</b>
> 23976	14	17	
< 23976	36	NA	
<b>Irrégularité ?</b>			<b>0,028</b>
> 2,057325	15	NA	
< 2,057325	35	22	
<b>Sphéricité</b>			<b>0,006</b>
> 0,646337	41	29	
< 0,646337	9	11	
<b>Variabilité d'intensité</b>			0,0513
> 213	25	NA	
< 213	25	18	
<b>Variabilité taille/zone</b>			<b>0,02</b>
> 0,1819	13	14,5	
< 0,1819	37	NA	
<b>TLG</b>			<b>0,003</b>
> 263598,5563	13	14,5	
< 263598,5563	37	NA	

## **Discussion :**

Les cancers des VADS sont fréquents et restent de pronostic sévère. Plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés et notamment le statut HPV. Ainsi plusieurs études ont montré que le statut HPV est un facteur de bon pronostic sur la survie globale et sans récurrence (37-39).

L'objectif de notre étude était d'étudier la survie des patients atteints d'un carcinome épidermoïde localement avancé de l'oropharynx et de la cavité buccale traités par radiochimiothérapie, en fonction de leur statut HPV et des paramètres initiaux de la TEP notamment des paramètres de texture.

Les données sociodémographiques de notre cohorte correspondent bien aux caractéristiques retrouvées dans la littérature. En effet, il s'agit essentiellement d'hommes (82%), âgés de plus de 40 ans présentant un carcinome épidermoïde préférentiellement de l'amygdale (50%) (2 ; 3). Dans cette population l'étiologie était pour 80% d'origine éthylo-tabagique et 20% liée à HPV, ce qui concorde aussi avec les données connues (6).

La survie est comparable avec les données déjà connues (59). Nous avons identifié dans notre population plusieurs facteurs pronostiques significatifs déjà décrits tels que l'âge supérieur à 65 ans, la présence d'un éthylylisme chronique, un statut OMS initial haut, l'obtention d'une réponse à 4 mois de la fin du traitement ainsi que la possibilité de terminer le traitement complet par radio-chimiothérapie sans annuler de séances de chimiothérapie ou de radiothérapie.

Malgré le fait que nous n'ayons pas pu mettre en évidence de différence significative concernant la survie des patients en fonction de leur statut HPV ( $p = 0,244$ ), la médiane de survie de 49 mois pour les patients HPV+ et de 23 mois pour les patient HPV – est en faveur

d'une meilleure réponse au traitement conformément avec les données connues (37-39). Le faible effectif de notre cohorte et le fait que nous n'ayons inclus que les patients traités par radio-chimiothérapie peut expliquer cela.

Il est admis que les tumeurs présentent une grande hétérogénéité intra-tumorale. Cette hétérogénéité se situe à plusieurs niveaux : au niveau tissulaire, cellulaire (cellularité, angiogenèse, matrice extracellulaire et extravasculaire, nécrose) mais aussi au niveau biologique. Une mesure non invasive peut se faire à l'échelle de la tumeur entière grâce à l'imagerie morpho-fonctionnelle fournie par la TEP au  $^{18}\text{F}$ FDG, qui permettrait de mieux caractériser la tumeur. Des paramètres d'intensité, de volume et d'hétérogénéité peuvent être étudiés. Nous avons supposé que si les paramètres donnaient une signature biologique des tumeurs ils pourraient renseigner sur l'efficacité des traitements, le risque de récurrence et la probabilité de temps de survie des patients. En effet un patient avec une tumeur hétérogène aura peu de chance de répondre efficacement à une radiothérapie avec une dose déposée uniformément sur la tumeur. Afin de valider ces hypothèses nous avons mené une étude sur la prédiction de la réponse thérapeutique à partir des paramètres d'intensité, de volume et d'hétérogénéité extraits des examens pré-thérapeutiques pour des patients atteints de carcinomes épidermoïdes localement avancés de l'oropharynx.

Le  $\text{SUV}_{\text{max}}$  correspond à la valeur du SUV du pixel d'intensité maximale dans un volume donné et le  $\text{SUV}_{\text{moyen}}$  correspond à la valeur moyenne du SUV dans une zone d'intérêt tracée par l'utilisateur. Le SUV est un facteur pronostic établi pour certaines lésions notamment les cancers bronchiques non à petites cellules (60), mais pas pour d'autres comme les localisations tumorales oesophagiennes (61). En accord avec les données de la littérature nous avons observé que l'intensité de fixation de la tumeur initiale évaluée par le  $\text{SUV}_{\text{moyen}}$ ,

apparaît comme un facteur pronostique des carcinomes épidermoïdes oropharyngés (62 ; 63). Le  $SUV_{max}$  dans cette étude n'était pas significatif mais il y avait une nette tendance au pronostic péjoratif quand il augmente. Dans notre groupe la valeur seuil du  $SUV_{moyen}$  était de 14,59 alors que d'autres valeurs ont été décrites dans la littérature. Cette différence est probablement en lien avec les nombreux facteurs de variations bien établis qui affectent le SUV et sa reproductibilité, comme notamment les conditions d'examen, ou encore les modalités de reconstruction des images. Sous réserve d'un consensus sur un seuil, il serait sans doute souhaitable d'envisager un traitement plus agressif en cas de fixation très intense, les patients étant alors plus à risque de récurrence.

Le volume tumoral moyen de  $25\text{ cm}^3$  est important dans cette population, nous l'expliquons car ces patients ont été traités exclusivement par radio-chimiothérapie, ceux porteurs de petites tumeurs ont été préférentiellement opérés par les équipes d'ORL. Il y a donc un biais de sélection. Le volume métabolique tumoral (MTV) chez les patients traités par radio-chimiothérapie était un facteur pronostic péjoratif ( $p = 0,026$ ). Ce volume métabolique tumoral est un facteur pronostique indépendant connu (64 ; 65). La TEP peut actuellement être utilisée par le radiothérapeute pour déterminer les cibles à irradier. Plusieurs études ont montré en effet l'intérêt de la TEP au  $^{18}\text{F}$ FDG pour la planification de la radiothérapie (66 ; 67). C'est alors l'ensemble du volume métabolique qui est considéré comme cible. Il pourrait être envisagé d'augmenter la dose sur une zone restreinte intra-tumorale. Une dose supérieure par fraction pourrait alors être délivrée, pour lutter contre la prolifération des cellules tumorales et augmenter la probabilité de guérison sans augmenter les effets secondaires.

A côté de ces paramètres usuels, nous nous sommes également intéressés à de nouveaux indices dérivés de la TEP initiale, à savoir des paramètres de texture permettant de

caractériser et de quantifier objectivement la distribution intra-tumorale du  $^{18}\text{F}$ FDG et son hétérogénéité, qui ne peut être appréciée à l'oeil nu en évaluant les variations des niveaux de gris des voxels contenus dans le volume d'intérêt.

Parmi les paramètres de texture locaux la dissemblance ressort comme un facteur de mauvais pronostic pour une valeur  $>13,1377$ , tandis que parmi les paramètres régionaux la variabilité de la taille des zones homogènes (ZP) était un facteur de bon pronostic pour une valeur  $>0,91195$  tout comme la variabilité de l'intensité (HIE) qui était aussi un facteur de bon pronostic pour une valeur  $>781,7955$ .

L'hétérogénéité à l'échelle locale semble donc être un facteur de mauvais pronostic, alors que l'hétérogénéité à l'échelle régionale serait de bon pronostic. Ces données n'ont jamais été retrouvées dans la littérature où les paramètres d'hétérogénéité sont globalement plutôt de mauvais pronostic (68 ; 69). Il serait donc intéressant d'étudier ces facteurs d'hétérogénéité sur d'autres populations plus importantes de carcinomes épidermoïdes des VADS pour valider ces résultats.

Dans cette étude la variabilité taille/zone au sein des tumeurs a été démontrée comme un facteur de mauvais pronostique quand il augmente, ce qui est en accord avec l'étude de Cheng et al ayant porté sur 88 patients atteints de cancers oropharyngés traités par radiochimiothérapie (70).

La caractérisation de la forme tumorale et sa signification clinique ont jusqu'à présent été peu étudiée en TEP. Dans cette étude l'irrégularité ainsi que la sphéricité des lésions étaient des facteurs pronostiques significatifs. En effet les patients présentant des lésions tumorales primitives avec une forme complexe (un écart important de la surface du MTV par rapport à une sphère parfaite) et donc une sphéricité basse, avaient une survie globale plus courte que les patients présentant une sphéricité élevée. Ces données sont concordantes avec les résultats

rapportés par Apostolova et al dans une population restreinte de 52 carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (71).

L'irrégularité a aussi été décrite comme un facteur pronostic notamment dans des carcinomes bronchiques non à petites cellules (72), ainsi les patients qui présentaient des lésions tumorales avec une surface plus irrégulière, avaient des survies plus longues que les autres et leurs tumeurs répondaient mieux au traitement.

## **Conclusion :**

---

Notre étude a mis en évidence plusieurs facteurs pronostiques cliniques, notamment un âge supérieur à 65 ans, la présence d'un éthyisme chronique, le statut OMS initial haut, la réponse tumorale précoce à la fin du traitement ainsi que la possibilité de terminer le traitement complet par radio-chimiothérapie. Nous n'avons pas observé de différence significative en termes de survie des patients en fonction du statut HPV, probablement en raison de notre effectif limité. Parmi les facteurs issus de la TEP réalisée avant traitement, le  $SUV_{moyen}$ , le TLG, la dissemblance, la variabilité de la taille des zones homogènes (ZP), la variabilité de l'intensité (HIE), le volume métabolique tumoral (MTV), l'irrégularité, la sphéricité et la variabilité taille/zone apparaissent comme des facteurs pronostiques sur la survie. Parmi les paramètres d'hétérogénéité les paramètres locaux et régionaux semblent cependant avoir un effet inverse sur la survie. En effet la dissemblance est un facteur de mauvais pronostic, contrairement au ZP et HIE qui seraient de bon pronostic.

## Résumé :

---

**Introduction :** L'incidence des cancers des VADS HPV + est en augmentation progressive dans les pays occidentaux, avec une survie meilleure que pour les patients HPV-. De nombreux facteurs pronostiques sont connus, alors qu'en parallèle de nouveaux outils diagnostiques comme la TEP deviennent incontournables. L'objectif de cette étude était d'étudier la survie des patients atteints d'un carcinome épidermoïde localement avancé de l'oropharynx et de la cavité buccale traités par radio chimiothérapie, en fonction de leur statut HPV et des paramètres initiaux de la TEP notamment les paramètres de texture.

**Méthode :** Dans cette étude nous avons inclus des patients ayant un carcinome épidermoïde oropharyngé localement avancé traités par radio-chimiothérapie à visée curative. Le statut HPV+ ou - a été déterminé par une recherche de P16 en immunohistochimie et une recherche de l'ADN HPV 16. Tous les patients ont bénéficié d'une TEP initiale. Sur ces images l'intensité de fixation a été caractérisée par le  $SUV_{max}$  et le  $SUV_{moyen}$  de la lésion tumorale. L'analyse de texture a été utilisée pour caractériser l'hétérogénéité : à l'échelle locale avec des paramètres tels que l'entropie, la dissemblance et la corrélation, à l'échelle régionale avec la variabilité de la taille des zones homogènes (ZP) et la variabilité de l'intensité (HIE) et à l'échelle globale avec la mesure de l'aire sous la courbe de l'histogramme d'intensité cumulé ( $CIH_{AUC}$ ). La forme des lésions tumorales initiales a également été considérée et caractérisée par la sphéricité et l'irrégularité.

**Résultats :** 50 patients ont été inclus entre 2012 et 2016 dans les CHU de Poitiers et de Brest. Dix patients avaient un statut HPV +, sans que nous ne trouvions de lien significatif entre la survie et le statut HPV. La médiane de survie de la population était de 28 mois, la survie à 6 mois de 82%, à 1 an de 69%, à 2 ans de 53% et à 3 ans de 41%. La médiane de survie sans récurrence était de 14 mois, la survie sans récurrence à 6 mois était de 86%, à 1 an de 71% et à 2 ans de 29%. En fonction du statut P16 seule la corrélation caractérisant l'hétérogénéité locale ( $p = 0,012$ ) était significativement plus marquée chez les patients P16 négatifs. Parmi les paramètres cliniques, les facteurs pronostiques péjoratifs étaient l'âge supérieur à 65 ans ( $p=0,034$ ), l'intoxication éthylique chronique ( $p = 0,044$ ), le stade OMS élevé ( $p = 0,009$ ), la réponse au traitement partielle ou la progression à 4 mois ( $p < 0,0001$ ) et l'impossibilité de faire le traitement complet ( $p = 0,02$ ). Parmi les paramètres de la TEP, les facteurs pronostiques péjoratifs étaient un  $SUV_{moyen}$  élevé ( $p < 0,0001$ ), l'augmentation du Total Lesion Glycolysis (TLG) ( $p = 0,003$ ), la dissemblance élevée ( $p = 0,08$ ), la diminution de la variabilité de taille des zones homogènes (ZP) ( $p = 0,01$ ), la diminution de la variabilité de l'intensité (HIE) ( $p = 0,032$ ), le volume métabolique tumoral élevé ( $p = 0,026$ ), la faible irrégularité ( $p = 0,028$ ), la diminution de la sphéricité ( $p = 0,006$ ) et la variabilité taille/zone élevée ( $p = 0,02$ ).

**Conclusion :** Dans notre étude nous n'avons pas mis en évidence de différence de survie en fonction du statut HPV chez les patients ayant un cancer oropharyngé localement avancé, probablement en raison d'un effectif limité. Par contre de nombreux paramètres cliniques et de paramètres dérivés de la TEP notamment des paramètres d'intensité de fixation, d'hétérogénéité, de volume et de forme de la tumeur semblent être des facteurs pronostiques indépendants. Des études complémentaires plus larges seront maintenant nécessaires pour déterminer comment prendre en compte au mieux ces paramètres pour adapter le traitement et éventuellement intensifier la radiothérapie sur certaines tumeurs.

---

## **Bibliographie**

---

- 1 : Warnakulasuriya, Saman. "Global Epidemiology of Oral and Oropharyngeal Cancer." *Oral Oncology* 45, no. 4–5;2009: 309–16
- 2 : Blanchard, David, Jean-Pierre Rame, Marie-Yolande Louis, Bernard Gery, Carmen Florescu, Dominique de Raucourt, and Radj Gervais. "[Oropharyngeal cancer]." *Bulletin Du Cancer* 101, no. 5 2014: 429–37
- 3 : Bernier, J., and J. P. Bataini. "Regional Outcome in Oropharyngeal and Pharyngolaryngeal Cancer Treated with High Dose per Fraction Radiotherapy. Analysis of Neck Disease Response in 1646 Cases." *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 6, no. 2 1986: 87–103.
- 4 : Righini, Christian Adrien, Alexandre Karkas, Nils Morel, Edouard Soriano, and Emile Reyt. "[Risk factors for cancers of the oral cavity, pharynx (cavity excluded) and larynx]." *Presse Medicale (Paris, France: 1983)* 37, no. 9 2008: 1229–40.
- 5 : Rothman, K., and A. Keller. "The Effect of Joint Exposure to Alcohol and Tobacco on Risk of Cancer of the Mouth and Pharynx." *Journal of Chronic Diseases* 25, no. 12 1972: 711–16.
- 6 : Masson, Elsevier. "HPV et Cancer ORL." *EM-Consulte*. Accessed August 17, 2017. <http://www.em-consulte.com/article/698633/figures/hpv-et-cancer-ork>.
- 7 : Kreimer, Aimee R., Gary M. Clifford, Peter Boyle, and Silvia Franceschi. "Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review." *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 14, no. 2 2005: 467–75.
- 8 : Robin P, Abgral R, Roux P-Y Le, Querellou S, Keromnes N, Rousset J, et al. Intérêt de la TEP-FDG pour la détection précoce de récurrence occulte six mois après fin de traitement d'un carcinome épidermoïde des VADS. Elsevier Masson; 2013 . Encyclopédie médico-chirurgicale
- 9 : De Monès E, Bertolus C, Salaun P-Y, Dubrulle F, Ferrié J-C, Temam S, et al. Bilan initial des carcinomes épidermoïde de la cavité buccale, du larynx et du pharynx (cavum exclu). Partie 2 : bilan d'extension à distance et recherche de secondes localisations synchrones hors voies aérodigestives supérieures. Recommandations de la SF. Ann françaises d'Oto-rhino-laryngologie Pathol Cervico-faciale. 2013 ;130(2):112–7.
- 10 : Blanchard, Pierre, Bertrand Baujat, Victoria Holostenco, Abderrahmane Bourredjem, Charlotte Baey, Jean Bourhis, Jean-Pierre Pignon, and MACH-CH Collaborative group. "Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): A Comprehensive Analysis by Tumour Site." *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 100, no. 1 2011: 33–40.

---

11 : Boeckx, Carolien, Marc Baay, An Wouters, Pol Specenier, Jan B. Vermorcken, Marc Peeters, and Filip Lardon. “Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Focus on Potential Molecular Mechanisms of Drug Resistance.” *The Oncologist* 18, no. 7 (2013): 850–64.

12 : Bozec A, Poissonnet G, Pierre CS, Santini J, Dassonville O. Cancer de l’oropharynx. Elsevier Masson; 2013. Encyclopédie médico-chirurgicale

13 : Vermorcken, J. B., and P. Specenier. “Optimal Treatment for Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer.” *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 21 Suppl 7 2010: vii252-261.

14 : Shope, Richard E., and E. Weston Hurst. “INFECTIOUS PAPILLOMATOSIS OF RABBITS.” *The Journal of Experimental Medicine* 58, no. 5 1933: 607–24.

15 : Bernard, Hans-Ulrich, Robert D. Burk, Zigui Chen, Koenraad van Doorslaer, Harald zur Hausen, and Ethel-Michele de Villiers. “Classification of Papillomaviruses (PVs) Based on 189 PV Types and Proposal of Taxonomic Amendments.” *Virology* 401, no. 1 2010: 70–79.

16 : IARC. Review of Human Carcinogens: Volumes A-F. 1 edition. Lyon: World Health Organization; 2013; 3145 p.

17 : Woodman, Ciaran B. J., Stuart I. Collins, and Lawrence S. Young. “The Natural History of Cervical HPV Infection: Unresolved Issues.” *Nature Reviews. Cancer* 7, no. 1 2007: 11–22.

18 : Xue, Qingliang, Haitao Wang, and Jianxin Wang. “Recurrent Respiratory Papillomatosis: An Overview.” *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* 29, no. 9 2010: 1051–54.

19 : Syrjänen, K., S. Syrjänen, M. Lamberg, S. Pyrhönen, and J. Nuutinen. “Morphological and Immunohistochemical Evidence Suggesting Human Papillomavirus (HPV) Involvement in Oral Squamous Cell Carcinogenesis.” *International Journal of Oral Surgery* 12, no. 6 1983: 418–24.

20 : St Guily, Jean Lacau, Anne-Carole Jacquard et al. “Human Papillomavirus Genotype Distribution in Oropharynx and Oral Cavity Cancer in France--The EDiTH VI Study.” *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 51, no. 2 2011: 100–104.

21 : Gillison, M. L., W. M. Koch, R. B. Capone, M. Spafford, W. H. Westra, L. Wu, M. L. Zahurak, et al. “Evidence for a Causal Association between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers.” *Journal of the National Cancer Institute* 92, no. 9 3, 2000: 709–20.

22 : Martel, Catherine de, Jacques Ferlay, Silvia Franceschi, Jérôme Vignat, Freddie Bray, David Forman, and Martyn Plummer. “Global Burden of Cancers Attributable to Infections in 2008: A Review and Synthetic Analysis.” *The Lancet. Oncology* 13, no. 6 2012: 607–15.

---

23 : Marur, Shanthi, Gypsyamber D'Souza, William H. Westra, and Arlene A. Forastiere. "HPV-Associated Head and Neck Cancer: A Virus-Related Cancer Epidemic." *The Lancet. Oncology* 11, no. 8 2010: 781–89.

24 : Mork, Møller B, Dahl T, and Bray F. "Time Trends in Pharyngeal Cancer Incidence in Norway 1981-2005: A Subsite Analysis Based on a Reabstraction and Recoding of Registered Cases." *Cancer Causes & Control : CCC* 21, no. 9 2010: 1397–1405.

25 : Hocking, J. S., A. Stein, E. L. Conway, D. Regan, A. Grulich, M. Law, and J. M. L. Brotherton. "Head and Neck Cancer in Australia between 1982 and 2005 Show Increasing Incidence of Potentially HPV-Associated Oropharyngeal Cancers." *British Journal of Cancer* 104, no. 5 2011: 886–91.

26 : Auluck, Ajit, Greg Hislop, Chris Bajdik, Catherine Poh, Lewei Zhang, and Miriam Rosin. "Trends in Oropharyngeal and Oral Cavity Cancer Incidence of Human Papillomavirus (HPV)-Related and HPV-Unrelated Sites in a Multicultural Population: The British Columbia Experience." *Cancer* 116, no. 11 2010: 2635–44.

27 : Chaturvedi, Anil K., Eric A. Engels, William F. Anderson, and Maura L. Gillison. "Incidence Trends for Human Papillomavirus-Related and -Unrelated Oral Squamous Cell Carcinomas in the United States." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26, no. 4 2008: 612–19.

28 : Sturgis, Erich M., and Paul M. Cinciripini. "Trends in Head and Neck Cancer Incidence in Relation to Smoking Prevalence: An Emerging Epidemic of Human Papillomavirus-Associated Cancers?" *Cancer* 110, no. 7 2007: 1429–35.

29 : Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:49–70.

30 : Gillespie MB, Rubinchik S, Hoel B, Sutkowski N. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer: what you need to know in 2009. *Curr Treat Options Oncol.* 2009; 10:296–307.

31 McQuone SJ, Eisele DW, Lee DJ, Westra WH, Koch WM. Occult tonsillar carcinoma in the unknown primary. *The Laryngoscope.* 1998; 108:1605–10.

32 : Fakhry, Carole, and Maura L. Gillison. "Clinical Implications of Human Papillomavirus in Head and Neck Cancers." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24, no. 17 2006 : 2606–11.

33 : Gillison, Maura L., Gypsyamber D'Souza et al. "Distinct Risk Factor Profiles for Human Papillomavirus Type 16-Positive and Human Papillomavirus Type 16-Negative Head and Neck Cancers." *Journal of the National Cancer Institute* 100, no. 6 2008 : 407–20.

34 : D'Souza, Gypsyamber, Aimee R. Kreimer et al. "Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer." *The New England Journal of Medicine* 356, no. 19 2007 : 1944–56.

---

35 : St Guily, Jean Lacau, Anne-Carole Jacquard et al. “Human Papillomavirus Genotype Distribution in Oropharynx and Oral Cavity Cancer in France--The EDiTH VI Study.” *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 51, no. 2 2011: 100–104.

36 O’Sullivan, Brian, Shao Hui Huang, Jie Su, 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* 17, no. 4 2016 : 440–51.

37 : Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, Forastiere A, Gillison ML. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100:261–9.

38 : Ang KK, Harris J, Wheeler et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363:24–35.

39 : Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, Tan M, Schumaker LM, Sarlis NJ, Haddad RI, Cullen KJ. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2011; 22:1071–7.

40 : Rieckmann T, Tribius S, Grob TJ, Meyer F, Busch C-J, Petersen C, Dikomey E, Kriegs M. HNSCC cell lines positive for HPV and p16 possess higher cellular radiosensitivity due to an impaired DSB repair capacity. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2013; 107:242–6.

41 : Ang KK, Sturgis EM. Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol.* 2012; 22:128–42.

42 : Kimple RJ, Smith MA, Blitzer GC, Torres AD, Martin JA, Yang RZ, Peet CR, Lorenz LD, Nickel KP, Klingelhutz AJ, Lambert PF, Harari PM. Enhanced radiation sensitivity in HPV-positive head and neck cancer. *Cancer Res.* 2013; 73:4791–800.

43 : Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebersold DM. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer.* 2001; 92:805–13.

44 : Fung, Nicholas, Farhoud Faraji, Hyunseok Kang, and Carole Fakhry. “The Role of Human Papillomavirus on the Prognosis and Treatment of Oropharyngeal Carcinoma.” *Cancer Metastasis Reviews*, 15, 2017.

45 : Kelly, Jacqueline R., Zain A. Husain, and Barbara Burtness. “Treatment de-Intensification Strategies for Head and Neck Cancer.” *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 68 2016 : 125–33.

---

46 : Smeets, Serge J., Albertus T. Hesselink et al. “A Novel Algorithm for Reliable Detection of Human Papillomavirus in Paraffin Embedded Head and Neck Cancer Specimen.” *International Journal of Cancer* 121, no. 11 2007 : 2465–72.

47 : Schache, Andrew G., Triantafilos Liloglou, Janet M. Risk et al. “Evaluation of Human Papilloma Virus Diagnostic Testing in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Sensitivity, Specificity, and Prognostic Discrimination.” *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 17, no. 19 2011: 6262–71.

48 : Houten, V. M. van, P. J. Snijders, et al. “Biological Evidence That Human Papillomaviruses Are Etiologically Involved in a Subgroup of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas.” *International Journal of Cancer* 93, no. 2 2001 : 232–35.

49 : Anjos, Renata Fockink dos, Dalton Alexandre dos Anjos, Danielle Leal Vieira, André Ferreira Leite, Paulo Tadeu de Souza Figueiredo, and Nilce Santos de Melo. “Effectiveness of FDG-PET/CT for Evaluating Early Response to Induction Chemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.” *Medicine* 95, no. 32 2016.

50 : Warnakulasuriya, Saman. “Global Epidemiology of Oral and Oropharyngeal Cancer.” *Oral Oncology* 45, no. 4–5 2009: 309–16.

51 : Posner, M. R., J. H. Lorch, O. Goloubeva, M. Tan, L. M. Schumaker, N. J. Sarlis, R. I. Haddad, and K. J. Cullen. “Survival and Human Papillomavirus in Oropharynx Cancer in TAX 324: A Subset Analysis from an International Phase III Trial.” *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 22, no. 5 2011: 1071–77.

52 : Martel, Catherine de, Jacques Ferlay, Silvia Franceschi, Jérôme Vignat, Freddie Bray, David Forman, and Martyn Plummer. “Global Burden of Cancers Attributable to Infections in 2008: A Review and Synthetic Analysis.” *The Lancet. Oncology* 13, no. 6 2012 : 607–15.

53 : Kim, Ji Won, Jungsu S. Oh, Jong-Lyel Roh, Jae Seung Kim, Seung-Ho Choi, Soon Yuhl Nam, and Sang Yoon Kim. “Prognostic Significance of Standardized Uptake Value and Metabolic Tumour Volume on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma.” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 42, no. 9 2015 : 1353–61.

54 : Schwartz, David L., Jonathan Harris, Min Yao, David I. Rosenthal, Adam Opanowski, Anthony Levering, RT (R)(CT)(MR), et al. “Metabolic Tumor Volume as a Prognostic Imaging-Based Biomarker for Head and Neck Cancer—Pilot Results from RTOG 0522.” *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 91, no. 4 2015 : 721–29.

55 : Dibble, Elizabeth H., Ana C. Lara Alvarez et al. “<sup>18</sup>F-FDG Metabolic Tumor Volume and Total Glycolytic Activity of Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Cancer: Adding Value to Clinical Staging.” *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 53, no. 5 2012: 709–15.

---

56 : Allal, Abdelkarim S., Pavel Dulguerov, Mohamed Allaoua, Charles-André Haenggeli, El Abbes El-Ghazi, Willy Lehmann, and Daniel O. Slosman. “Standardized Uptake Value of 2-[(18)F] Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose in Predicting Outcome in Head and Neck Carcinomas Treated by Radiotherapy with or without Chemotherapy.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 20, no. 5 2002: 1398–1404.

57 : Hatt, Mathieu, Catherine Cheze le Rest, Alexandre Turzo, Christian Roux, and Dimitris Visvikis. “A Fuzzy Locally Adaptive Bayesian Segmentation Approach for Volume Determination in PET.” *IEEE Transactions on Medical Imaging* 28, no. 6 2009 : 881–93.

58 : Tixier, Florent, Mathieu Hatt, Catherine Cheze Le Rest, Adrien Le Pogam, Laurent Corcos, and Dimitris Visvikis. “Reproducibility of Tumor Uptake Heterogeneity Characterization through Textural Feature Analysis in 18F-FDG PET.” *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 53, no. 5 2012 : 693–700.

59 : Souza, Dyego Leandro Bezerra de, María Milagros Bernal, Javier Jerez Roig, and Maria Paula Curado. “Oropharyngeal Cancer Survival: A Population-Based Study of Patients Diagnosed between 1978 and 2002.” *ISRN Oncology* 2012 (August 8, 2012).

60 : Takeda, Atsuya, Noriko Yokosuka et al. “The Maximum Standardized Uptake Value (SUVmax) on FDG-PET Is a Strong Predictor of Local Recurrence for Localized Non-Small-Cell Lung Cancer after Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT).” *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 101, no. 2 2011: 291–97.

61 : Hatt, Mathieu, Dimitris Visvikis, Olivier Pradier, and Catherine Cheze-le Rest. “Baseline 18F-FDG PET Image-Derived Parameters for Therapy Response Prediction in Oesophageal Cancer.” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 38, no. 9 2011: 1595–1606.

62 : Allal, Abdelkarim S., Pavel Dulguerov, Mohamed Allaoua, Charles-André Haenggeli, El Abbes El-Ghazi, Willy Lehmann, and Daniel O. Slosman. “Standardized Uptake Value of 2-[(18)F] Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose in Predicting Outcome in Head and Neck Carcinomas Treated by Radiotherapy with or without Chemotherapy.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 20, no. 5 2002 : 1398–1404.

63 : Ishihara, Takeaki, Kazuhiro Kitajima et al. “[18F]Fluorodeoxyglucose Uptake by Positron Emission Tomography Predicts Outcomes for Oropharyngeal and Hypopharyngeal Cancer Treated with Definitive Radiotherapy.” *Nagoya Journal of Medical Science* 79, no. 1 2017: 27–36.

64 : Kim, Ji Won, Jungsu S. Oh, Jong-Lyel Roh, Jae Seung Kim, Seung-Ho Choi, Soon Yuhl Nam, and Sang Yoon Kim. “Prognostic Significance of Standardized Uptake Value and Metabolic Tumour Volume on 18F-FDG PET/CT in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma.” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 42, no. 9 2015: 1353–61.

---

65 : Schwartz, David L., Jonathan Harris, Min Yao, David I. Rosenthal, Adam Opanowski, Anthony Levering, RT (R)(CT)(MR), et al. “Metabolic Tumor Volume as a Prognostic Imaging-Based Biomarker for Head and Neck Cancer—Pilot Results from RTOG 0522.” *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 91, no. 4 2015 : 721–29.

66 : Bachaud, J.-M., D. Marre, I. Dygai, O. Caselles, D. Hamelin, M. Bègue, A. Laprie, S. Zerdoud, M. Gancel, and F. Courbon. “[The impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the 3D conformal radiotherapy planning in patients with non-small cell lung cancer].” *Cancer Radiotherapie: Journal De La Societe Francaise De Radiotherapie Oncologique* 9, no. 8 2005 : 602–9.

67 : Ciernik, I. Frank, Elena Dizendorf et al. “Radiation Treatment Planning with an Integrated Positron Emission and Computer Tomography (PET/CT): A Feasibility Study.” *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 57, no. 3 2003: 853–63.

68 : Cheng, Nai-Ming, Yu-Hua Dean Fang, Li-yu Lee, Joseph Tung-Chieh Chang, Din-Li Tsan, Shu-Hang Ng, Hung-Ming Wang, et al. “Zone-Size Nonuniformity of 18F-FDG PET Regional Textural Features Predicts Survival in Patients with Oropharyngeal Cancer.” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 42, no. 3 2015 : 419–28.

69 : Oh, Jungsu S., Bung Chul Kang et al. “Intratumor Textural Heterogeneity on Pretreatment (18)F-FDG PET Images Predicts Response and Survival After Chemoradiotherapy for Hypopharyngeal Cancer.” *Annals of Surgical Oncology* 22, no. 8 2015 : 2746–54.

70 : Cheng, Nai-Ming, Yu-Hua Dean Fang, et al. “Zone-Size Nonuniformity of 18F-FDG PET Regional Textural Features Predicts Survival in Patients with Oropharyngeal Cancer.” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 42, no. 3 2015 : 419–28.

71 : Apostolova, Ivayla, Ingo G. Steffen, et al. “Asphericity of Pretherapeutic Tumour FDG Uptake Provides Independent Prognostic Value in Head-and-Neck Cancer.” *European Radiology* 24, no. 9 2014 : 2077–87.

72 : Hadzic, M., F. Tixier, C. Jayle, C. Lamour, F. Legot, R. Perdrisot, and C. Cheze Le Rest. “Intérêt de La TEP/TDM Au 18FDG Pour Prédire Les Sites de Récidive Locale Ou de Maladie Résiduelle Dans Les Cancers Broncho-Pulmonaires Non À Petites Cellules Traités Par Radiothérapie.” *Médecine Nucléaire, 3es Journées Francophones de Médecine Nucléaire*, 41, no. 3 2017 : 163–64.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de  
Pharmacie



---

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie 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 donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



---

## Résumé :

---

**Introduction :** L'incidence des cancers des VADS HPV + est en augmentation progressive dans les pays occidentaux, avec une survie meilleure que pour les patients HPV-. De nombreux facteurs pronostiques sont connus, alors qu'en parallèle de nouveaux outils diagnostiques comme la TEP deviennent incontournables. L'objectif de cette étude était d'étudier la survie des patients atteints d'un carcinome épidermoïde localement avancé de l'oropharynx et de la cavité buccale traités par radio chimiothérapie, en fonction de leur statut HPV et des paramètres initiaux de la TEP notamment les paramètres de texture.

**Méthode :** Dans cette étude nous avons inclus des patients ayant un carcinome épidermoïde oropharyngé localement avancé traités par radio-chimiothérapie à visée curative. Le statut HPV+ ou - a été déterminé par une recherche de P16 en immunohistochimie et une recherche de l'ADN HPV 16. Tous les patients ont bénéficié d'une TEP initiale. Sur ces images l'intensité de fixation a été caractérisée par le  $SUV_{max}$  et le  $SUV_{moyen}$  de la lésion tumorale. L'analyse de texture a été utilisée pour caractériser l'hétérogénéité : à l'échelle locale avec des paramètres tels que l'entropie, la dissemblance et la corrélation, à l'échelle régionale avec la variabilité de la taille des zones homogènes (ZP) et la variabilité de l'intensité (HIE) et à l'échelle globale avec la mesure de l'aire sous la courbe de l'histogramme d'intensité cumulé ( $CIH_{AUC}$ ). La forme des lésions tumorales initiales a également été considérée et caractérisée par la sphéricité et l'irrégularité.

**Résultats :** 50 patients ont été inclus entre 2012 et 2016 dans les CHU de Poitiers et de Brest. Dix patients avaient un statut HPV +, sans que nous ne trouvions de lien significatif entre la survie et le statut HPV. La médiane de survie de la population était de 28 mois, la survie à 6 mois de 82%, à 1 an de 69%, à 2 ans de 53% et à 3 ans de 41%. La médiane de survie sans récurrence était de 14 mois, la survie sans récurrence à 6 mois était de 86%, à 1 an de 71% et à 2 ans de 29%. En fonction du statut P16 seule la corrélation caractérisant l'hétérogénéité locale ( $p = 0,012$ ) était significativement plus marquée chez les patients P16 négatifs. Parmi les paramètres cliniques, les facteurs pronostiques péjoratifs étaient l'âge supérieur à 65 ans ( $p=0,034$ ), l'intoxication éthylique chronique ( $p = 0,044$ ), le stade OMS élevé ( $p = 0,009$ ), la réponse au traitement partielle ou la progression à 4 mois ( $p < 0,0001$ ) et l'impossibilité de faire le traitement complet ( $p = 0,02$ ). Parmi les paramètres de la TEP, les facteurs pronostiques péjoratifs étaient un  $SUV_{moyen}$  élevé ( $p < 0,0001$ ), l'augmentation du Total Lesion Glycolysis (TLG) ( $p = 0,003$ ), la dissemblance élevée ( $p = 0,08$ ), la diminution de la variabilité de taille des zones homogènes (ZP) ( $p = 0,01$ ), la diminution de la variabilité de l'intensité (HIE) ( $p = 0,032$ ), le volume métabolique tumoral élevé ( $p = 0,026$ ), la faible irrégularité ( $p = 0,028$ ), la diminution de la sphéricité ( $p = 0,006$ ) et la variabilité taille/zone élevée ( $p = 0,02$ ).

**Conclusion :** Dans notre étude nous n'avons pas mis en évidence de différence de survie en fonction du statut HPV chez les patients ayant un cancer oropharyngé localement avancé, probablement en raison d'un effectif limité. Par contre de nombreux paramètres cliniques et de paramètres dérivés de la TEP notamment des paramètres d'intensité de fixation, d'hétérogénéité, de volume et de forme de la tumeur semblent être des facteurs pronostiques indépendants. Des études complémentaires plus larges seront maintenant nécessaires pour déterminer comment prendre en compte au mieux ces paramètres pour adapter le traitement et éventuellement intensifier la radiothérapie sur certaines tumeurs.