

ANNEE 2022

N°

TITRE DE LA THESE

Exclusive radio±chemotherapy *versus* upfront surgery in the treatment of HPV-related localized or locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma (RT-SHAdOC): a tricentric study of efficacy, tolerance and quality of life

Radio±chimiothérapie exclusive *versus* chirurgie première dans le cadre du traitement des carcinomes épidermoïdes HPV-induits localisés ou localement avancés de l'oropharynx : étude tricentrique d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 3 octobre 2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Jérémy BAUDE

Né le 6 décembre 1994

A Beaune

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toute contrefaçon, tout plagiat ou toute reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2022

N°

TITRE DE LA THESE

Exclusive radio±chemotherapy *versus* upfront surgery in the treatment of HPV-related localized or locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinomas (RT-SHAdOC): a tricentric study of efficacy, tolerance and quality of life

Radio±chimiothérapie exclusive *versus* chirurgie première dans le cadre du traitement des carcinomes épidermoïdes HPV-induits localisés ou localement avancés de l'oropharynx : étude tricentrique d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 3 octobre 2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Jérémy BAUDE

Né le 6 décembre 1994

A Beaune

Année Universitaire 2022-2023
au 1^{er} **Septembre 2022**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Moncef	BERHOUMA	Neurochirurgie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique

M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-François	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
			(Retraite au 1 ^{er} Novembre 2022)
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoît	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Gilles	TRUC	Oncologie-Radiothérapie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
			(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2021 au 31/10/2024)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2022 au 31/12/2025)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Julie	BARBERET	Biologie et médecine du développement et de la reproduction- gynécologie médicale
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
(Disponibilité)			
M.	Guillaume	BELTRAMO	Pneumologie
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	David	GUILLIER	Anatomie, chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
(Disponibilité pour convenances personnelles)			
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Ludwig Serge	AHO GLELE	Hygiène hospitalière
M.	Victorin	AHOSSI	Odontologie
M.	Jacques	BEURAIN	Neurochirurgie
M.	Jean-Michel	PINOIT	Pédopsychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale

M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale
Mme	Ludivine	ROSSIN	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	---------------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles TRUC

Membres :

Monsieur le Professeur Sylvain LADOIRE

Monsieur le Docteur Cédric CHEVALIER, directeur de thèse

Madame le Docteur Caroline GUIGOU

Monsieur le Docteur David THIBOUW

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

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

REMERCIEMENTS

Un grand merci à Monsieur le Professeur Gilles Truc pour me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Gilles, merci pour ta disponibilité, ta grande pédagogie, ton empathie et ta profonde gentillesse. Tes qualités à la fois humaines et professionnelles font de toi un modèle pour tout jeune radiothérapeute.

Tous mes remerciements au Docteur Cédric Chevalier pour avoir accepté de diriger pour la toute première fois un travail de thèse. Cédric, merci pour ton aide précieuse et ton soutien sans faille. Merci de m'avoir transmis ta rigueur, ton goût pour l'ORL, ton maniement du nasofibroscope, ainsi que pour tous ces moments de rire au fil des années.

Un grand merci à Monsieur le Professeur Sylvain Ladoire pour me faire l'honneur de juger ce travail. Des cours d'histologie dispensés à la faculté à mon passage en hôpital de jour en passant par mon premier travail académique sous votre direction, j'ai toujours apprécié votre écoute bienveillante ainsi que vos remarques pertinentes. Vous êtes l'une des raisons pour lesquelles j'ai choisi la voie de l'oncologie.

Merci au Docteur Caroline Guigou pour avoir participé à ce travail et pour avoir accepté de faire partie de ce jury. J'espère que ce travail reflètera la collaboration en bonne intelligence dont font preuve ORL du CHU et radiothérapeutes du CGFL, et ce, dans l'intérêt du patient.

Merci au Docteur David Thibouw pour avoir accepté de participer à ce jury. David, merci de m'avoir transmis une partie de ton savoir médical avec humour mais aussi professionnalisme, que ce soit à Dijon ou à Besançon. Je serai honoré de continuer à travailler à tes côtés.

Merci à Blanche, Hannah, Sarah et Chris pour leurs relectures attentives. Merci aux patients qui ont contribué à ce travail.

Merci à l'unité de méthodologie et de biostatistiques du CGFL, et plus particulièrement au Docteur Aurélie Bertaut pour sa réactivité.

Merci à l'ensemble du service de radiothérapie du CGFL, et plus particulièrement aux Docteurs Karine Peignaux, Magali Quivrin, Magali Rouffiac, Noémie Vulquin, Caroline Amoyal, Etienne Martin et Victor Oudin pour leur encadrement de grande qualité, leur compagnonnage et pour m'avoir donné l'envie de faire de la radiothérapie ma spécialité. Merci également à Sophie et Catherine pour leur profonde bienveillance et leurs qualités humaines et professionnelles.

Merci au département de radiothérapie de l'Institut Curie à Paris et Orsay.

Merci à Monsieur le Professeur Gilles Créhange pour m'avoir accueilli au sein de son service, pour nos discussions de consultation, pour ses réflexions toujours passionnantes. Avoir appris à vos côtés restera une chance et une fierté. Gilles, je vous adresse mon profond respect.

Un grand merci à Madame le Professeur Youlia Kirova pour sa disponibilité et pour la transmission de sa passion de la sénologie et de l'hématologie. Collaborer avec vous est un immense honneur.

Merci aux Docteurs Solène Bringer, Manon Kissel, Judith Porte, Rémi Dendale, Valentin Calugaru mais aussi aux incroyables Docteurs Radouane El Ayachi et Lucien Lahmi pour avoir activement participé à ma formation.

Merci à l'ensemble du site d'Auxerre de l'ICB et surtout au Docteur Nicolas Lescut pour sa transmission et pour avoir contribué à me faire grandir. Merci également aux Docteurs Charles Teyssier et Matthieu Caubet pour m'avoir aidé à bâtir une réflexion scientifique que j'espère solide. Merci au Docteur Édouard Lagneau pour ses réflexions pertinentes. Merci à Bruno, Aurélien, Damien et Jean-Yves pour les rudiments de la dosimétrie et de la physique médicale, pour l'apprentissage (forcé ?) du heavy metal, pour ces discussions tardives sur les concepts physiques, le temps, l'univers. Merci à Stéphanie, Élise et Amélie pour leur efficacité et leur bonne humeur communicative.

Tous mes remerciements aux services qui m'ont accueilli tout au long de mon internat :

Au service de radiologie du CGFL, aux Docteurs Nathalie Mejean, France Guy, Carole Poncelet, Olivier Varbedian et Maxime Labarre.

A l'équipe de recherche en radiothérapie pré-clinique du CGFL, au Docteur Céline Mirjolet pour m'avoir transmis le goût de la recherche et pour me faire le plaisir de m'encadrer à nouveau lors

de cette année de M2R. A Véronique et Lisa pour m'avoir tant appris au laboratoire et pour cette joie de vivre communicative. Je suis heureux de pouvoir à nouveau travailler avec vous.

A l'hôpital de jour du CGFL, au Docteur Leila Bengrine pour sa profonde empathie et son soutien, au Docteur Siavoshe Ayati devenu un ami, aux Docteurs Laure Favier, Isabelle Desmoulins, Aurélie Lagrange, Jean-David Fumet et Courèche-Guillaume Kaderbhaï, pour leur aide précieuse. A l'ensemble de l'équipe soignante pour avoir rendu ce semestre agréable.

Au service de radiothérapie du CHRU de Besançon, aux Docteurs Laetitia Lestrade et Bernardino De Bari.

Au service d'oncologie du centre hospitalier de Montceau-les-Mines, au Docteur Patricia Gabez dont la sagesse et les qualités humaines forcent l'admiration. A l'ensemble de l'équipe soignante pour sa bienveillance et ces quantités de bons moments.

A mes co-internes rencontrés au fil des stages :

A Blanche, mon coup de cœur indétrônable devenue une véritable amie.

A Sarah, ma complice, si précieuse à mes yeux.

A Julie qui m'a tant appris, tant sur l'oncologie que sur la bière ! A ces innombrables heures de relecture d'examens biologiques.

A Mégane, Tim, Andrea, Gabriel, Adrien et Laure à qui je dois les moments les plus heureux de mon internat. Pour le tarot, les soirées, les courses de fenwick.... A Albert, *medicus et herbarius*.

A Alexandre, ce « cher ami » qui me fait tant rire.

A mes co-internes de radiothérapie Flore, Sébastien, Elodie et Azzat, devenus de vrais docteurs.

A Médéric, Agathe, Clémence et Fabien, compagnons d'infortune du premier confinement.

A Pierre et Deborah.

Au trio d'experts en radiologie : Victor pour notre apprentissage de la tournure sur bois, Mika que j'ai vu éclore et s'épanouir dans l'argentologie et Théo pour la découverte de la F1. Je vous dis « Coucou ! ».

Aux parisiens du centre expert : Guillaume, mon partenaire de café, aussi doué que cultivé, Clémence, ma petite favorite (hormis lors des siestes...), Victoire, ma jeune padawan, Mathilde qui sera une excellente radiothérapeute malgré ce qu'elle peut en dire, Victor, mon syndicaliste-réanimateur favori et Jean, mon collaborateur en galéjades.

A mes co-internes de promotion Hélène, Lorraine et Henri.

A Audrey, Clémence et Sylvie, mes partenaires de crimes d'HJ.

A mes amis d'externat avec lesquels j'ai fait mes premiers pas en médecine :

A Hugo pour ces fous rires interminables à propos de ces petits bâtonnets de pomme de terre, pour nos conversations cinéma et séries, pour être encore là après toutes ces années.

A Kevin, mon premier co-stagiaire inoubliable, notamment pour ces heures passées à compter, congeler, décongeler des spermatozoïdes, à parler morula et blastula, à faire des ICSI.

A Marion pour avoir été là dans les temps de doute, pour ces moments incroyables passés à Hanoi et ailleurs.

A Bastien et Julien pour les soirées bar, pour la pêche miraculeuse et les bons moments en terre bretonne.

A Victor pour toujours te soucier des autres, pour ton intelligence qui me fait me sentir tout petit.

A ceux rencontrés ici et là, au fil des années, et que je suis heureux de compter parmi mes amis, en particulier Thomas F, Alisée, Aurélie et Quentin.

A Marie-Claude, Sylvie et Bernard, qui occupent une place si particulière à mes yeux.

A mes amis rencontrés au collège et au lycée, en particulier :

A Valentin, mon binôme, pour nos fous rires en histoire, en physique, en mathématiques... Pour nos parties d'échec et de billard.

A Romain, pour toutes nos soirées, pour les souvenirs indélébiles du théâtre.

A ceux qui sont devenus au fil des années plus que des amis, et qui constituent désormais une véritable famille à mes yeux :

A Clément, qui est là au quotidien, pour nos conversations si variées, pour accepter de me suivre dans toutes mes lubies (dernièrement : merci d'avoir feint de t'intéresser au Moyen-Âge par pure amitié !).

A Victor, petit prince de l'île d'Yeu, membre émérite de l'AFBFCB et belge fier.

A Charlotte M, de nos premiers moments ensemble (en la qualité de délégué de classe) à nos thèses respectives cette année : quel chemin parcouru !

A Floriane sur qui je peux toujours compter, pour nos sorties parisiennes et dorénavant suisses.

A Alexia, que je suis si heureux de retrouver entre 2 escapades à l'autre bout du monde, pour tes découvertes littéraires, pour nos conversations sur le futur, sur le sens de nos vies que je ne peux avoir qu'avec toi.

A Charlotte D, intarissable sur les polymères, avec qui tout est toujours comme avant, pour notre amour partagé du savoir et de la culture.

A Victoria, à la formidable maman que tu es, pour nos fous rires, ta bienveillance et tous ces moments passés ensemble.

A Maxime, mon Joe, pour nos aventures anglaises et bourguignonnes, pour la découverte du Trou du Duc et de tant de mots nouveaux !

A Diane, l'instigatrice des feux de camps à qui je pense souvent malgré la distance.

A Juliette, à la maman incroyable que tu es sur le point de devenir au moment où j'écris ces mots. Merci pour ta joie de vivre et pour le saucisson !

A Pierrick, ma rencontre de ces dernières années.

A Ben, pour la « cucina italiana di mamma », et plus récemment pour ces « dates » parisiens !

A Francis avec qui c'est si simple de passer de bons moments.

A Alban, qui me donne envie d'entreprendre l'aventure...

A ma famille pour avoir été là aux moments importants de ma vie. Merci en particulier à Mélanie, Laetitia, Benjamin, Clara, Matéo, Louis, Lina, Léo, Didier, Théo, Bernadette, Régine, Josiane, Annie, Gérard, Mary, Bacha, Fabienne, Christophe, Jeannine, Mary, Beryl, Roger et Keith.

A mon extraordinaire grand-mère Madeleine que j'aime tant, à mes grands-parents Gilberte, Ginette, Paul, Hubert et Jean Paul que j'aurais aimé avoir auprès de moi.

A Sarah et Chris, pour votre bienveillance et votre soutien. M'avoir accueilli au sein de votre famille est le plus beau cadeau que vous ayez pu me faire.

A Oli et Daniel pour vous laisser si facilement battre au 421, au Yams ou aux échecs.

A mon frère Evan, au jeune homme que tu es devenu et dont je suis si fier.

A mon père Thierry et à Valérie. Merci infiniment de croire en moi, de me soutenir depuis toutes ces années et d'être toujours présents.

A ma mère Isabelle et à Éric. Les mots ne sont pas assez forts pour exprimer ma profonde gratitude. Merci pour la transmission de vos valeurs, pour votre soutien et votre amour.

C'est grâce à votre éducation que je suis devenu l'homme heureux et libre que je suis. Vous avoir à mes côtés est inestimable. J'espère vous rendre fier.

Enfin, à toi, Hannah, à qui cette thèse est dédiée. Merci d'être toujours auprès de moi, d'avoir été ce soutien inébranlable tout au long des années, d'avoir su m'encourager et me redonner confiance dans les moments de doute. Merci de me donner cette chance incroyable que j'ai de partager ta vie.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	15
LISTE DES ABREVIATIONS.....	16
INTRODUCTION EN FRANÇAIS	18
INTRODUCTION.....	20
MATERIAL AND METHODS.....	21
Patients.....	21
Determination of HPV status	21
Resectability.....	21
Data extraction.....	22
Treatments	22
Data collection	22
Efficacy criteria.....	22
Tolerance and toxicity assessment.....	22
Quality of life assessment.....	22
Statistical analysis.....	23
RESULTS.....	24
Patients.....	24
Treatments	24
Efficacy outcomes	24
All stages.....	24
Early stages (I-II).....	25
Advanced stage (III).....	25
Patterns of relapse	25
Tolerance and clinician reported toxicities	25
Treatments tolerance and discontinuation.....	25
Acute toxicities	26
Late toxicities.....	26
Nutritional support.....	26
Patient-reported quality of life	27
DISCUSSION	28
CONCLUSION.....	32
REFERENCES.....	34
ANNEXES.....	38

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1. Flow diagram outlining exclusion criteria	38
Figure 2. Kaplan-Meier estimates of PFS, OS, DSS, LRFS and MFS – All stages.....	41
Figure 3. Kaplan-Meier estimates of PFS, OS, DSS, LRFS and MFS – Early stages (I-II)	48
Figure 4. Kaplan-Meier estimates of PFS, OS, DSS, LRFS and MFS – Advanced stage (II)	51
Figure 5. Flow diagram outlining patterns of relapse in both groups.....	54
Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients.....	39
Table 2. Oncological outcomes at 2, 3 and 5 years.....	46
Table 3. Predictive factors for PFS	47
Table 4. Physician-reported toxicities at the end of treatments.....	55
Table 5. Physician-reported toxicities at 6 months	57
Table 6. Physician-reported toxicities at 24 months	59
Table 7. Patient-reported quality of life – EORTC QLQ-C30 instrument.....	61
Table 8. Patient-reported quality of life – EORTC QLQ-H&N35 instrument.....	63

LISTE DES ABREVIATIONS

3D RT : 3 dimensional radiotherapy
AJCC : American Joint Committee on Cancer
CEOP : carcinome épidermoïde oropharyngé
CEOP-HPV⁻ : carcinome oropharyngé non HPV-induit
CEOP-HPV⁺ : carcinome oropharyngé HPV-induit
CT : chimiothérapie / chemotherapy
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGC : degradation of the general condition
DSS : disease specific survival
EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer
eRCT : exclusive radiochemotherapy
eRT : exclusive radiotherapy
eRT±CT : exclusive radiotherapy ± chemotherapy
ESMO : European Society of Medical Oncology
GETTEC : Groupe d'Étude des Tumeurs de la Tête et du Cou
HPV : human papillomavirus
HPV-OPSCC : HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma
IARC : International Agency for Research on Cancer
ICD : International Classification of Diseases
IHC : immunohistochemistry
IMRT : intensity-modulated radiation therapy
IT : immunotherapy
LRFS : local recurrence-free survival
MADI : MD Anderson Dysphagia Inventory
mCCI : modified Charlson Comorbidities Index
MFS : metastasis-free survival
MTB : multidisciplinary tumor board
N/A : not applicable
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NS : not significant
OPSCC : oropharyngeal squamous cell carcinoma

OS : overall survival

PFS : progression-free survival

Q1, Q3 : quartile 1, quartile 3

QoL : quality of life

RCT : radiochimiothérapie / radiochemotherapy

RFS : relapse-free survival

RT : radiothérapie / radiotherapy

RTe : radiothérapie exclusive

SABR : stereotactic ablative body radiotherapy

SD : standard deviation

TORS : transoral robotic surgery

uS : upfront surgery

WHO : World Health Organization

INTRODUCTION EN FRANÇAIS

L'incidence des carcinomes épidermoïdes oropharyngés (CEOP) a considérablement augmenté au cours des vingt dernières années et devrait continuer à s'accroître¹. Entre 2020 et 2040, les projections de l'agence internationale pour la recherche sur le cancer estiment une progression de l'incidence des CEOP de 8 % en Europe et de 15 % en Amérique du Nord². Principalement dus à la consommation d'alcool et de tabac au cours des dernières décennies, les CEOP sont désormais en grande partie attribuables au papillomavirus humain (human papillomavirus, HPV)³ : 30 à 70 % des CEOP sont désormais liés au HPV en Europe et en Amérique du Nord⁴.

Les CEOP HPV-induits (CEOP-HPV⁺) diffèrent des CEOP non HPV-induits (CEOP-HPV⁻) tant sur les plans moléculaire et histologique qu'épidémiologique¹. Il a d'ailleurs été démontré que l'infection au HPV constitue un facteur pronostique positif, et ce, indépendamment du traitement choisi^{5,6}.

A ce jour, aucun traitement n'a démontré sa supériorité dans la prise en charge des CEOP localisés et localement avancés. En effet, quel que soit le statut HPV, la prise en charge repose soit sur la chirurgie suivie ou non de traitements adjuvants – dont la radiothérapie (RT) et la chimiothérapie (CT) –, soit sur la radiothérapie exclusive (RTe) ou la radio-chimiothérapie. (RCT)^{7,8}.

Le seul essai comparant ces deux stratégies a dû être arrêté en raison d'un défaut de recrutement⁹, n'incluant que 42 patients atteints de CEOP. Ainsi, les quelques données disponibles sur les deux options thérapeutiques pour les CEOP-HPV⁺ sont issues d'études monocentriques^{10,11} ou de la base de données américaine du cancer ne rapportant que la survie globale¹².

Récemment, une étude rétrospective française a permis de mettre en évidence une meilleure survie sans récurrence chez les patients traités par chirurgie pour un CEOP-HPV⁺ localisé ou localement avancé par rapport à ceux traités par RTe ou RCT. Toutefois, aucune différence significative en termes de survie globale n'a été démontrée¹³.

Par ailleurs, les patients atteints de CEOP-HPV⁺ étant plus jeunes, en meilleure santé et vivant plus longtemps que ceux présentant un CEOP-HPV⁻, l'impact des traitements sur la qualité de vie représente désormais un enjeu primordial¹⁴. Cependant, les études sus-citées se sont essentiellement intéressées à l'efficacité des stratégies thérapeutiques¹⁰⁻¹³ et les données de tolérance restent rares. La seule étude prospective sur le sujet à notre connaissance, l'essai ORATOR, a montré une meilleure qualité de vie liée à la déglutition à 1 an après la radiothérapie avec modulation d'intensité par rapport à la chirurgie robotique transorale chez des patients atteints de CEOP de stade I- II¹⁵.

Par conséquent, l'objectif de ce travail multicentrique était de comparer la chirurgie initiale et la radiothérapie exclusive ou associée à la chimiothérapie dans la prise en charge des CEOP-HPV⁺ localisés et localement avancés (stade I-III), non seulement en termes d'efficacité mais aussi de toxicité et de qualité de vie.

EXCLUSIVE RADIO±CHEMOTHERAPY *VERSUS* UPFRONT SURGERY IN THE TREATMENT OF HPV-RELATED LOCALIZED OR LOCALLY ADVANCED OROPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (RT-SHADO): A TRICENTRIC STUDY OF EFFICACY, TOLERANCE AND QUALITY OF LIFE

J. BAUDE¹, A. BERTAUT², C. GUIGOU³, D. THIBOUW^{1,4}, N. VULQUIN^{1,4}, M. FOLIA³, C. DUVILLARD³, S. LADOIRE⁵, G. TRUC^{1,4} and C. CHEVALIER^{1,4}

Affiliations :

1. Department of Radiotherapy, Georges-François Leclerc Cancer Center, Dijon, France
2. Department of Biostatistics and Data Management, Georges-François Leclerc Cancer Center, Dijon, France
3. Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, François Mitterrand University Hospital
4. Department of Radiotherapy, Jean Minjoz University Hospital, Besançon, France
5. Department of Medical Oncology, Georges-François Leclerc Cancer Center, Dijon, France

INTRODUCTION

Incidence of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) has substantially increased over the past twenty years and is likely to continue to rise¹. Between 2020 and 2040, projections of the International Agency for Research on Cancer (IARC) estimate an incidence progression of 8% in Europe and up to 15% in Northern America². Mainly due to alcohol consumption and smoking in the past decades, it is now well established that a growing share of OPSCCs is attributable to human papillomavirus (HPV) infection³: 30-70% of OPSCCs are now HPV-related in Europe and North America⁴.

HPV-related OPSCC (HPV-OPSCC) differs from non-HPV-related OPSCC (non-HPV-OPSCC) as they each present different molecular, histological and epidemiological characteristics¹. It has also been demonstrated that HPV infection is an independent prognosis factor regardless of the chosen treatment^{5,6}.

To date, no treatment has shown its superiority over another in localized and locally advanced OPSCCs. Hence, irrespective of the HPV status, their management is based on either upfront surgery (uS), followed or not by adjuvant therapies – including radiation therapy (RT) and chemotherapy (CT) – or exclusive radiotherapy (eRT) or radio-chemotherapy (eRCT)^{7,8}.

The only trial comparing these two strategies had to be discontinued because it failed to reach the accrual goal⁹ and included only 42 patients with OPSCCs. Available data on the two options for treatment of HPV-OPSCC are from monocentric studies^{10,11} or the American National Cancer Database¹². Recently though, a French retrospective study found no difference in overall survival (OS) but a better relapse-free survival (RFS) in the surgical group after multivariate and matching propensity-score analyses¹³.

Furthermore, since patients with HPV-OPSCC are younger, healthier and live longer, the impact of treatments on quality of life is paramount¹⁴. However, the aforementioned studies did not focus on tolerance¹⁰⁻¹³ and data remain sparse. The only prospective study to our knowledge, the ORATOR trial, showed better swallowing-related quality of life at 1 year after intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to transoral robotic surgery (TORS) in a small sample of patients with stage I-II OPSCC¹⁵.

The purpose of this multicentric work was to compare, in localized and locally advanced HPV-OPSCCs, surgical and non-surgical strategies in terms of efficacy but also toxicity and quality of life.

MATERIAL AND METHODS

Patients

This retrospective study was conducted in three French tertiary referral centers in the management of OPSCCs: the Georges-François Leclerc Cancer Center (Dijon), the François Mitterrand University hospital (Dijon) and the Jean Minjoz University hospital (Besançon).

It included adult patients treated with a curative intent for a stage I-III (T1-4 N0-3 M0) operable and resectable HPV-OPSCC between 2010 and 2021.

Were excluded from this analysis, patients:

- with a past medical history of cancer of any kind and/or of radiation therapy in the head and neck region;
- who were more than 75 years old at the onset of treatment;
- with an unresectable or stage IV disease or neck metastases of unknown primary origin;
- who were considered as not fit for surgery;
- who presented with a non-HPV-OPSCC.

The stage of the disease was determined according to the TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th version for HPV-related OPSCCs¹⁶. For patients whose staging was initially done with the 7th version, a new staging according to the 8th version was retrospectively performed.

Comorbidities were evaluated through the modified Charlson Comorbidities Index (mCCI).

Determination of HPV status

HPV evaluation could be carried out using immunohistochemistry (IHC) staining for p16 or by performing an HPV-specific testing (DNA, RNA or in situ hybridization)⁷. The carcinoma was considered as HPV-related if at least one of the aforementioned tests was positive.

Resectability

Resectability was evaluated by the multidisciplinary tumor board (MTB). If no clear mention of it was found in the medical file of a patient who met the other inclusion criteria, resectability was retrospectively evaluated by a trained head and neck surgeon.

Data extraction

Data were extracted from the medical information department of each facility using the international classification of diseases (ICD). A complete medical record search was performed for each included patient, looking for demographic and clinical information.

We identified 898 patients treated for an OPSCC. Most of them (n=815) were excluded after a medical file search because they met exclusion criteria, leaving 83 patients for analysis (**figure 1**).

Treatments

Patients were treated according to the international guidelines^{7,8}. The therapeutic strategy was discussed by the MTB and with the patients.

For this study, patients were divided into two groups: those who underwent a carcinological surgery followed by adjuvant RT or RCT if needed (uS group), and those who received exclusive RT or RCT (eRT±CT group).

Data collection

Efficacy criteria

We evaluated treatments efficacy through progression-free survival (PFS), overall survival (OS), disease specific survival (DSS), local recurrence-free survival (LRFS) and metastasis-free survival (MFS). PFS was defined as the time from treatment to disease recurrence, progression or death of any cause. OS represented the time from treatment to death of any cause. DSS accounted for the time from treatment to death from OPSCC. LRFS and MFS were defined respectively as time from treatment to local recurrence and metastatic relapse.

We also reported the patterns of relapse.

Tolerance and toxicity assessment

Toxicity was evaluated by physicians during follow-up according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Acute toxicity was defined as toxicity that occurred within 6 months after treatments whereas late toxicity was assessed at 1 and 2 years.

Data concerning the hospital admissions of patients during treatment, the use of opioids in the management of pain and the need of a feeding tube were also collected.

Quality of life assessment

Quality of life (QoL) was prospectively assessed. We used the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30¹⁷ and QLQ-H&N35¹⁸ instruments.

The EORTC QLQ-C30 contains five functional scales (physical, role, cognitive, emotional, and social functioning), a global QoL scale, three symptom scales (fatigue, nausea and vomiting, and pain), and six single items (appetite loss, diarrhea, dyspnea, constipation, insomnia and financial impact). The questionnaire uses a four-point response format (“not at all,” “a little,” “quite a bit,” and “very much”), with the exception of the global QoL scale, which has a seven-point response format. The EORTC QLQ-H&N35 is divided into six scales (pain, swallowing, nutrition, speech, social function, body image, and sexuality), and uses the same four-point response scale as the QLQ-C30.

A high score for a functional scale represents a high level of functioning, a high score for the global health status represents a high QoL, but a high score for a symptom item represents a high level of symptomatology.

These questionnaires were sent by mail in March 2022 to each living patient who was included in the retrospective analysis. Those who did not reply received the questionnaires again in May 2022.

Statistical analysis

Descriptive analyses and QoL scores were performed using means with standard deviation for quantitative variables and percentages for qualitative variables. Comparison between the groups (uS *versus* eRT±CT) was performed using Student T-test, Wilcoxon-Mann-Whitney, CHI² or Fisher tests as appropriate.

Survival rates and median were determined using the Kaplan-Meier method. Survival curves were compared with the Log-Rank test. Median follow-up was determined using the reverse Kaplan-Meier method.

Tests were 2-sided. P values less than 5% were considered as significant. Analyses were performed using the SAS 9.4 software.

This study has been approved by the patient protection commission of Ile de France VII on January 12, 2022.

RESULTS

Patients

The main characteristics of patients are reported in **table 1**.

Between 2010 and 2021, 83 patients, 64 (77.1%) male and 19 (22.9%) female patients were included in this study. The mean age at diagnosis was 60.6 ± 9.6 years. The most frequent localizations were palatine tonsil or glosso-tonsillar sulcus (61.4%), and the base of tongue (28.9%).

Notably, patients significantly differ between the treatment groups in terms of Performance Status ($p=0.021$) and overall tumor stage ($p=0.0024$).

The evaluation of HPV status was carried out using IHC staining for p16 in 70 (84.3%) patients, HPV-DNA testing in 5 (6.1%) patients, and both methods in 8 (9.6%) patients.

Treatments

Twenty-one (25.3%) patients received uS whereas 62 (74.7%) were treated with eRT \pm CT.

In the uS group, 10 (47.6%) had a histologically complete resection (R0), 11 (53.2%) had a R1 resection and none had a R2 resection. Lymphatic emboli and perineural neoplastic invasion were found in 6 (29%) and 7 (33%) patients respectively. Sixteen (76%) underwent lymphadenectomy. Among them, 4 were pN0, 10 were pN1, 2 were pN2 and 5 had at least one adenopathy with capsular rupture features. All received adjuvant treatments following surgery: 15 (71.4%) had RCT and 6 (28.6%) received RT alone.

In the non-surgical group, 54 (87.1%) patients received CT in addition to RT and 8 (12.9%) received eRT.

In both groups, all patients received intensity-modulated radiation therapy, either volumetric-modulated arc therapy (89.2%) or static step-and-shoot IMRT (10.8%).

When given, CT was mostly concurrent to RT (95.5%) and Cisplatin was the most commonly used drug (85.6%) followed by Carboplatin plus 5-fluorouracil (8.7%).

Efficacy outcomes

All stages

The median follow-up in the cohort was 37.0 months. PFS, OS, DSS, LRFS and MFS are presented as Kaplan-Meier curves in **figure 2** and as survival rates in **table 2**.

PFS did not significantly differ between the treatment groups ($p=0.662$). PFS at 2 and 3 years were 80% and 67% in the uS group and 83% and 81% in the eRT±CT group. Predictive factors for PFS are available in **table 3**. Alcohol consumption (HR=3.07, $p=0.026$, 95%CI [1.139;8.272]) and stage III disease (*versus* stage I-II, HR=5.563, $p=0.0010$, 95%CI [1.996;15.506]) were significantly associated with a worsening PFS contrary to tobacco consumption, Charlson index, age and treatment strategy.

Likewise, OS did not significantly differ either between the surgical and non-surgical groups ($p=0.295$): 2 and 3 year-OS were 86% and 69% in the uS group and 95% and 86% in the eRT±CT group.

We did not find any significant difference in terms of DSS, LRFS and MFS either depending on the treatment groups.

Early stages (I-II)

No significant difference was found in PFS, OS, DSS, LRFS and MFS. Data are presented in **table 2** and **figure 3**.

Advanced stage (III)

No significant difference was found in PFS, OS, DSS, LRFS and MFS. Data are shown in **table 2** and **figure 4**.

Patterns of relapse

During the follow-up period, 16 (19%) patients presented a relapse. Patterns of relapse are presented in **figure 5**.

In patients with a local or locoregional recurrence in the eRT±CT group, 2 underwent salvage surgery and 1 was re-irradiated. The only patient who developed a locoregional failure after uS underwent re-irradiation.

In patients with a metastatic relapse, 2 presented an oligometastatic pulmonary progression treated by stereotactic ablative radiotherapy (SABR), 9 had chemotherapy and 1 received supportive care.

Tolerance and clinician reported toxicities

Treatments tolerance and discontinuation

There was no treatment-related death in either group. One patient presented post-operative bleeding requiring a surgical revision.

In both groups, every patient received full dose RT as planned.

Among those with an indication of CT, 37 (54%) received the treatment as planned, 32 (46%) prematurely discontinued it. Causes for discontinuation were chemotherapy-related toxicity (88.4%), sepsis (7.8%) and patient's refusal to continue CT (3.8%). We did not find any significant difference in CT discontinuation between the groups (uS group: 8 (53%); eRT±CT group: 29 (54%), p=1).

Data about analgesic use were available for 74 patients. During treatment, 35 (47.3%) patients needed level III analgesics: 9 (50.0%) in the uS group, 26 (46.4%) in the eRT±CT group (p=0.616).

Seventeen patients were hospitalized during treatment, 6 (28.6%) in the uS group and 11 (17.7%) in the non-surgical group (p=0.332). The main reasons were deterioration of the general condition (DGC; 41.1%) and treatment-related side-effects (35.2%).

Acute toxicities

At the end of treatments, 52 (63.4%) patients presented at least one grade III side effect: 15 (75%) after uS and 37 (59.7%) in the eRT±CT group. Main grade III symptoms were dysphagia (47 (57.3%)) and oral mucositis (12 (14.6%)). Notably, patients presented significantly more oral mucositis in the surgical group, with 17 (85.0%) who presented a grade II-III oral mucositis *versus* 33 (53.2%) in the non-surgical group (p= 0.0097). There was no significant difference between the treatment groups concerning other symptoms and all-type toxicity. Data are reported in **table 4**.

At 6 months, one patient still reported a grade III pain after uS and adjuvant RCT. No patient in the non-surgical group had any grade III toxicity. The main grade II symptom was xerostomia (7). No significant difference was found between the surgical and the non-surgical groups in terms of overall toxicity at 6 months (**table 5**), but dysphagia was more reported in the surgical group, although it did not meet statistical significance (grade I-II, 25% vs 14.5%, p=0.065).

Late toxicities

No grade III toxicity was reported by physicians at 1 and 2 years after treatments. At 2 years, 2 (22.2%) patients had grade II toxicity in the uS group, and 4 (8.7%) in the eRT±CT group. Grade II side-effects were xerostomia (4), dysphagia (1), and pain (1). No significant difference was found in late toxicity between each group. Data at 2 years are shown in **table 6**.

Nutritional support

At the end of treatments, a higher proportion of patients had a feeding tube in the uS group although this difference was not significant (14 (66.7%) vs 35 (56.4%), p=0.282). At one year, 1 patient in the surgical group and 4 patients in the eRT±CT group still needed a feeding tube.

Patient-reported quality of life

Forty-five patients answered both QoL questionnaires: 11 from the uS group and 34 in the non-surgical group. One patient who received eRCT sent back a completed EORTC QLQ-C30 but not the QLQ-H&N35. Data are presented in **tables 7 and 8**.

The median time between the end of treatments and the response to the questionnaires was 38.4 (Q1 25.67; Q3 56.2) months.

Fatigue (34.3 vs 21.0, $p=0.033$), appetite loss (33.3 vs 8.6, $p=0.0051$) and the need for nutritional supplements (36% vs 6%, $p=0.0247$) were found to be significantly greater in patients who underwent surgery. However, patients in the eRT±CT group reported more swallowing issues (80.1 vs 59.8, $p=0.0082$), sticky saliva (54.9 vs 30.3, $p=0.0456$), and mouth and teeth problems (80.4 vs 57.6, $p=0.0365$ and 79.4 vs 48.5, $p=0.0152$ respectively).

Role functioning was better in the eRT±CT group, close to statistical significance (91.4 vs 80.3, $p=0.0594$). Physical, cognitive, emotional and social functioning, pain, speech, social function, body image, and sexuality were not statistically different in either one or the other group.

Finally, the global health status from the QLQ-C30 instrument was better in the non-surgical group, although it did not reach statistical significance (77.6 vs 65.2, $p=0.0696$).

DISCUSSION

The purpose of this study was to assess the efficacy, the tolerance and the impact on quality of life of two therapeutic strategies in the treatment of localized and locally advanced HPV-OPSCCs: upfront surgery followed or not by adjuvant RT±CT and exclusive RT±CT.

Both study groups were quite homogeneous, but differed from each other as patients from the uS group had higher performance status and those from the eRT±CT group presented a higher tumor stage. However, the proportion of stage III OPSCC was the same in both groups. Tumors which developed within the palatin tonsils or the glosso-tonsillar sulcus were more likely to be treated surgically, even though this was not significant. These elements should be taken into account as they are likely to affect the efficacy outcomes of both treatment groups even if they did not seem to impact PFS in the predictive factors analysis.

We found no significant difference in PFS, OS, DSS, LRFS and MFS between uS and eRT±CT in the whole population, neither in early stages nor in more advanced diseases. Both strategies appeared to be effective in treatment of stage I-III HPV-OPSCC.

Our results seem consistent with the sparse data available in the literature. *Kelly & al.* found no difference in OS between a surgical approach and eRCT in a retrospective study of over 3.000 patients with stage I-II HPV-OPSCC¹². In more advanced tumors - stage III-IV according to the AJCC 7th version - *Kamran & al.* reported an OS benefit from surgery over RT-CT¹⁹. This retrospective study did not focus only on HPV-OPSCC though and clinical characteristics were not available for the 5.037 patients with an HPV-related tumor. Additionally, OS was not significantly different between the treatment groups in the multivariate analysis, suggesting that confounding factors might have explained the difference in OS in the univariate analysis. These results came from American data bases and although it allows us to obtain data on large populations, it only provides information on overall survival and data about other relevant oncological outcomes are missing.

Recently, the GETTEC (Groupe d'Étude des Tumeurs de la Tête Et du Cou) group conducted a study on 382 patients with HPV-OPSCC in 7 French centers¹³. There was no difference in OS at 5 years (respectively 89.2% and 84.2% in the surgical and non-surgical groups) but DSS and RFS were found to be improved in the surgical group in the multivariate analysis. To our knowledge, this constitutes the largest retrospective study using data from a medical records search. In our study, we found similar survival rates and patterns of relapse to those published by *Culié & al.* (19% of relapse in our study vs 20%)¹³. However, we did not show differences of any kind in terms of efficacy between our 2 groups. Although this might be caused by a low number of events and the presence of confounding factors, it could also be related to good outcomes in our eRT±CT group. Indeed, *Lacau St Guly & al.* found no difference either in RFS at 2 years after uS or eRT±CT in 92 patients with HPV-OPSCC²⁰.

A meta-analysis attempted to evaluate both strategies in treatment of OPSCC, irrespective of the HPV status²¹. Authors showed a significant heterogeneity between studies, and concluded that OS after surgical and non-surgical treatments was not significantly different. However, this meta-analysis mostly included unicentric single-modality studies with a low number of patients, highlighting the importance of data from well-conducted large retrospective and prospective studies.

Because patients with HPV-OPSCCs have better outcomes than those with non-HPV-related tumors^{5,22} survival is longer and treatment tolerance and quality of life became an increasing issue²³. Notably, all patients from our study received IMRT, as it was proved to reduce the incidence of xerostomia and improve saliva-related QoL compared to 3D RT^{24,25}.

In our study, overall acute and late toxicities did not significantly differ between the treatment groups. A higher proportion of patients needing a feeding tube was reported at the end of treatments in the uS group, although it did not meet statistical significance. Interestingly, only 5 patients still needed a feeding tube at 1 year. As malnutrition has been proved to be associated with a worsening survival^{26,27}, nutritional management and supportive care during RT course have become a substantial issue in our institutions. The systematic placement of gastrostomy tubes in patients considered as at risk of malnutrition before treatment and the nutritional care provided by nutritionists and dedicated advanced practice nurses have probably contributed to an improvement of our toxicity outcomes. Reassuringly, toxicity remained acceptable in both groups, as no grade IV-V side-effects were reported by physicians.

Our results about acute toxicities are contradictory to those from *Culié & al.*, as they described less grade III-IV toxicity in the surgical group¹³. Other data came from the phase II ORATOR study which compared in terms of quality of life transoral robotic surgery (TORS) with or without adjuvant treatments to eRT±CT in treatment of T1-2 N0-2 OPSCCs¹⁵. Interestingly, there was a trend for more grade III dysphagia in the surgery group (26% vs 18% NS), as in our study, even though the surgical technique was mini-invasive and only 74% of patients received adjuvant RT in the surgical group¹⁵.

Since it is well established that quality of life and toxicity assessment by physicians leads to lower incidence and severity of symptoms compared to patients' reports²⁸, we decided to prospectively collect patient-reported outcomes in addition to data retrospectively extracted from medical files. We used multi-item multi-domain EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 instruments as they are considered as reliable and valid measurement tools of quality of life, and are used in many international clinical trials²⁹⁻³².

We observed a trend for a better quality of life (77.6 vs 65.2, p=0.0696) and for a higher role functioning score (91.4 vs 80.3, p=0.0594) according to the global health status of the QLQ-C30 questionnaire after eRT±CT. Patients in the non-surgical group also reported more swallowing issues and sticky saliva whereas fatigue and appetite loss scores were higher in the uS group. These results are relevant since the global health status from the QLQ-C30 instrument as well as the scores related to the loss of appetite and fatigue are known to be predictive of OS in many cancer types³³⁻³⁶, including head and neck cancers³⁷.

OPSCC survivors face clinically important deteriorations in QoL mostly centered on xerostomia, dysphagia and chewing^{23,38}. It has been prospectively proven that patients with an HPV-positive tumor have their own course of QoL during and after treatment³⁹, but studies comparing surgical and non-surgical strategies are scarce in this particular population. Similarly, to our findings, *Yin & al.* showed a worse quality of life after surgery alone or upfront surgery followed by RT compared to eRT at 3 and 6 months after treatment⁴⁰. Unfortunately, no long-term data was available. In parallel, longitudinal swallowing QoL according to the MD Anderson Dysphagia Inventory (MADI) score was significantly better with RT in the ORATOR trial, contrary to our

results^{15,41}. However, this difference did not meet the predefined threshold of a clinically relevant change in QoL, and was not significant anymore at 2 and 3 years.

Our findings contribute to bringing new insights about the management of HPV-OPSCC in the era of therapeutic de-escalation. Indeed, many have been evaluating new treatment protocols in order to improve quality of life without jeopardizing oncological outcomes. In the phase II NRG HN002 trial, 60 Gy RT showed good outcomes compared to 60 Gy RT + Cisplatin, with no significant difference in terms of PFS at 2 years (87.6% vs 90.5% $p=0.23$)⁴². Reducing RT dose and avoiding CT could allow patients to benefit from a better quality of life with fewer acute and late toxicities. Replacing CT with immunotherapy (IT) could also be an option, as HPV-related carcinogenesis has been proved to be driven by the loss of immunologic control with chronic viral infection, favorable to the use of checkpoint inhibitors^{43,44}. In the JAVELIN phase III trial, the addition of Avelumab to radiochemotherapy did not improve PFS in multiple advanced head and neck cancers⁴⁵. In the HPV positive subgroup, no significant improvement of PFS was found neither⁴⁵. However, no data is yet available for IT as a substitute to CT in combination to RT. To this purpose, the NRG-HN005 phase III trial will compare RT 60 Gy + Cisplatin but also RT 60 Gy + Nivolumab to the standard of care (RT 70 Gy + Cisplatin), with co-primary endpoints of PFS and swallowing QoL⁴⁶.

Another way to achieve de-escalation is the use of mini-invasive surgery. As mentioned above, TORS was associated with a good QoL at 1 and 3 years and could represent a favorable option for T1-2 N0-1 tumors^{15,41}, since surgery brings an accurate pathological staging missing in non-surgical strategies. However, one must be careful, as the ORATOR 2 phase II trial comparing TORS - followed by 50-60 Gy RT or not according to pathological features - and 60 Gy RT plus weekly Cisplatin in T1-2 N0-2 tumors was prematurely discontinued because of excessive toxic effects in the surgical arm⁴⁷. Long-term outcomes are awaited with this surgical approach, but caution is needed outside expert centers.

Reducing the intensity of treatments after surgery is also an active field of research in HPV-related oropharyngeal cancer: the ongoing PATHOS trial will evaluate transoral surgery followed by different adjuvant strategies according to the pathological assessment of the recurrence risk in T1-3 N0-2b p16 positive OPSCC⁴⁸. Patients in the low risk group do not receive any additional treatment, those in the intermediate risk group are randomized to receive 50 Gy or 60 Gy, and those of the high-risk group either 60 Gy or 60 Gy plus Cisplatin. Lately, the phase II ECOG 3311 trial, which follows almost the same design, showed a non-significant difference in 2-year-PFS between 50 Gy and 60 Gy (94.9% vs 96%, not significant) in patients with intermediate risk stage III-IVa (according to the AJCC 7th version) HPV-OPSCC as determined by pathologic parameters after transoral surgery⁴⁹. These results suggest that de-escalated adjuvant RT in selected patients may be effective and may lead to an improved tolerance. However, long-term outcomes are needed before modifying HPV-OPSCC management.

In our study, no patient underwent surgery without any adjuvant treatment, possibly due to a selection bias. Thus, our findings cannot be extrapolated to pT1-2 pN0-N1 tumors with negative margins and no criteria for adjuvant treatments. Nevertheless, 97% of the patients in the GETTEC study¹³, and two-thirds of the patients in the ORATOR trial¹⁵ received adjuvant therapies, suggesting that only a small number of patients is treated by surgery alone. This implies that patients treated by surgery are likely to need a multimodal approach that may increase the risk of toxicity and deteriorate quality of life. Patients must be carefully informed of the oncological

outcomes of uS and eRT±CT and of the high rate of adjuvant treatments after surgery. Again, selecting the population that might benefit from surgery alone as well as finding effective treatment de-escalation are consequently paramount.

Our work has several limitations. First, oncological data and physician-reported toxicities were retrospectively obtained, leading to inherent flaws of retrospective studies. Moreover, the majority of OPSCCs (84.3%) were considered to be HPV-related through a positive expression of p16. Even though sensitivity of IHC staining for p16 ranges from 91 to 97%, specificity is lower (78 to 88%), leading to potential false positives in our population⁵⁰. Still, international guidelines from the European Society of Medical Oncology (ESMO)⁷ and National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁸ consider the expression of p16 as a surrogate biomarker with a good agreement with the HPV status determined by HPV E6/E7 mRNA expression – considered as the gold standard. Nonetheless, another specific HPV test should be carried out in order to confirm the HPV status according to the latest ESMO guidelines⁷.

Because of a lack of power due to very few events, only a univariate analysis could be performed. Therefore, our results might have been impacted by some confounding factors. However, our study population was quite homogeneous between the treatment groups and did not differ in terms of alcohol consumption and stage III disease, the only two variables that were found to impact PFS, suggesting that the effects of potential confusing factors are limited.

Another weakness is related to the quality of life assessment. Although data were prospectively collected, each patient completed the questionnaires at a different time from treatments. Consequently, this QoL survey should be examined carefully before drawing conclusions even if it shows noteworthy data.

This work also has strengths. It is indeed, to the best of our knowledge, one of the largest European studies in this field of research, and one of the rare to focus not only on efficacy but also tolerance and quality of life. We present here a multicentric study, thus reducing the center effect on our outcomes.

Additionally, data were collected in three academic centers with expertise in the management of OPSCC and which follow international guidelines, leading to meaningful results.

As a consequence, our outcomes are clinically significant and might help physicians find the best suitable treatment strategy for each individual. Phase III trials frontally comparing surgery and radiotherapy might never exist because of recruitment issues. However, large, international, prospective studies could clarify the debate between surgery and radiotherapy and even determine predictive factors for one strategy or the other.

CONCLUSION

We found comparable oncologic outcomes between upfront surgery and exclusive radiotherapy or radio-chemotherapy in the treatment of stage I-III HPV-OPSCC. Notably, all patients who underwent surgery received adjuvant treatments.

Acute toxicity was not significantly higher in the surgical group except for oral mucositis at the end of treatments. Late toxicity was low in both groups, as no grade III symptom was reported at 1 and 2 years. No significant difference was observed neither between the treatment groups in the use of a feeding tube at the end of treatments and at 1 year.

Prospective quality of life assessment showed different tolerance profiles between the treatment groups: On the one hand, fatigue and loss of appetite scores, known to be correlated to OS were worse in patients who underwent surgery. On the other hand, those treated with exclusive radiotherapy or radio-chemotherapy reported significantly more swallowing, saliva, mouth and teeth issues. Overall, global quality of life tended to be better in the non-surgical group.

These results must be validated through further prospective studies. In the meantime, patients should be informed of these elements by physicians before choosing one treatment strategy over another.

THESE SOUTENUE PAR M JEREMY BAUDE

CONCLUSIONS

La prise en charge des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx liés à HPV localisés ou localement avancés repose sur deux stratégies thérapeutiques : la chirurgie suivie ou non de traitements adjuvants et la radio±chimiothérapie exclusive. A ce jour, aucune étude prospective n'a comparé de manière robuste ces deux traitements.

Cette étude a inclus 83 patients traités pour un carcinome épidermoïde de l'oropharynx HPV-induit entre 2010 et 2021 dans 3 centres académiques : le centre Georges-François Leclerc (Dijon), le CHU François Mitterrand (Dijon) et le CHRU Jean Minjoz (Besançon). L'objectif était non seulement d'évaluer l'efficacité et la toxicité des deux stratégies de manière rétrospective, mais aussi la qualité de vie de façon prospective par l'envoi de questionnaires.

Avec un suivi médian de 37.0 mois, la survie sans progression et la survie globale à 3 ans étaient respectivement de 66.9% et 69.1% dans le groupe chirurgical et 80.6% et 85.7% dans le groupe radio±chimiothérapie. Aucune différence significative n'a été mise en évidence en termes de survie sans progression, survie globale, survie spécifique et survie sans rechute locale ou métastatique. Tous les patients opérés ont reçu une radio±chimiothérapie adjuvante.

La toxicité aiguë était importante avec 52 (64.5%) patients présentant un symptôme de grade III en fin de traitement, sans différence significative entre les deux groupes. Les patients opérés présentaient significativement plus de mucite de grade II-III en fin de traitement (17 (85%) *versus* 33 (53.2%), $p=0.0097$). A 6 mois, seulement 9 patients (12.6%) présentaient encore un symptôme de grade II et 1 seul rapportait une douleur de grade III. Quatorze (66.7%) patients dans le groupe chirurgical et 35 (56.4%) dans le groupe non-chirurgical ont eu recours à une sonde d'alimentation ($p=0.282$). A 1 an, seulement 5 patients requéraient encore une alimentation entérale. La toxicité à distance des traitements était faible, aucun patient ne présentant de symptôme de grade III à 24 mois.

Avec un délai médian entre la fin des traitements et la réponse aux questionnaires de 38.4 mois, l'analyse de la qualité de vie a permis de mettre en évidence des profils de toxicité différents selon le traitement entrepris : les patients opérés ont rapporté significativement plus de fatigue, de perte d'appétit et une nécessité de prendre des compléments alimentaires plus importante, alors que les patients du groupe radio±chimiothérapie présentaient significativement plus de problèmes salivaires, bucco-dentaires et plus de difficultés à avaler. Par ailleurs, il a été observé une tendance à une meilleure qualité de vie globale dans le groupe non-chirurgical selon le questionnaire EORTC QLQ-C30 (77.6 vs 65.2, $p=0.0696$).

Au total, la chirurgie et la radio±chimiothérapie représentent deux stratégies efficaces dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx de stade I-III liés à HPV. La tolérance précoce reste difficile quel que soit le traitement, bien que la chirurgie semble majorer le risque de mucite aiguë de grade II-III. A distance, la toxicité paraît excellente, sans symptôme de grade III rapporté. Enfin, les profils de toxicité issus de l'étude prospective de la qualité de vie diffèrent entre les deux traitements, mais la radio±chimiothérapie exclusive pourrait être associée à une meilleure qualité de vie globale. Ces données seront à confronter à de futures études prospectives, à l'ère de la désescalade thérapeutique.

Le Président du jury,

Pr. G. TRUC



Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 5 Septembre 2022
Le Doyen

Pr. M. MAYNADIÉ



REFERENCES

1. Taberna M, Mena M, Pavón MA, Alemany L, Gillison ML, Mesía R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2017;28(10):2386–98.
2. Cancer Tomorrow [Internet]. [cited 2022 Jul 10]; Available from: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/trends?cancers=3&years=2025_2040&populations=908_250&types=0
3. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141(4):664–70.
4. Carlander AF, Jakobsen KK, Bendtsen SK, et al. A Contemporary Systematic Review on Repartition of HPV-Positivity in Oropharyngeal Cancer Worldwide. *Viruses* 2021;13(7):1326.
5. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24–35.
6. Wagner S, Wittekindt C, Sharma SJ, et al. Human papillomavirus association is the most important predictor for surgically treated patients with oropharyngeal cancer. *Br J Cancer* 2017;116(12):1604–11.
7. Machiels J-P, Leemans CR, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2020;31(11):1462–75.
8. Caudell JJ, Gillison ML, Maghami E, et al. NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2022. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2022;20(3):224–34.
9. Soo K-C, Tan E-H, Wee J, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer* 2005;93(3):279–86.
10. Bossi P, Orlandi E, Miceli R, et al. Treatment-related outcome of oropharyngeal cancer patients differentiated by HPV dictated risk profile: a tertiary cancer centre series analysis. *Ann Oncol* 2014;25(3):694–9.
11. Zenga J, Wilson M, Adkins DR, et al. Treatment Outcomes for T4 Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg* 2015;141(12):1118–27.
12. Kelly JR, Park HS, An Y, et al. Upfront surgery versus definitive chemoradiotherapy in patients with human Papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell cancer. *Oral Oncol* 2018;79:64–70.
13. Culié D, Schiappa R, Modesto A, et al. Upfront surgery or definitive radiotherapy for p16+ oropharyngeal cancer. A GETTEC multicentric study. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2021;47(6):1389–97.
14. Ringash J. Survivorship and Quality of Life in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33(29):3322–7.

15. Nichols AC, Theurer J, Prisman E, et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019;20(10):1349–59.
16. Zanoni DK, Patel SG, Shah JP. Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Curr Oncol Rep* 2019;21(6):52.
17. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365–76.
18. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1999;17(3):1008–19.
19. Kamran SC, Qureshi MM, Jalisi S, Salama A, Grillone G, Truong MT. Primary surgery versus primary radiation-based treatment for locally advanced oropharyngeal cancer. *The Laryngoscope* 2018;128(6):1353–64.
20. Lacau St Guily J, Rousseau A, Baujat B, et al. Oropharyngeal cancer prognosis by tumour HPV status in France: The multicentric Papillophar study. *Oral Oncol* 2017;67:29–36.
21. Sinha P, Karadaghy OA, Doering MM, Tuuli MG, Jackson RS, Haughey BH. Survival for HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma with surgical versus non-surgical treatment approach: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2018;86:121–31.
22. Modesto A, Siegfried A, Lusque A, et al. Distinct Outcomes of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Patients after Distant Failure According to p16 Status: Implication in Therapeutic Options. *Curr Oncol Tor Ont* 2021;28(3):1673–80.
23. Høxbroe Michaelsen S, Grønhoj C, Høxbroe Michaelsen J, Friborg J, von Buchwald C. Quality of life in survivors of oropharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis of 1366 patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2017;78:91–102.
24. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):127–36.
25. Wan Leung S, Lee T-F, Chien C-Y, Chao P-J, Tsai W-L, Fang F-M. Health-related quality of life in 640 head and neck cancer survivors after radiotherapy using EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires. *BMC Cancer* 2011;11:128.
26. van Bokhorst-de van der Schuer null, van Leeuwen PA, Kuik DJ, et al. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer* 1999;86(3):519–27.
27. Findlay M, White K, Brown C, Bauer JD. Nutritional status and skeletal muscle status in patients with head and neck cancer: Impact on outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021;12(6):2187–98.

28. Falchook AD, Green R, Knowles ME, et al. Comparison of Patient- and Practitioner-Reported Toxic Effects Associated With Chemoradiotherapy for Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg* 2016;142(6):517–23.
29. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2013;109(2):297–302.
30. Nyqvist J, Fransson P, Laurell G, et al. Differences in health related quality of life in the randomised ARTSCAN study; accelerated vs. conventional radiotherapy for head and neck cancer. A five year follow up. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2016;118(2):335–41.
31. Driessen CML, Groenewoud JMM, de Boer JP, et al. Quality of life of patients with locally advanced head and neck cancer treated with induction chemotherapy followed by cisplatin-containing chemoradiotherapy in the Dutch CONDOR study: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2018;26(4):1233–42.
32. Kutz LM, Abel J, Schweizer D, et al. Quality of life, HPV-status and phase angle predict survival in head and neck cancer patients under (chemo)radiotherapy undergoing nutritional intervention: Results from the prospective randomized HEADNUT-trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2022;166:145–53.
33. McKernan M, McMillan DC, Anderson JR, Angerson WJ, Stuart RC. The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2008;98(5):888–93.
34. Quinten C, Coens C, Mauer M, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol* 2009;10(9):865–71.
35. Ediebah DE, Quinten C, Coens C, et al. Quality of life as a prognostic indicator of survival: A pooled analysis of individual patient data from canadian cancer trials group clinical trials. *Cancer* 2018;124(16):3409–16.
36. Husson O, de Rooij BH, Kieffer J, et al. The EORTC QLQ-C30 Summary Score as Prognostic Factor for Survival of Patients with Cancer in the “Real-World”: Results from the Population-Based PROFILES Registry. *The Oncologist* 2020;25(4):e722–32.
37. von Allmen D, Tang A, Takiar V, et al. Modified Head and Neck Swallow Scale: Using EORTC-QLQ-H&N35 to Predict Overall Survival. *The Laryngoscope* 2021;131(11):2478–82.
38. Abel E, Silander E, Nyman J, Björk-Eriksson T, Hammerlid E. Long-Term Aspects of Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients Treated With Intensity Modulated Radiation Therapy: A 5-Year Longitudinal Follow-up and Comparison with a Normal Population Cohort. *Adv Radiat Oncol* 2019;5(1):101–10.
39. Korsten LHA, Jansen F, Lissenberg-Witte BI, et al. The course of health-related quality of life from diagnosis to two years follow-up in patients with oropharyngeal cancer: does HPV status matter? *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2021;29(8):4473–83.
40. Yin X, Shan C, Wang J, Zhang H. Factors associated with the quality of life for hospitalized

patients with HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2020;103:104590.

41. Nichols AC, Theurer J, Prisman E, et al. Randomized Trial of Radiotherapy Versus Transoral Robotic Surgery for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Long-Term Results of the ORATOR Trial. *J Clin Oncol* 2022;40(8):866–75.

42. Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al. Reduced-Dose Radiation Therapy for HPV-Associated Oropharyngeal Carcinoma (NRG Oncology HN002). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2021;39(9):956–65.

43. Cramer JD, Burtness B, Ferris RL. Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions. *Oral Oncol* 2019;99:104460.

44. Julian R, Savani M, Bauman JE. Immunotherapy Approaches in HPV-Associated Head and Neck Cancer. *Cancers* 2021;13(23):5889.

45. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):450–62.

46. De-intensified Radiation Therapy With Chemotherapy (Cisplatin) or Immunotherapy (Nivolumab) in Treating Patients With Early-Stage, HPV-Positive, Non-Smoking Associated Oropharyngeal Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Aug 27]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952585>

47. Palma DA, Prisman E, Berthelet E, et al. Assessment of Toxic Effects and Survival in Treatment Deescalation With Radiotherapy vs Transoral Surgery for HPV-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: The ORATOR2 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2022;8(6):1–7.

48. Nixon L. A Phase III Trial of Risk-stratified, Reduced Intensity Adjuvant Treatment in Patients Undergoing Transoral Surgery for Human Papillomavirus (HPV)-Positive Oropharyngeal Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 [cited 2022 Aug 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02215265>

49. Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS, et al. Phase II Randomized Trial of Transoral Surgery and Low-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable p16+ Locally Advanced Oropharynx Cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2022;40(2):138–49.

50. Prigge E-S, Arbyn M, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2017;140(5):1186–98.

ANNEXES

Figure 1. Flow diagram outlining exclusion criteria
OPSCC: oropharyngeal squamous cell carcinoma, uS: upfront surgery, eRT±CT: exclusive radiotherapy ± chemotherapy

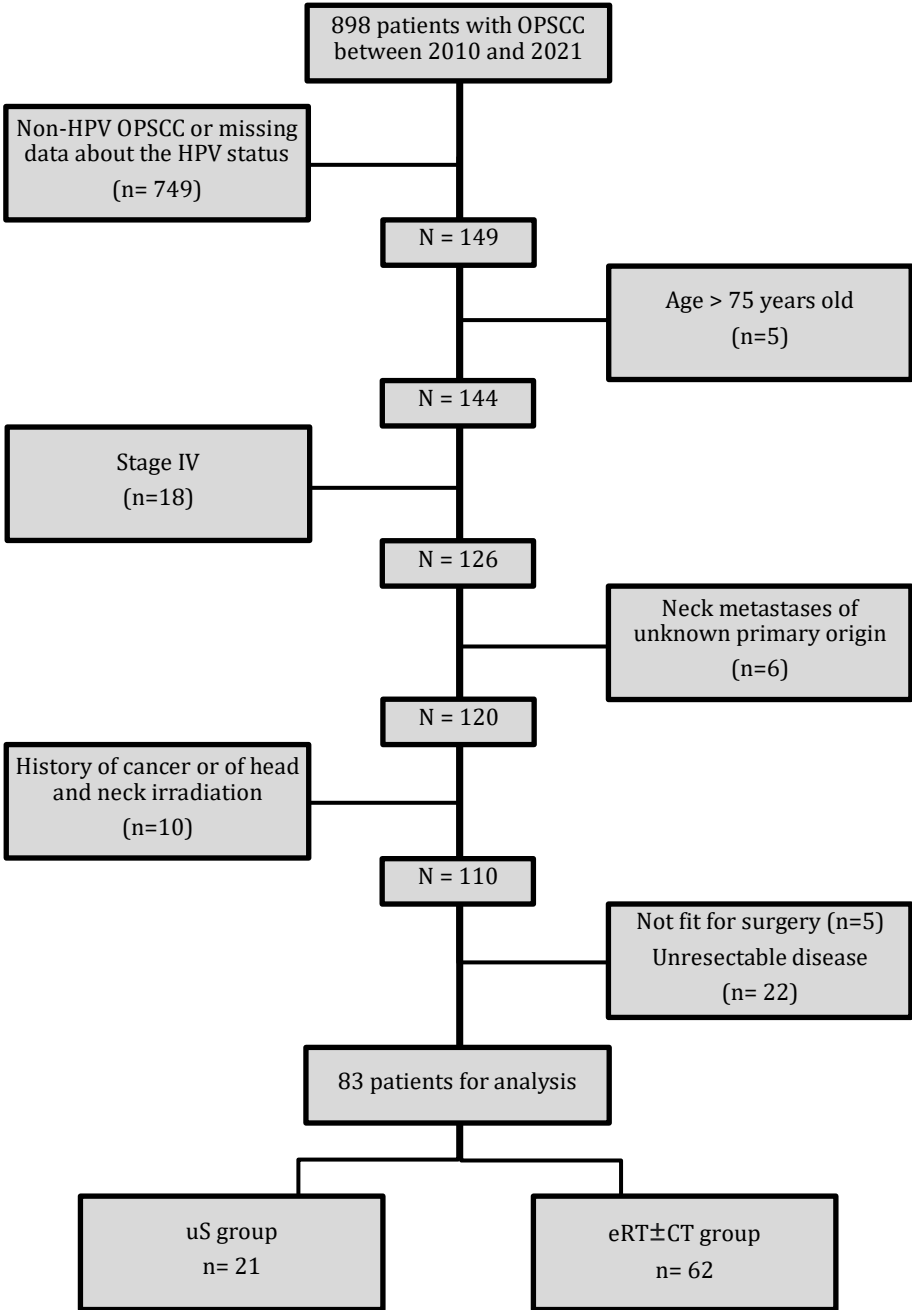


Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients

uS: upfront surgery, eRT±CT: exclusive radiotherapy ± chemotherapy, SD: standard deviation, WHO: World Health Organization, N/A: not applicable

Characteristics	All patients n=83	uS group n=21	eRT±CT group n=62	p-value
Sex				0,232
female	19 (22,9%)	7 (33,3%)	12 (19,4%)	
male	64 (77,1%)	14 (66,6%)	50 (80,6%)	
Mean age (SD), years old				0,8216
	60,6 (9,6)	60,6 (10,9)	60,5 (9,1)	
Performance Status (WHO)				0,021
0	9 (11,1%)	1 (4,8%)	8 (12,9%)	
1	53 (65,4%)	9 (42,9%)	44 (71,0%)	
2	18 (22,2%)	8 (38,1%)	10 (16,1%)	
3	1 (1,2%)	1 (4,8%)	0	
Mean modified Charlson comorbidities index (SD)				0,6047
	4,2 (2,1)	4,5 (2,60)	4 (1,51)	
Tobacco consumption, pack-years				0,4498
< 10	40 (48,2%)	12 (57,1%)	28 (45,2%)	
> 10	43 (51,8%)	9 (42,9%)	34 (54,8%)	
Alcohol consumption				1
Yes	19 (22,9%)	5 (23,8%)	14 (22,6%)	
No	64 (77,1%)	16 (76,2%)	48 (77,4%)	
Hypertension				1
Yes	22 (26,5%)	5 (23,8%)	17 (27,4%)	
No	61 (73,5%)	16 (76,2%)	45 (72,6%)	
Diabetes				0,2642
Yes	4 (4,8%)	2 (9,5%)	2 (3,2%)	
No	79 (95,2%)	19 (90,5%)	60 (96,8%)	
Ischemic heart disease				1
Yes	11 (13,3%)	3 (14,3%)	8 (12,9%)	
No	72 (86,7%)	18 (85,7%)	54 (87,1%)	
T classification				0,1011
missing	1 (1,2%)	1 (5%)	0	
1	10 (12,0%)	4 (20,0%)	6 (9,7%)	
2	39 (47,0%)	11 (55,0%)	28 (45,2%)	
3	19 (22,9%)	1 (5,0%)	18 (29,0%)	
4	14 (16,9%)	4 (20,0%)	10 (16,1%)	
N classification				0,6046
0	12 (14,4%)	4 (19,0%)	8 (12,9%)	
1	54 (65,1%)	15 (71,4%)	39 (62,9%)	
2	11 (13,3%)	1 (4,8%)	10 (16,1%)	
3	6 (7,2%)	1 (4,8%)	5 (8,1%)	
Tumor stage				0,0024
I	28 (33,7%)	13 (61,9%)	15 (24,2%)	
II	31 (37,4%)	2 (9,5%)	29 (46,8%)	
III	24 (28,9%)	6 (28,6%)	18 (29%)	

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients (*continued*)

uS: upfront surgery, eRT±CT: exclusive radiotherapy ± chemotherapy, SD: standard deviation, WHO: World Health Organization, N/A: not applicable

Characteristics	All patients n=83	uS group n=21	eRT±CT group n=62	p-value
Tumoral site				0,4528
palatine tonsil or glosso- tonsillar sulcus	51 (61,4%)	15 (71,4%)	36 (58,1%)	
Base of tongue	24 (28,9%)	5 (23,8%)	19 (30,6%)	
Vallecula	4 (4,8%)	0	4 (6,5%)	
Posterior pharyngeal wall	2 (2,4%)	0	2 (3,2%)	
Lateral pharyngeal wall	1(1,2%)	1 (4,8%)	0	
Soft palate	1 (1,2%)	0	1 (1,6%)	
Treatments				
Radiotherapy				N/A
Yes	83 (100%)	21 (100%)	62 (100%)	
No	0	0	0	
Chemotherapy				0,1735
Yes	69 (83,1%)	15 (71,4%)	54 (87,1%)	
No	14 (16,9%)	6 (28,6%)	8 (12,9%)	

Figure 2. Kaplan-Meier estimates of PFS (A), OS (B), DSS (C), LRFS (D) and MFS (E)
 All stages (I-III)
PFS: progression-free survival, OS: overall survival, DSS: disease specific survival, LRFS: local recurrence-free survival, MFS: metastasis-free survival

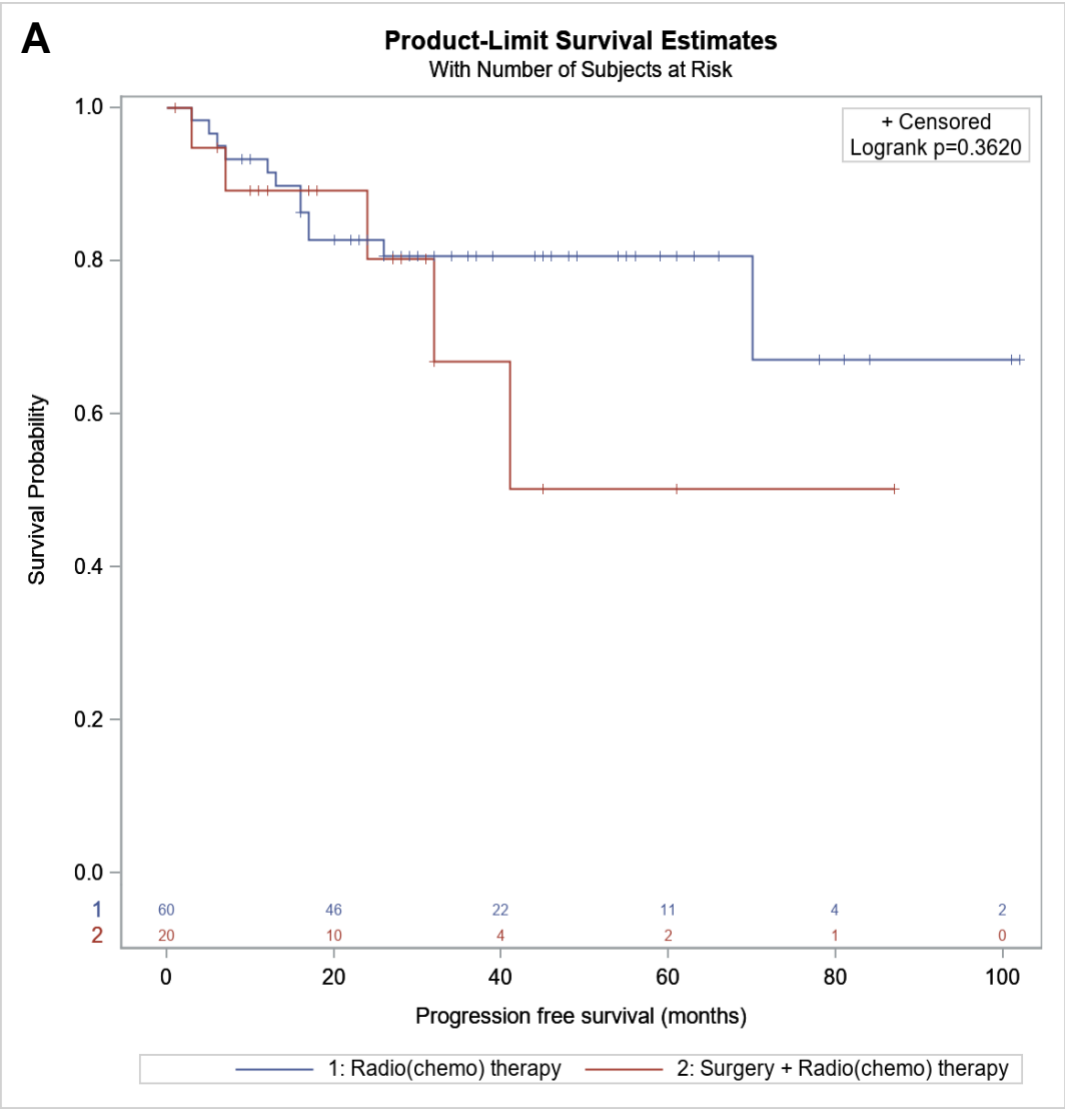


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of PFS (A), OS (B), DSS (C), LRFS (D) and MFS (E)
 All stages (I-III) (continued)
 PFS: progression-free survival, OS: overall survival, DSS: disease specific survival, LRFS: local recurrence-free survival, MFS: metastasis-free survival

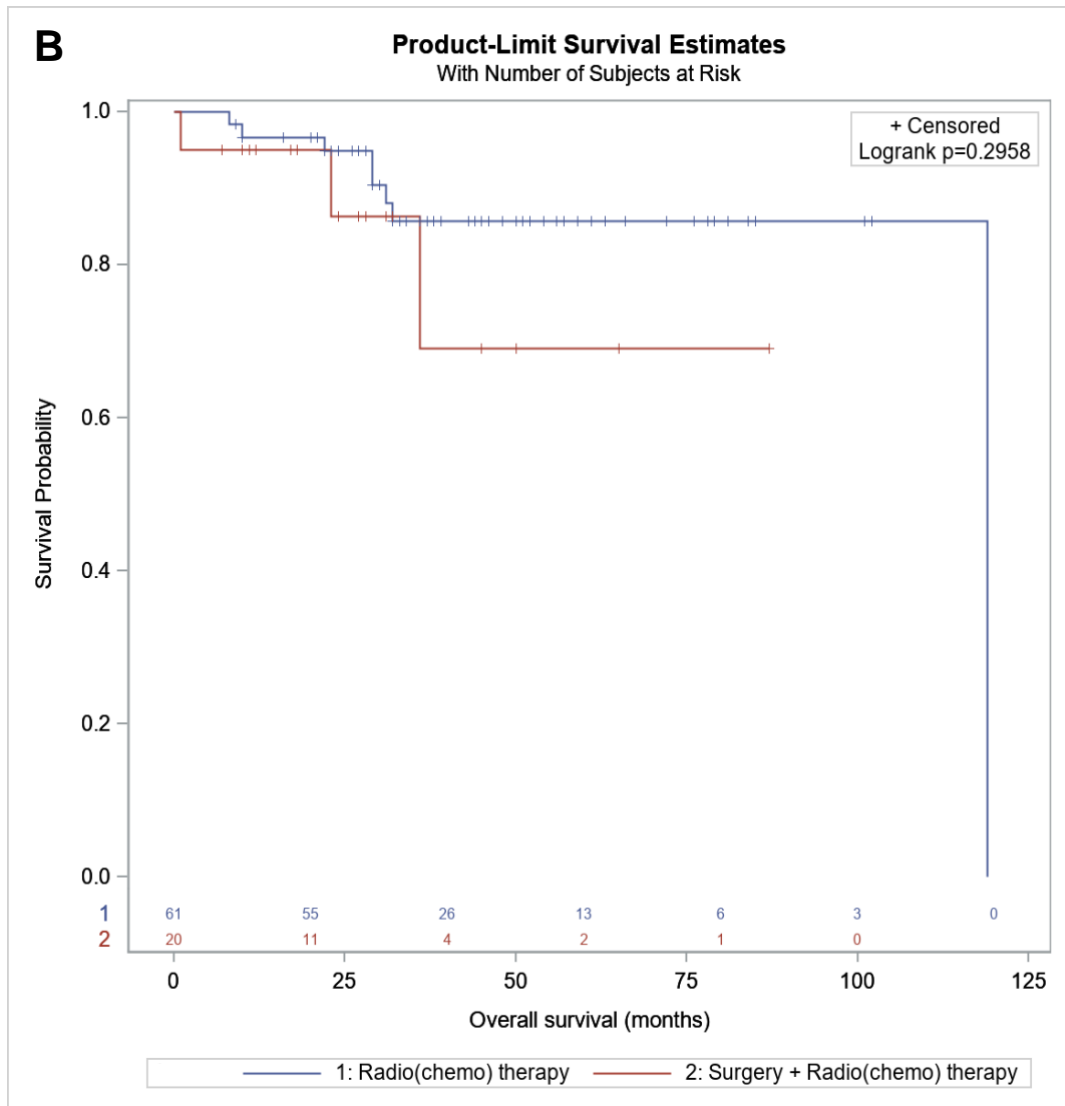


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of PFS (A), OS (B), DSS (C), LRFS (D) and MFS (E)
 All stages (I-III) (continued)
 PFS: progression-free survival, OS: overall survival, DSS: disease specific survival, LRFS: local recurrence-free survival, MFS: metastasis-free survival

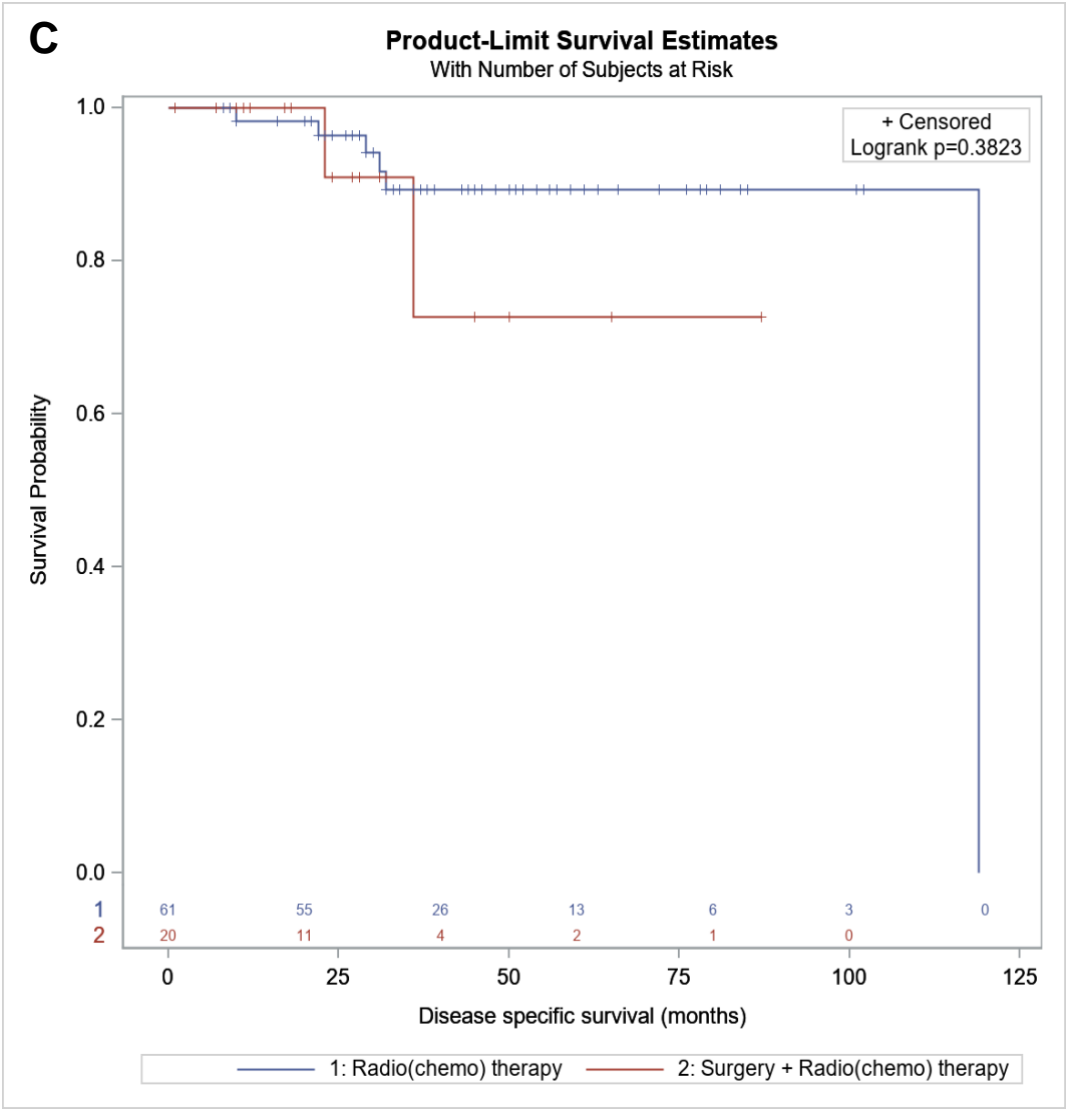


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of PFS (A), OS (B), DSS (C), LRFS (D) and MFS (E)
 All stages (I-III) (continued)
 PFS: progression-free survival, OS: overall survival, DSS: disease specific survival, LRFS: local recurrence-free survival, MFS: metastasis-free survival

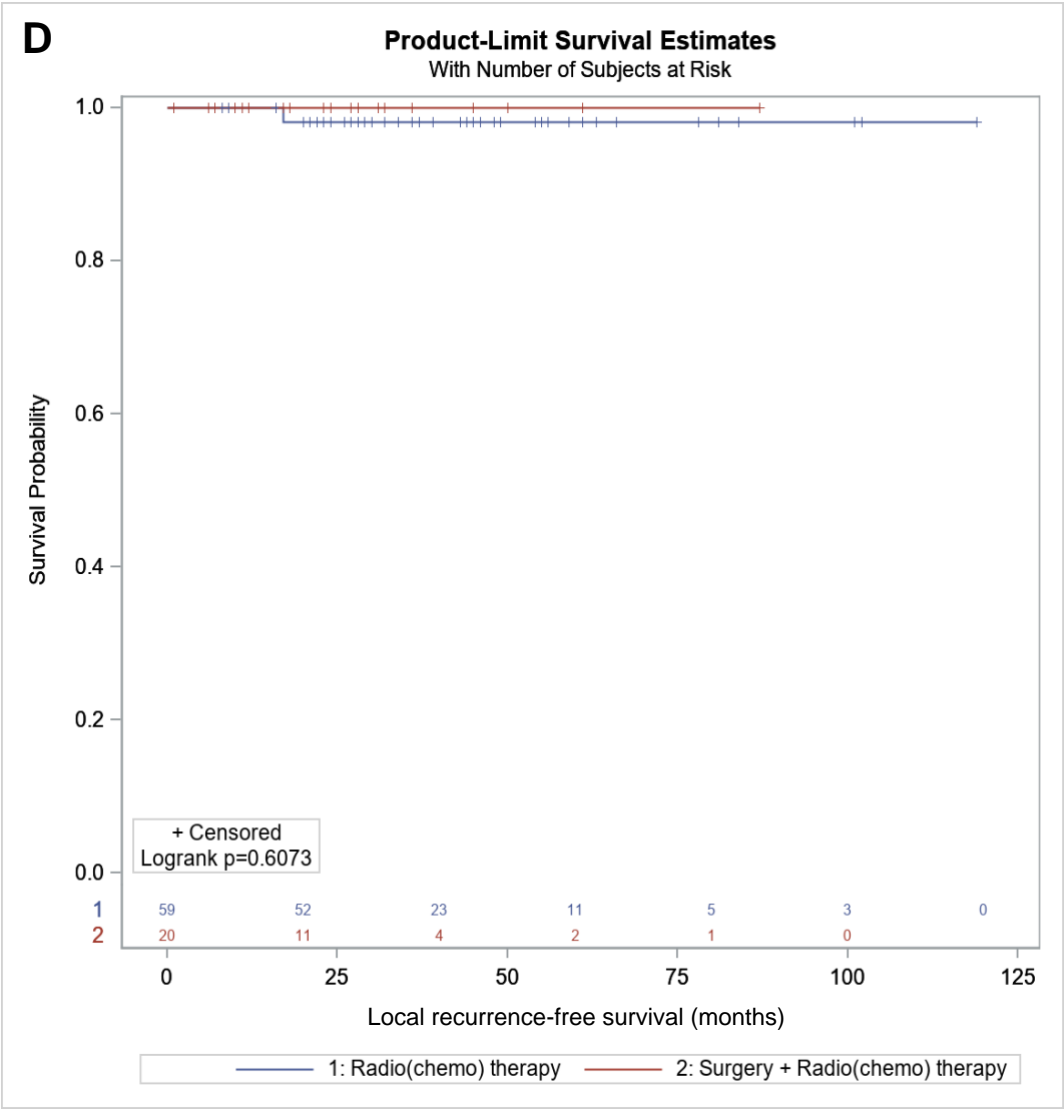


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of PFS (A), OS (B), DSS (C), LRFS (D) and MFS (E)
 All stages (I-III) (continued)
 PFS: progression-free survival, OS: overall survival, DSS: disease specific survival, LRFS: local recurrence-free survival, MFS: metastasis-free survival

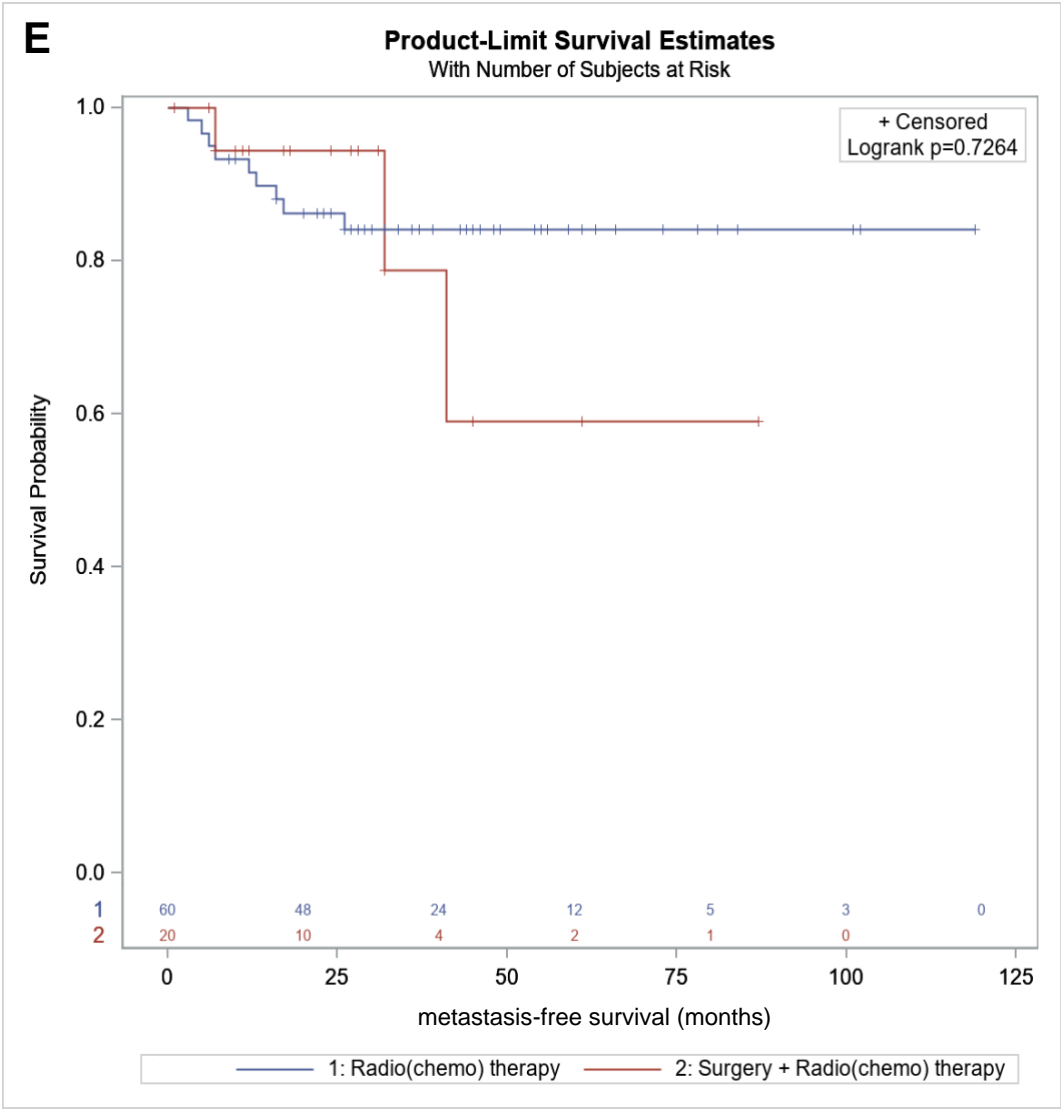


Table 2. Oncological outcomes at 2, 3 and 5 years

PFS: progression-free survival, OS: overall survival, DSS: disease specific survival, LRFS: local recurrence-free survival, MFS: metastasis-free survival, uS: upfront surgery, eRT±CT: exclusive radiotherapy ± chemotherapy, N/A: not applicable

Tumor stage	Therapeutic strategy	2-year rates				
		PFS	OS	DSS	LRFS	MFS
All stages (I-III)						
	uS	80,2%	86,4%	90,9%	100,0%	94,4%
	eRT±CT	82,7%	94,9%	96,5%	98,1%	86,3%
Early stages (I-II)						
	uS	81,3%	100%	100%	100%	100%
	eRT±CT	87,8%	97,7%	100%	97,4%	92,8%
Advanced stage (III)						
	uS	37,5%	55,6%	66,7%	100%	75,0%
	eRT±CT	67,9%	87,0%	87,0%	100%	67,9%
3-year rates						
		PFS	OS	DSS	LRFS	MFS
All stages (I-III)						
	uS	66,9%	69,1%	72,7%	100,0%	78,7%
	eRT±CT	80,6%	85,7%	89,3%	98,1%	84,2%
Early stages (I-II)						
	uS	81,3%	100%	100%	100%	100%
	eRT±CT	87,8%	92,0%	97,0%	97,4%	92,8%
Advanced stage (III)						
	uS	37,5%	27,8%	33,3%	100%	37,5%
	eRT±CT	58,2%	62,2%	62,2%	100%	58,2%
5-year rates						
		PFS	OS	DSS	LRFS	MFS
All stages (I-III)						
	uS	50,2%	69,1%	72,7%	100,0%	59,0%
	eRT±CT	80,6%	85,7%	89,3%	98,1%	84,2%
Early stages (I-II)						
	uS	81,3%	100%	100%	100%	100%
	eRT±CT	87,8%	92,0%	97,0%	97,4%	92,8%
Advanced stage (III)						
	uS			N/A		
	eRT±CT	58,2%	62,2%	62,2%	100%	58,2%

Table 3. Predictive factors for PFS

PFS: progression-free survival, eRT±CT: exclusive radiotherapy ± chemotherapy, uS: upfront surgery

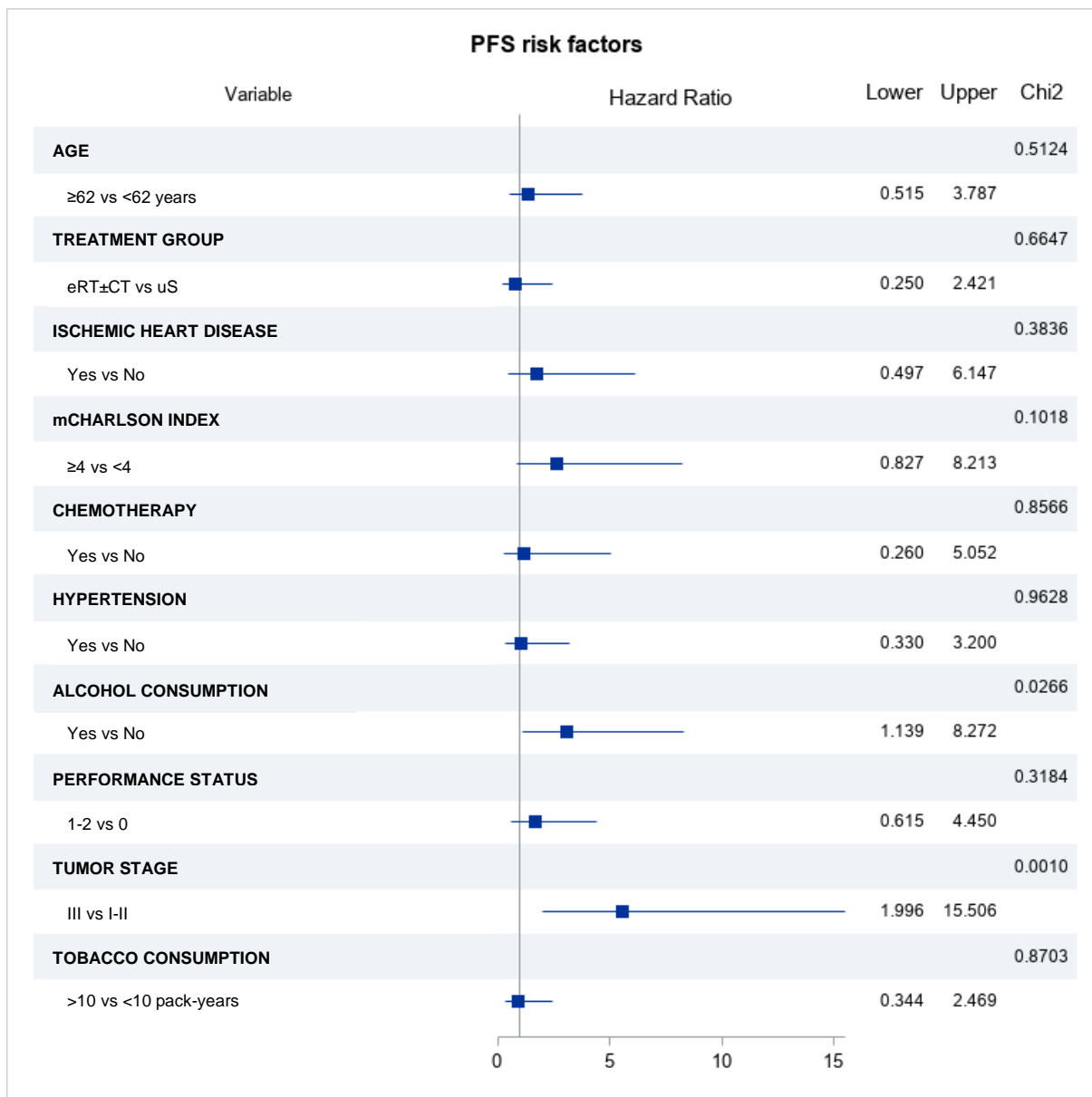


Figure 3. Kaplan-Meier estimates of PFS (A), OS (B), DSS (C), LRFS (D) and MFS (E)
 Early stages (I-II)

PFS: progression-free survival, OS: overall survival, DSS: disease specific survival, LRFS: local recurrence-free survival, MFS: metastasis-free survival

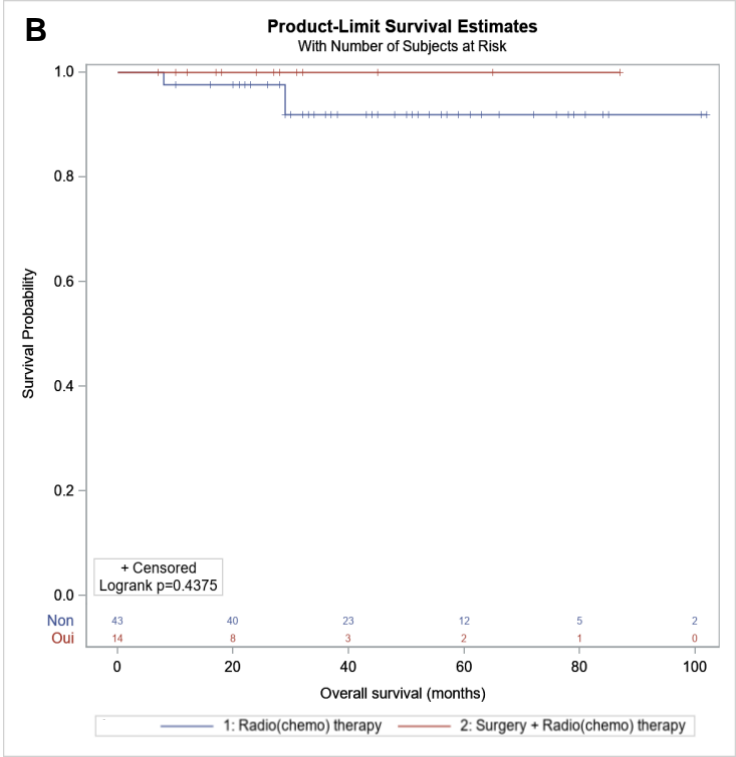
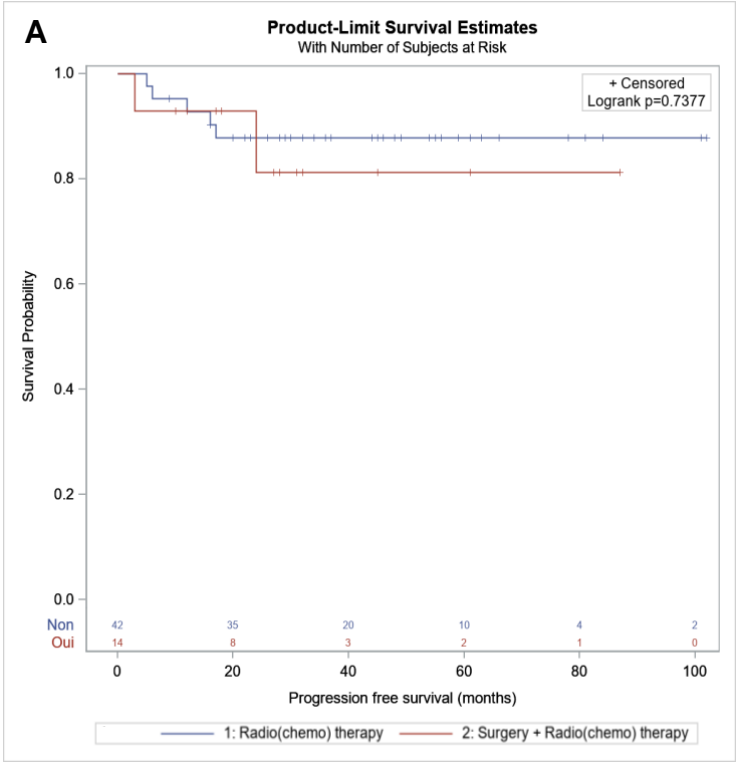


Figure 3. Kaplan-Meier estimates of PFS (A), OS (B), DSS (C), LRFS (D) and MFS (E)
 Early stages (I-II) (continued)

PFS: progression-free survival, OS: overall survival, DSS: disease specific survival, LRFS: local recurrence-free survival, MFS: metastasis-free survival

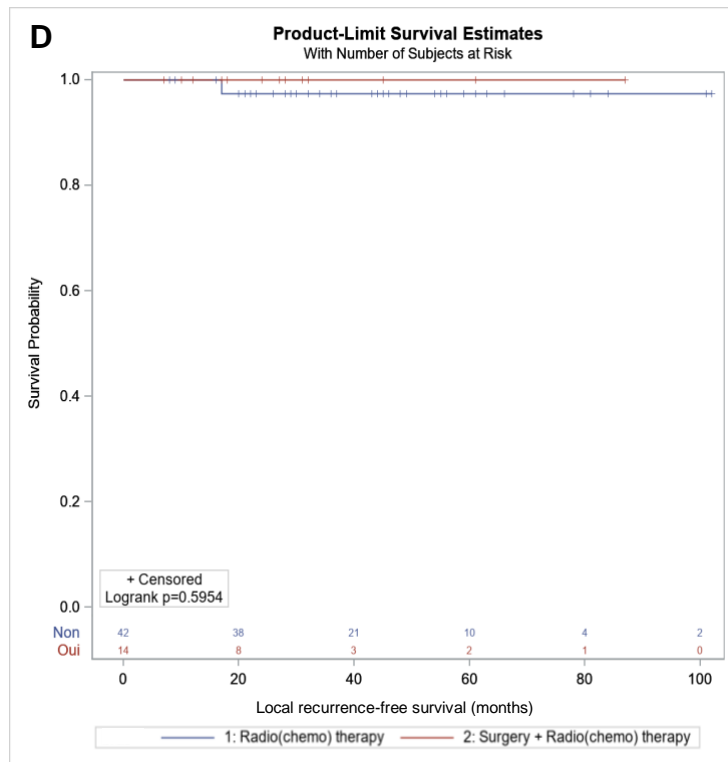
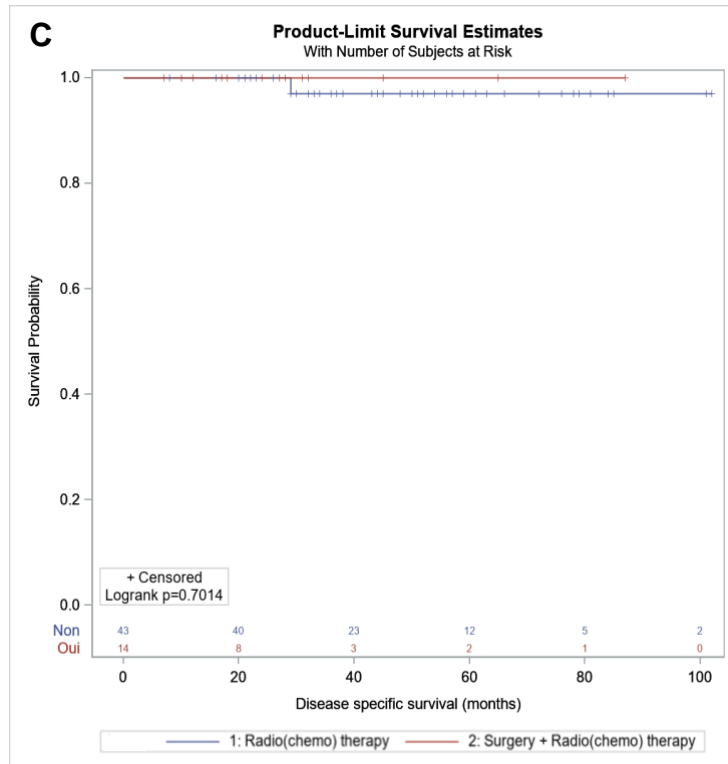


Figure 3. Kaplan-Meier estimates of PFS (A), OS (B), DSS (C), LRFS (D) and MFS (E)
 Early stages (I-II) (continued)

PFS: progression-free survival, OS: overall survival, DSS: disease specific survival, LRFS: local recurrence-free survival, MFS: metastasis-free survival

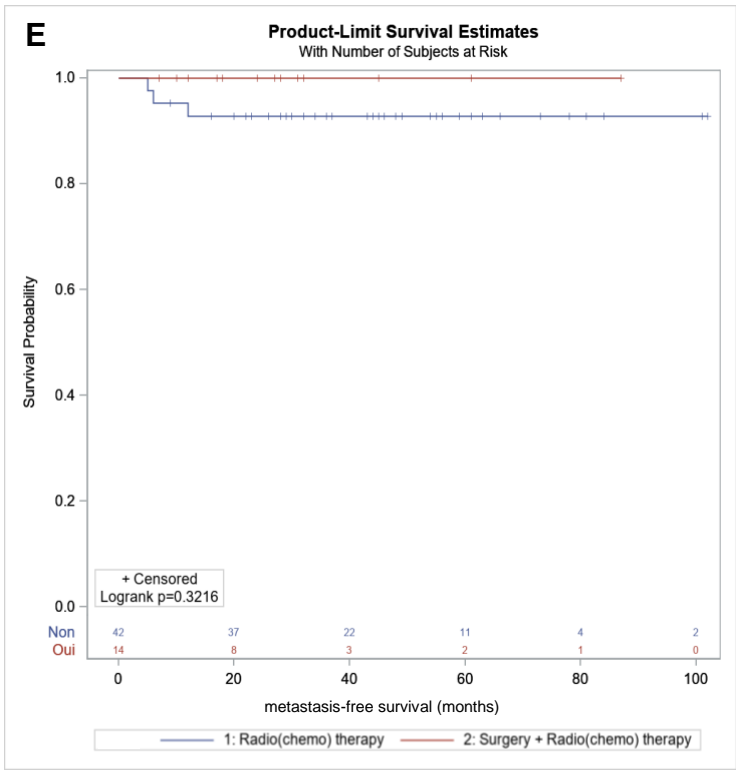


Figure 4. Kaplan-Meier estimates of PFS (A), OS (B), DSS (C), LRFS (D) and MFS (E)
Advanced stage (III)

PFS: progression-free survival, OS: overall survival, DSS: disease specific survival, LRFS: local recurrence-free survival, MFS: metastasis-free survival

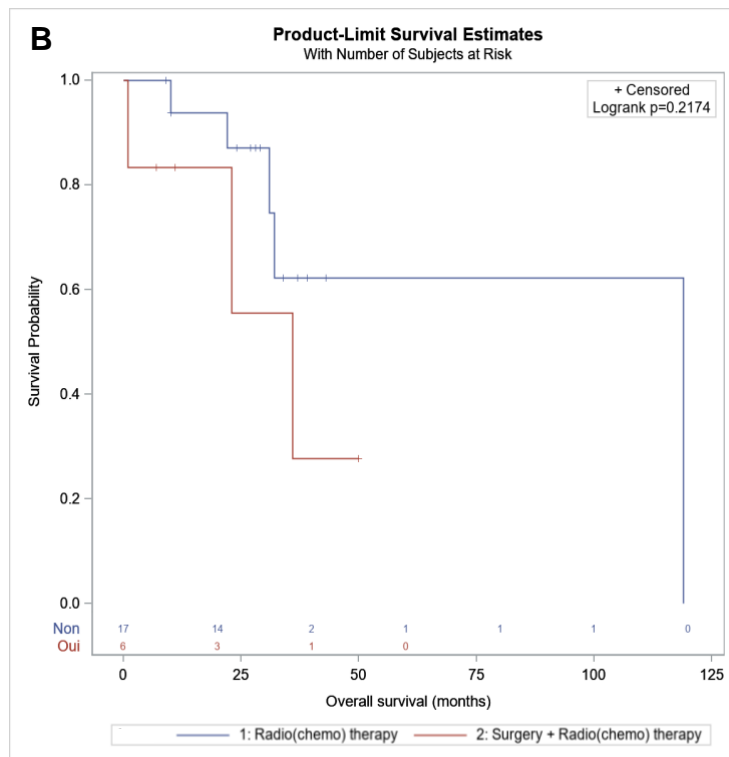
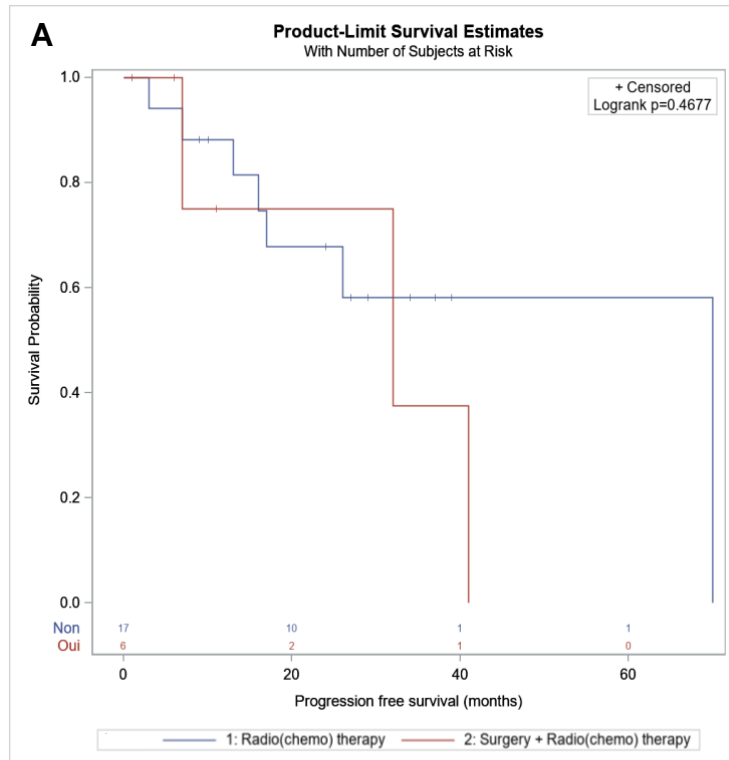


Figure 4. Kaplan-Meier estimates of PFS (A), OS (B), DSS (C), LRFS (D) and MFS (E)
 Advanced stage (III) (continued)

PFS: progression-free survival, OS: overall survival, DSS: disease specific survival, LRFS: local recurrence-free survival, MFS: metastasis-free survival

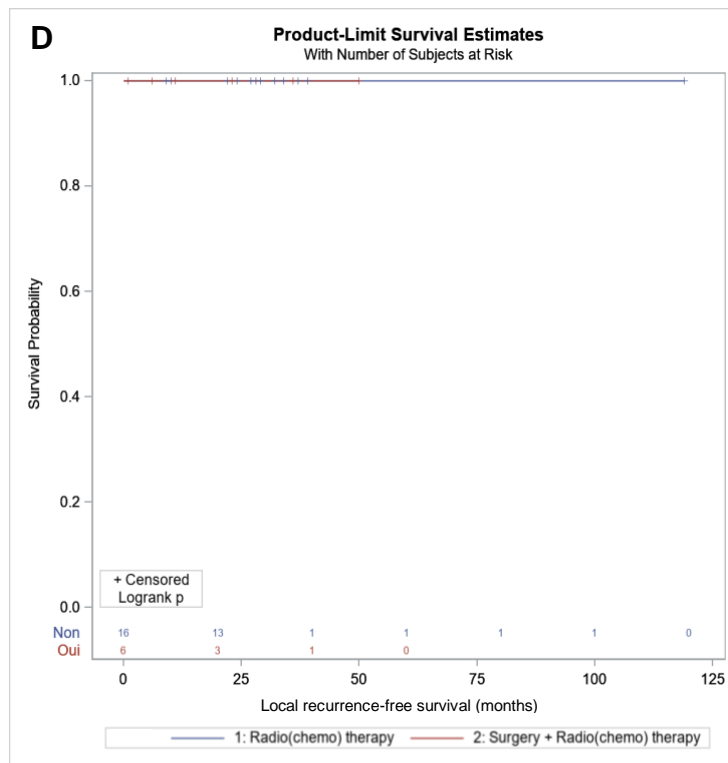
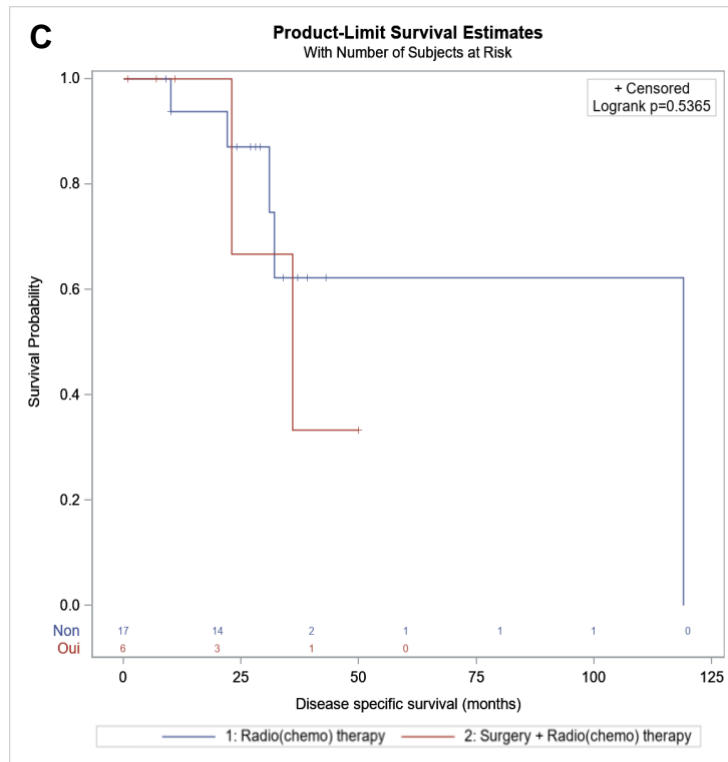


Figure 4. Kaplan-Meier estimates of PFS (A), OS (B), DSS (C), LRFS (D) and MFS (E)
 Advanced stage (III) (continued)

PFS: progression-free survival, OS: overall survival, DSS: disease specific survival, LRFS: local recurrence-free survival, MFS: metastasis-free survival

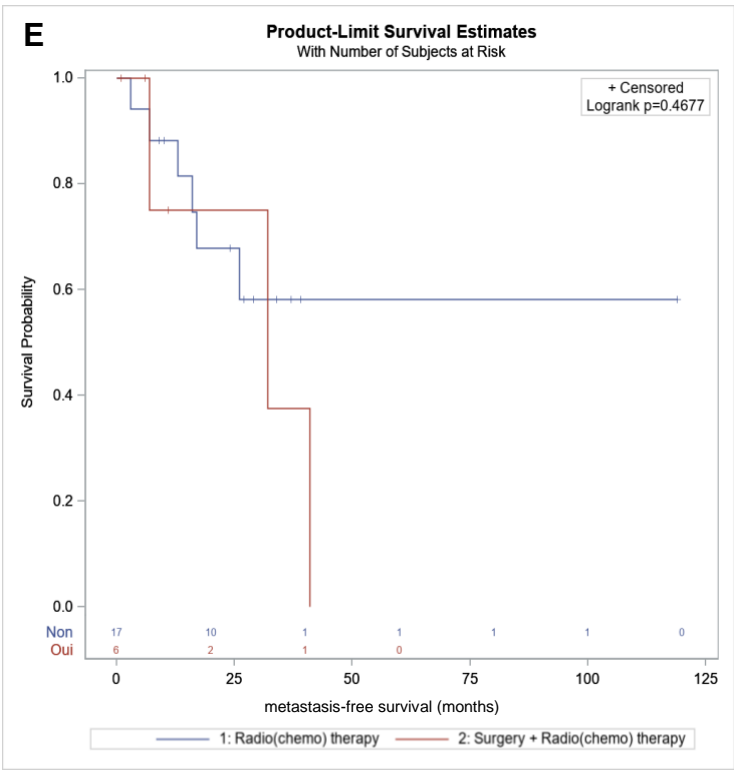


Figure 5. Flow diagram outlining patterns of relapse in both groups
uS: upfront surgery, eRT±CT: exclusive radiotherapy ± chemotherapy, SABR: stereotactic ablative radiotherapy

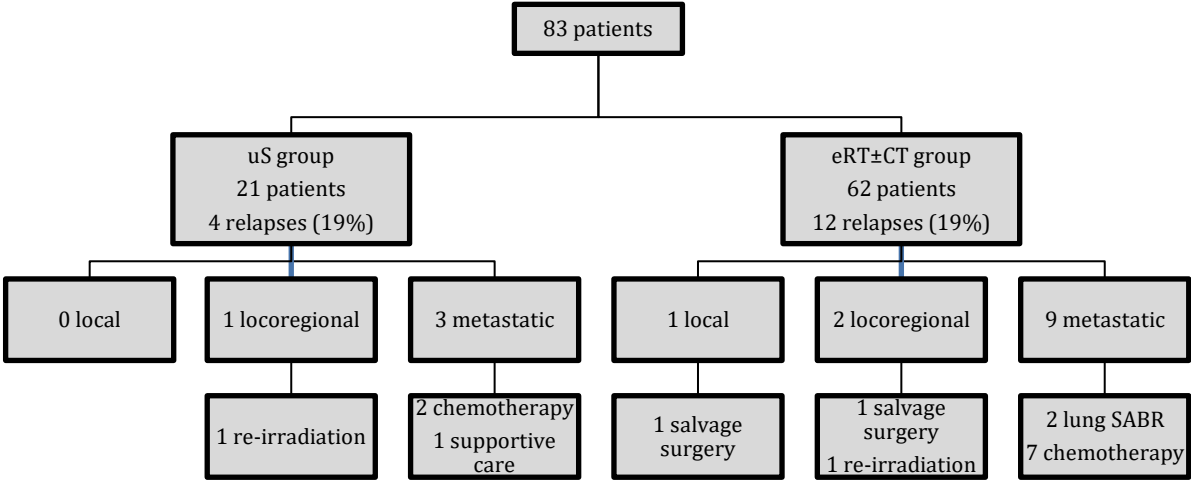


Table 4. Physician-reported toxicities at the end of treatments
uS: upfront surgery, eRT±CT: exclusive radiotherapy ± chemotherapy

Toxicity	Grade	uS		eRT±CT		p-value
		n=20	%	n=62	%	
All-type maximum toxicity						0.1526
	0	1	5,00%	0	0,0%	
	1	0	0,0%	1	1,6%	
	2	4	20,00%	24	38,7%	
	3	15	75,00%	37	59,7%	
Dysphagia						0.4752
	0	0	0,0%	1	1,6%	
	1	1	5,00%	10	16,1%	
	2	4	20,00%	18	29,0%	
	3	14	70,00%	33	53,2%	
	missing	1	5,00%	0	0,0%	
Odynophagia						0.2158
	0	0	0,0%	1	1,6%	
	1	4	20,00%	25	40,3%	
	2	12	60,00%	31	50,0%	
	3	2	10,00%	2	3,2%	
	missing	2	10,00%	3	4,8%	
Xerostomia						0.0783
	0	1	5,00%	1	1,6%	
	1	15	75,00%	18	29,0%	
	2	3	15,00%	36	58,1%	
	3	0	0,0%	5	8,1%	
	missing	1	5,00%	2	3,2%	

Table 4. Physician-reported toxicities at the end of treatments (*continued*)*uS: upfront surgery, eRT±CT: exclusive radiotherapy ± chemotherapy*

Toxicity	Grade	uS		eRT±CT		p-value
		n=20	%	n=62	%	
Oral mucositis						0.0097
	0	0	0%	2	3,2%	
	1	1	5,0%	24	38,7%	
	2	14	70,0%	24	38,7%	
	3	3	15,0%	9	14,5%	
	missing	2	10,0%	3	4,8%	
Dysgueusia						0.4012
	0	1	5,0%	7	11,3%	
	1	6	30,0%	20	32,3%	
	2	9	45,0%	16	25,8%	
	missing	4	20,0%	19	30,6%	
Trismus						1
	0	17	85,0%	56	90,3%	
	1	0	0%	3	4,8%	
	missing	3	15,0%	3	4,8%	
Pain						0.8543
	0	1	5,0%	3	4,8%	
	1	8	40,0%	22	35,5%	
	2	8	40,0%	32	51,6%	
	3	2	10,0%	5	8,1%	
	missing	1	5,0%	0	0%	
Radiodermatitis						0.6009
	0	0	0%	0	0%	
	1	4	20,0%	21	33,9%	
	2	13	65,0%	36	58,1%	
	3	2	10,0%	5	8,0%	
	missing	1	5,0%	0	0%	

Table 5. Physician-reported toxicities at 6 months
uS: upfront surgery, eRT±CT: exclusive radiotherapy ± chemotherapy

Toxicity	Grade	uS		eRT±CT		p-value
		n=16	%	n=55	%	
All-type maximum toxicity						0.1109
	0	0	0,0%	5	9,1%	
	1	11	68,8%	43	78,2%	
	2	4	25,0%	7	12,7%	
	3	1	6,2%	0	0,0%	
Dysphagia						0.0646
	0	12	75,0%	47	85,5%	
	1	2	12,5%	8	14,5%	
	2	2	12,5%	0	0,0%	
	missing	0	0,0%	0	0,0%	
Odynophagia						0.0899
	0	12	75,0%	50	90,9%	
	1	3	18,8%	5	9,1%	
	2	1	6,2%	0	0,0%	
	missing	0	0,0%	0	0,0%	
Xerostomia						0.4517
	0	0	0,0%	7	12,7%	
	1	14	87,5%	42	76,4%	
	2	2	12,5%	5	9,1%	
	missing	0	0,0%	1	1,8%	

Table 5. Physician-reported toxicities at 6 months (*continued*)
uS: upfront surgery, eRT±CT: exclusive radiotherapy ± chemotherapy

Toxicity	Grade	uS		eRT±CT		p-value
		n=16	%	n=55	%	
Oral mucositis						0.5232
	0	13	81,3%	49	89,1%	
	1	1	6,2%	2	3,6%	
	2	0	0%	0	0%	
	missing	2	12,5%	4	7,3%	
Dysgueusia						0.2215
	0	4	25,0%	22	40,0%	
	1	7	43,8%	18	32,7%	
	2	1	6,2%	1	1,8%	
	missing	4	25,0%	14	25,5%	
Trismus						0.2258
	0	13	81,3%	48	87,3%	
	1	1	6,2%	0	0%	
	2	0	0%	0	0%	
	missing	2	12,5%	7	12,7%	
Pain						0.4392
	0	12	75,0%	44	80,0%	
	1	3	18,8%	10	18,2%	
	2	0	0%	1	1,8%	
	3	1	6,2%	0	0%	
	missing	0	0%	0	0%	
Radiodermatitis						1
	0	16	100,0%	53	96,4%	
	1	0	0%	1	1,8%	
	2	0	0%	1	1,8%	
	missing	0	0%	0	0%	

Table 6. Physician-reported toxicities at 24 months*uS: upfront surgery, eRT±CT: exclusive radiotherapy ± chemotherapy, N/A: not applicable*

Toxicity	uS		eRT±CT		p-value
	Grade	n=9	%	n=46	
All-type maximum toxicity					0.2513
	0	1	11,1%	8	17,4%
	1	6	66,7%	34	73,9%
	2	2	22,2%	4	8,7%
Dysphagia					0.2682
	0	7	77,8%	43	93,5%
	1	2	22,2%	2	4,3%
	2	0	0%	1	2,2%
	missing	0	0,0%	0	0,0%
Odynophagia					0.5215
	0	8	88,9%	43	93,5%
	1	1	11,1%	3	6,5%
	2	0	0%	0	0%
	missing	0	0,0%	0	0,0%
Xerostomia					0.2045
	0	2	22,2%	13	28,3%
	1	5	55,6%	31	67,4%
	2	2	22,2%	2	4,3%
	missing	0	0,0%	0	0,0%
Oral mucositis					N/A
	0	7	77,8%	45	97,8%
	1	0	0%	0	0%
	2	0	0%	0	0%
	missing	2	22,2%	1	2,2%
Dysgueusia					0,3902
	0	3	33,3%	23	50,0%
	1	4	44,4%	11	23,9%
	2	0	0%	0	0%
	missing	2	22,2%	12	26,1%

Table 6. Physician-reported toxicities at 24 months (*continued*)
uS: upfront surgery, eRT±CT: exclusive radiotherapy ± chemotherapy, N/A: not applicable

Toxicity	Grade	uS		eRT±CT		p-value
		n=9	%	n=46	%	
Trismus						N/A
	0	7	77,8%	44	95,7%	
	1	0	0%	0	0%	
	2	0	0%	0	0%	
	missing	2	22,2%	2	4,3%	
Pain					0,0%	1
	0	9	100%	43	93,5%	
	1	0	0%	2	4,3%	
	2	0	0%	1	2,2%	
	missing	0	0,0%	0	0,0%	
Radiodermatitis				0,0%	1	1
	0	9	100%	45	97,8%	
	1	0	0%	1	2,2%	
	2	0	0%	0	0,0%	
	missing	0	0,0%	0	0,0%	

Table 7. Patient-reported quality of life – EORTC QLQ-C30 instrument
uS: upfront surgery, eRT±CT: exclusive radiotherapy ± chemotherapy, SD: standard deviation

Variable	uS	eRT±CT	p-value
Physical functioning			0,4542
Mean (SD)	88.5 (14.0)	90.5 (12.6)	
Median [min - max]	93.3 [53.3 - 100.0]	100.0 [60.0 - 100.0]	
Role functioning			0,0594
Mean (SD)	80.3 (20.8)	91.4 (14.2)	
Median [min - max]	83.3 [33.3 - 100.0]	100.0 [50.0 - 100.0]	
Emotional functioning			0,4218
Mean (SD)	76.5 (20.7)	81.9 (20.7)	
Median [min - max]	83.3 [50.0 - 100.0]	91.7 [33.3 - 100.0]	
Cognitive functioning			0,227
Mean (SD)	90.9 (11.5)	81.0 (22.6)	
Median [min - max]	100.0 [66.7 - 100.0]	83.3 [16.7 - 100.0]	
Social functioning			0,6108
Mean (SD)	74.2 (36.8)	85.7 (21.4)	
Median [min - max]	100.0 [0.0 - 100.0]	100.0 [0.0 - 100.0]	
Global health status			0,0696
Mean (SD)	65.2 (19.3)	77.6 (14.8)	
Median [min - max]	66.7 [25.0 - 83.3]	83.3 [50.0 - 100.0]	
Fatigue			0,033
Mean (SD)	34.3 (14.4)	21.0 (21.7)	
Median [min - max]	33.3 [11.1 - 55.6]	22.2 [0.0 - 88.9]	
Nausea and vomiting			0,1524
Mean (SD)	4.5 (7.8)	3.3 (12.7)	
Median [min - max]	0.0 [0.0 - 16.7]	0.0 [0.0 - 66.7]	
Pain			0,2843
Mean (SD)	18.2 (17.4)	15.2 (25.0)	
Median [min - max]	16.7 [0.0 - 50.0]	0.0 [0.0 - 100.0]	

Table 7. Patient-reported quality of life – EORTC QLQ-C30 instrument (*continued*)
uS: upfront surgery, eRT±CT: exclusive radiotherapy ± chemotherapy, SD: standard deviation

Variable	uS	eRT±CT	p-value
Dyspnea			0,0789
Mean (SD)	3.0 (10.1)	16.2 (24.7)	
Median [min - max]	0.0 [0.0 - 33.3]	0.0 [0.0 - 100.0]	
Insomnia			1
Mean (SD)	30.3 (23.4)	34.3 (35.7)	
Median [min - max]	33.3 [0.0 - 66.7]	33.3 [0.0 - 100.0]	
Appetite loss			0,0051
Mean (SD)	33.3 (33.3)	8.6 (18.7)	
Median [min - max]	33.3 [0.0 - 100.0]	0.0 [0.0 - 66.7]	
Constipation			0,7385
Mean (SD)	15.2 (22.9)	15.2 (28.4)	
Median [min - max]	0.0 [0.0 - 66.7]	0.0 [0.0 - 100.0]	
Diarrhea			0,3219
Mean (SD)	3.0 (10.1)	9.5 (20.7)	
Median [min - max]	0.0 [0.0 - 33.3]	0.0 [0.0 - 100.0]	
Financial impact			0,6552
Mean (SD)	15.2 (27.3)	12.4 (28.1)	
Median [min - max]	0.0 [0.0 - 66.7]	0.0 [0.0 - 100.0]	

Table 8. Patient-reported quality of life – EORTC QLQ-H&N35 instrument
uS: upfront surgery, eRT±CT: exclusive radiotherapy ± chemotherapy, SD: standard deviation

Variable	uS	eRT±CT	p-value
Swallowing			0,0082
Mean (SD)	59.8 (23.2)	80.1 (19.6)	
Median [min - max]	58.3 [25.0 - 100.0]	83.3 [8.3 - 100.0]	
Senses			0,0686
Mean (SD)	72.7 (22.7)	83.3 (28.1)	
Median [min - max]	66.7 [33.3 - 100.0]	100.0 [0.0 - 100.0]	
Speech			0,1576
Mean (SD)	74.7 (27.3)	87.3 (17.8)	
Median [min - max]	88.9 [33.3 - 100.0]	100.0 [44.4 - 100.0]	
Social contact			0,5682
Mean (SD)	92.1 (12.6)	93.7 (13.9)	
Median [min - max]	100.0 [60.0 - 100.0]	100.0 [33.3 - 100.0]	
Sexuality			0,2023
Mean (SD)	54.5 (42.9)	75.0 (26.0)	
Median [min - max]	66.7 [0.0 - 100.0]	66.7 [0.0 - 100.0]	
Teeth problems			0,0152
Mean (SD)	48.5 (40.5)	79.4 (35.8)	
Median [min - max]	33.3 [0.0 - 100.0]	100.0 [0.0 - 100.0]	
Mouth problems			0,0365
Mean (SD)	57.6 (36.8)	80.4 (30.8)	
Median [min - max]	66.7 [0.0 - 100.0]	100.0 [0.0 - 100.0]	
Dry mouth			0,2149
Mean (SD)	27.3 (36.0)	43.1 (38.1)	
Median [min - max]	0.0 [0.0 - 100.0]	33.3 [0.0 - 100.0]	

Table 8. Patient-reported quality of life – EORTC QLQ-H&N35 instrument (*continued*)
uS: upfront surgery, eRT±CT: exclusive radiotherapy ± chemotherapy, SD: standard deviation

Variable	uS	eRT±CT	p-value
Sticky saliva			0,0456
Mean (SD)	30.3 (37.9)	54.9 (34.7)	
Median [min - max]	33.3 [0.0 - 100.0]	66.7 [0.0 - 100.0]	
Cough			0,177
Mean (SD)	66.7 (33.3)	81.4 (23.5)	
Median [min - max]	66.7 [0.0 - 100.0]	100.0 [33.3 - 100.0]	
Felt ill			1
Mean (SD)	93.9 (13.5)	93.1 (16.0)	
Median [min - max]	100.0 [66.7 - 100.0]	100.0 [33.3 - 100.0]	
Painkillers			0,7262
No	8 (72.7%)	22 (64.7%)	
Yes	3 (27.3%)	12 (35.3%)	
Nutritional supplements			0,0247
No	7 (63.6%)	32 (94.1%)	
Yes	4 (36.4%)	2 (5.9%)	
Lost weight			0,3368
No	8 (72.7%)	30 (88.2%)	
Yes	3 (27.3%)	4 (11.8%)	
Gained weight			1
No	8 (72.7%)	24 (70.6%)	
Yes	3 (27.3%)	10 (29.4%)	

TITRE DE LA THESE : Radio±chimiothérapie exclusive *versus* chirurgie première dans le cadre du traitement des carcinomes épidermoïdes HPV-induits localisés ou localement avancés de l'oropharynx : étude tricentrique d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie

AUTEUR : Jérémy BAUDE

RESUME

CONTEXTE : l'incidence des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx liés à HPV est en constante augmentation depuis 20 ans. Pour les maladies de stade I-III, le traitement repose sur deux stratégies thérapeutiques : la chirurgie suivie ou non de traitements adjuvants et la radio±chimiothérapie. A ce jour, aucune étude prospective n'a permis de comparer de manière robuste ces deux traitements.

OBJECTIF : comparer ces deux options thérapeutiques chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'oropharynx HPV-induit de stade I à III en termes d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie.

METHODE : cette étude a inclus les patients traités pour un carcinome épidermoïde de l'oropharynx de stade I-III HPV-induit entre 2010 et 2021 dans 3 centres académiques : le centre Georges-François Leclerc (Dijon), le CHU François Mitterrand (Dijon) et le CHRU Jean Minjot (Besançon). L'évaluation de l'efficacité et de la toxicité des traitements est issue d'un recueil rétrospectif des données issues des dossiers médicaux des patients. L'évaluation de la qualité de vie des patients a été réalisée de manière prospective grâce à l'envoi à domicile des instruments d'évaluation de la qualité de vie EORTC QLQ-C30 et QLQ-H&N35.

RESULTATS : quatre-vingt-trois patients ont été inclus, 21 (25.3%) patients ont été pris en charge par chirurgie et 62 (74.6%) ont été traités par radio±chimiothérapie. Tous les patients traités par chirurgie ont bénéficié d'un traitement adjuvant par radio±chimiothérapie. Le suivi médian était de 37.0 mois. La survie sans progression et la survie globale à 3 ans étaient respectivement de 66.9% et 69.1% dans le groupe chirurgical et 80.6% et 85.7% dans le groupe non chirurgical. Aucune différence significative n'a été mise en évidence en termes de survie sans progression, survie globale, survie spécifique et survie sans rechute locale ou métastatique. En fin de traitement, 52 (64.5%) patients présentaient un symptôme de grade III, sans différence significative entre les deux groupes. Cependant, la mucite de grade II-III en fin de traitement était significativement plus décrite dans le groupe chirurgical (17 (85%) *versus* 33 (53.2%), $p=0.0097$). A 6 mois, 9 patients (12.6%) présentaient encore un symptôme de grade II et 1 patient rapportait un symptôme de grade III. La pose d'une sonde d'alimentation a été réalisée chez 14 (66.7%) patients dans le groupe chirurgical et 35 (56.4%) dans le groupe non-chirurgical ($p=0.282$). A 1 an, seulement 5 patients requéraient encore une alimentation entérale. L'évaluation de la toxicité tardive à 24 mois ne retrouvait pas de symptôme de grade III. Quarante-cinq patients (11 dans le groupe chirurgical, 34 dans le groupe non chirurgical) ont participé à l'analyse prospective de la qualité de vie. Le délai médian entre la fin des traitements et la réponse aux questionnaires était de 38.4 mois. Les patients ont rapporté significativement plus de fatigue, de perte d'appétit et une nécessité de prendre des compléments alimentaires plus importante après chirurgie, alors que les patients du groupe radio±chimiothérapie ont décrit significativement plus de problèmes salivaires, bucco-dentaires et plus de difficultés à avaler. Enfin, le score de qualité de vie globale tendait à être meilleur dans le groupe radio±chimiothérapie selon le questionnaire EORTC QLQ-C30 (77.6 vs 65.2, $p=0.0696$).

CONCLUSION : aucune différence n'a été mise en évidence entre chirurgie première et radiothérapie ± chimiothérapie dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx HPV-induits de stade I-III. Cependant, tous les patients traités chirurgicalement ont reçu une radio±chimiothérapie adjuvante. Dans les deux groupes la toxicité aiguë était importante, avec une majorité de patients présentant au moins un symptôme de grade III en fin de traitement. La réalisation d'une chirurgie semble majorer le risque de mucite aiguë de grade II-III en fin de traitement. Toutefois, la tolérance à distance était excellente dans les deux groupes. Enfin, les profils de toxicité rapportés par les patients différaient entre les deux traitements et la radiothérapie pourrait être associée à une meilleure qualité de vie globale à distance des traitements. Ces données seront à confirmer par la réalisation d'études prospectives.

MOTS-CLES : Carcinome épidermoïde, oropharynx, HPV, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, localisé, localement avancé, efficacité, tolérance, qualité de vie