

Année 2025/2026

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Pierre RIEBLER

TITRE

Impact des marges sur la récurrence locorégionale des carcinomes épidermoïdes opérés par voie transorale robotisée

Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre 2025 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Sylvain MORINIERE, ORL et chirurgie cervico-faciale, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Arnaud PARE, Chirurgie Maxillo-faciale, plastique et brûlés, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Cécilia ROUSSELOT-DENIS, Anatomie et cytologie pathologiques, PH, CHRU de Tours – Tours

Docteur Michel TOSSOU, ORL et chirurgie cervico-faciale, PH, Centre Hospitalier Simone Veil – Blois

Directeur de thèse : Professeur Bertrand BAUJAT, ORL et chirurgie cervico-faciale, Sorbonne Université – Paris

RESUME

Introduction : en chirurgie robotique, l'analyse des marges est sujet à controverse avec une absence de consensus dans la littérature pour définir un statut R0 ou R1. L'objectif principal était l'étude de l'impact des marges histologiques sur la récurrence locale des carcinomes épidermoïdes opérés en TORS. Les objectifs secondaires étaient l'étude de la survie à 5 ans et l'identification de facteurs de risque de récurrence locale.

Matériel et méthodes : l'ensemble des patients opérés en TORS d'un carcinome épidermoïde entre janvier 2009 et décembre 2021 dans deux hôpitaux universitaires ont été inclus. Les critères d'exclusion étaient une radiothérapie pré-opératoire, une histologie autre que le carcinome épidermoïde et l'absence de primitif retrouvé sur la pièce opératoire. La récurrence locale était définie selon les critères d'Odense-Birmingham. Les patients étaient répartis en deux groupes : groupe R0 marges histologiques ≥ 1 mm et groupe R1 marges histologiques < 1 mm. Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence locale et les critères de jugement secondaires, la survie sans récurrence loco-régionale, la survie sans événement et la survie globale.

Résultats : parmi les 203 patients opérés, 63 ont été exclus (43 antécédents de carcinome épidermoïde, 16 histologies autres que carcinome épidermoïde et 4 pièces opératoires sans primitif retrouvé), 69 avaient des marges ≥ 1 mm et 71 des marges < 1 mm. La localisation des lésions était oropharyngée ($n = 95$), hypopharyngée ($n = 16$) et supraglottique ($n=29$). Le statut P16 était positif pour 46 des lésions oropharyngées. Le statut P16 était plus fréquemment positif dans le groupe R1 ($n = 30$) que dans le groupe R0 ($n = 16$) ($p < 0,01$). 68 tumeurs étaient classées pT1, 66 étaient pT2 et cinq étaient pT3. 54% des patients du groupe R0 et 65% des patients du groupe R1 ont eu un traitement complémentaire ($p < 0,08$). Les survies à 5 ans des groupes R0 versus R1 ont été comparées : la survie sans récurrence locale était de 81% versus 74% ($p = 0,28$), la survie sans récurrence loco-régionale de 69% versus 57% ($p = 0,13$), la survie sans événement de 68% versus 55% ($p = 0,13$) et la survie globale de 73% versus 55% ($p = 0,29$). L'analyse univariée retrouvait un risque accru de récurrence loco-régionale en cas de consommation d'alcool (HR = 2,66 (1,35–5,24) ; $p < 0,01$), de consommation tabagique supérieure à 10 paquets-années (HR = 3,70 (1,33–10,33) ; $p < 0,01$) et un risque diminué en cas de statut ganglionnaire positif (HR = 0,43 (0,21–0,90) ; $p = 0,02$). L'analyse multivariée retrouvait un risque accru de récurrence loco-régionale en cas de consommation d'alcool (HR = 2,66 (1,35-5,24) ; $p < 0,01$).

Conclusion : cette étude ne retrouve pas de différence significative de récurrence locale ou de survie globale à 5 ans entre les deux groupes, ni de facteur de risque de récurrence loco-régionale. L'objectif d'obtenir des marges supérieures à 1 mm permet dans 54% des cas de réaliser un traitement chirurgical seul, permettant de conserver la solution thérapeutique par radiothérapie en cas d'un nouvel événement carcinologique dans le futur.

MOTS CLES

Marges d'exérèse

Carcinome épidermoïde

Interventions chirurgicales robotisées

Récidive

UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*

Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*

Pr Hélène BLASCO, *Recherche*

Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) - 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN - 2004-2014

Pr Patrice DIOT - 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ - P. ARBEILLE - A. AUDURIER - A. AUTRET - D. BABUTY - C. BARTHELEMY - J.L. BAULIEU - C. BERGER - JC. BESNARD - P. BEUTTER - C. BONNARD - P. BONNET - P. BOUGNOUX - P. BURDIN - L. CASTELLANI - J. CHANDENIER - A. CHANTEPIE - B. CHARBONNIER - P. CHOUTET - T. CONSTANS - C. COUET - L. DE LA LANDE DE CALAN - P. DUMONT - J.P. FAUCHIER - F. FETISSOF - J. FUSCIARDI - P. GAILLARD - G. GINIES - D. GOGA - A. GOUDEAU - J.L. GUILMOT - O. HAILLOT - N. HUTEN - M. JAN - J.P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - Y. LANSON - O. LE FLOCH - Y. LEBRANCHU - E. LECA - P. LECOMTE - AM. LEHR-DRYLEWICZ - E. LEMARIE - G. LEROY - G. LORETTE - M. MARCHAND - C. MAURAGE - C. MERCIER - J. MOLINE - C. MORAIN - J.P. MUH - J. MURAT - H. NIVET - D. PERROTIN - L. POURCELOT - R. QUENTIN - P. RAYNAUD - D. RICHARD-LENOBLE - A. ROBIER - J.C. ROLLAND - P. ROSSET - D. ROYERE - A. SAINDELLE - E. SALIBA - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - D. SIRINELLI - J. WEILL

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive - réanimation
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie - gastroentérologie
ESPITALIER Fabien	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive - réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie

LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor Anatomie || MALLET Donatien | Soins palliatifs |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas.....	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVARREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILLOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie Orthophoniste |

CLOUTOUR Nathalie Orthophoniste |

CORBINEAU Mathilde Orthophoniste |

HARIVEL OUALLI Ingrid Orthophoniste |

IMBERT Mélanie Orthophoniste |

SIZARET Eva Orthophoniste |

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes de cette Faculté,

de mes chers condisciples

et selon la tradition d'Hippocrate,

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

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira

les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants

l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères et consœurs si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Sylvain MORINIERE, président du jury,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury mais surtout de m'avoir proposé de mener ce travail qui m'a particulièrement plu. Je mesure la chance d'avoir pu profiter de vos enseignements au cours du semestre passé à vos côtés. Je vous témoigne toute ma reconnaissance pour votre disponibilité, pour votre patience, pour l'aide que vous m'avez apporté et pour la compréhension dont vous avez su faire preuve au cours de mes années d'internat.

A Monsieur le Professeur Bertrand BAUJAT, directeur de thèse et membre du jury,

Je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail et de m'avoir accompagné dans la construction et la rédaction de ce manuscrit qui aurait été bien différent sans votre réflexion et vos précieux conseils. Je vous remercie aussi de m'avoir fait confiance en m'ayant confié mon travail de master qui fut très enrichissant tant sur le plan scientifique que personnel. Enfin, permettez-moi de vous témoigner toute ma reconnaissance pour m'avoir permis de parfaire ma formation en cancérologie cervico-faciale au sein de votre équipe parisienne.

A Monsieur le Professeur Arnaud PARE, membre du jury,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je garderai un excellent souvenir du trimestre passé à tes côtés lors de mon semestre à Trousseau. Ton calme, ta patience et ta bonne humeur ont su effacer la charge de travail et m'ont permis de gagner confiance en moi. Ton sérieux et tes compétences chirurgicales sont un exemple pour moi.

A Madame le Docteur Cécilia ROUSSELOT-DENIS, membre du jury,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer et de juger ce travail qui n'aurait pas été possible sans votre implication et votre temps précieux consacré à la relecture des lames. Les échanges avec vous m'ont permis d'appréhender le rôle crucial de l'anatomopathologiste et ses difficultés.

A Monsieur le Docteur Michel TOSSOU, membre du jury,

Cher Monsieur Tossou, permettez-moi de vous témoigner ma gratitude pour votre investissement dans ma formation lors de mon stage à Blois. Votre sagesse et votre humanité ne sont pas étrangères à la réputation du stage Blésois, comme en témoigne le nombre toujours croissant d'internes souhaitant y passer un semestre. Votre départ bien mérité laissera un vide qu'il sera difficile de combler. Merci d'avoir accepté de juger mon travail en participant à ce jury de thèse.

Au Professeur Emmanuel LESCANNE,

Je n'ai pas eu la chance de passer un semestre à vos côtés et c'est là un grand regret car vous incarnez à mes yeux l'excellence. Votre prestance et votre éloquence n'y sont pas étrangères. Merci pour tout.

Au Professeur David BAKHOS,

Merci pour tes enseignements qui ont su me faire apprécier l'otologie sans pour autant réussir à m'en faire tomber amoureux. Merci pour ton investissement dans notre formation.

Au Docteur Soizick PONDAVEN,

Merci de m'avoir accueilli pendant ce semestre à vos côtés, vous avez, à ma grande surprise, su me faire aimer l'ORL pédiatrique. Clocheville ne serait pas le même endroit sans votre présence et votre bon sens et ce stage serait bien différent sans ces déjeuners à vos côtés.

Au Docteur Eric PINLONG,

Merci pour ton accompagnement lors de mes débuts à Tours. Bien qu'exigeant et rigoureux, tu as toujours su être juste et disponible pour tes internes. Merci pour ta présence et ta bienveillance.

Au Docteur Franck MARMOUSET,

Merci pour tes enseignements pointus et parfois novateurs que tu as sus me dispenser dès mon premier semestre. Ta gentillesse, ta disponibilité et ta modestie sont exemplaires.

Au Docteur Charles AUSSEDAT,

Un grand merci pour tout Charles, j'espère qu'un jour j'aurais la moitié de tes compétences en élevage de poules et en permaculture pour la gestion de mon potager.

Au Docteur Luc BOULLAUD,

Mon cher Luc, ces six mois passés à tes côtés à Clocheville ont été un régal. Tu m'as rapidement accordé ta confiance ce qui dans les faits s'est traduit par la possibilité d'avoir une activité libérale (rare pour un interne de sixième semestre) avec des patients recrutés uniquement au SSR. Je te souhaite beaucoup de septoplasties saupoudrées de beaucoup de bonheur à Pau.

Au Docteur Thuy-Tran TRINH,

Ma chère Thuyt, je me souviendrai toujours de notre première conversation dans cet ascenseur de Bretonneau à l'occasion de ma première journée d'internat. Merci de m'avoir supporté et d'avoir été présente en tant que cointerne puis en tant que chef. Rire avec toi au téléphone pendant les astreintes les a rendues moins pénible. Je te souhaite beaucoup de bonheur.

Au Docteur Marianne SCHLEICH,

Ma chère Marianne, merci de t'être occupée de moi (en tout bien tout honneur) à mon arrivée lors de mon premier semestre à Bretonneau. N'oublions pas que tu m'as appris les bases, notamment comment retirer un bouchon de cérumen, ce qui n'est pas rien puisque c'est l'essentiel de mon activité de remplaçant et donc finalement, si je peux manger à la fin du mois, c'est un peu grâce à toi. Merci pour ta gentillesse, pour ta disponibilité mais surtout pour ta constance.

Au Docteur Eliott CAILLAUD,

Mon cher Eliott, j'ai eu la chance d'être interne avec toi et je reste encore admiratif de ce côté masochiste que tu as. Merci pour ta présence, pour ton aide et la gentillesse dont tu as toujours su faire preuve avec moi. Prends soin de toi et de ta famille.

Au Docteur Mourad AGGAD,

Mon ami, peu de chirurgiens peuvent prétendre à tant d'excellence tout en faisant preuve d'autant d'humanité et d'humilité. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta famille. Merci pour ton soutien.

Au Docteur Charles-Edouard ROUF,

Cher Charles-Edouard, merci de m'avoir tant appris lors de mon passage à Blois puis lors de tes journées à Bretonneau. Tu es un excellent chirurgien et nous espérons tous qu'un jour nous t'arriverons à la cheville. Merci pour ton humour. Je n'oublierai jamais que seule ta patience peut égaler ton amour pour la chirurgie endonasale.

Au Docteur Chrystelle QUEIROS,

Chère Chrystelle, merci pour ta bienveillance et ton aide lors de mon passage à Trousseau. J'ai réussi par conjurer le mauvais sort et mes astreintes sont (parfois) un peu plus calmes que ce qu'elles étaient.

Au Docteur Sarah ATALLAH, tu m'as fait découvrir l'ORL quand j'étais externe, aujourd'hui j'ai la chance de passer un semestre dans ton équipe. Je te remercie pour toute l'aide que tu m'as apportée pour ce travail de thèse, sans toi la qualité des statistiques n'aurait pas été la même.

Au Docteur Isabelle WAGNER, merci pour ta bonne humeur et ta confiance. Grace à toi j'ai progressé de façon inespérée en laryngologie.

Aux Docteurs Juliette HERSHKOVITCH, Caroline DESBROSSES et Luigi STRINGA, merci pour votre gentillesse et ces moments passés ensemble autour de ces nombreux gouters. Luigi, merci pour ton apprentissage de l'italien et des subtilités féminines.

A toutes les équipes des services où je suis passé en stage : la neurochirurgie, Blois, la maxillo, Tenon et bien évidemment l'ORL de Bretonneau.

Je ne remercierai jamais assez *les IBODE de Bretonneau* avec qui j'ai toujours beaucoup ri et qui ont toujours su me soutenir et m'aider dans certains moments parfois difficiles ou de solitude. Merci.

A mes cointernes,

A Fabrice et Solène (t'es pas ORL mais c'est comme si), les deux Micaletto, à défaut de savoir vous occuper de vos plantes, vous avez su vous occuper de moi pendant ces trois années de voisinage. Bénédicte et moi sommes heureux de vous compter parmi nos amis proches. Fabrice, un dernier conseil : n'oublie pas que c'est la taille qui compte, pas le nombre de points SIGAPS.

A Léa P, on se sera bien marrés pendant ces quelques années d'internat, je prendrai toujours plaisir à t'écouter raconter des histoires à peine romancées et jamais exagérées. Je te souhaite botox et liftings sur la Côte d'Azur.

A tous mes cointernes de Bretonneau, le Dr Bouscouriou (petit ange parti trop tôt), Justin, Laura, Jean, Yasmine, Marie, Elie, Sandrine, Pauline, Chakib, les Totally Spies ce fut un plaisir de partager des semestres avec vous.

A Dimitri, Samy, Antonin, Jean et Suzanne, les heureux gagnants des jeux paralympiques dans la catégorie extraction dentaire. Merci pour ces moments, je me suis régalié.

A Quentin, Arnaud et Louise, alors les brulologues, on s'est pris pour des chirurgiens ?

A Geoffroy, souviens-toi cher ami de ces gardes Blésoises : calmes et courtes. Encore merci de m'avoir remis la 4K.

A Camille, à mon grand regret, nous n'avons pas assez profité ensemble de ces années d'internat. Mais je suis serein : les années passant, je me rapprocherai probablement de mes amis urologues.

Et a mes cointernes de Tenon, Abdul, Alexis et Yasmine, merci pour ces barres de rire, merci de m'avoir permis de libérer tant de temps pour terminer cette thèse.

A ma famille.

A mon père, merci Papa d'avoir toujours été disponible et à l'écoute. Je n'aurai pas pu accomplir tout cela sans ton aide tant morale que matérielle. Tu es l'un des rares, si ce n'est le seul, à avoir toujours cru en moi et à m'avoir toujours fait confiance. J'ai toujours été admiratif de ton savoir encyclopédique. Ta présence est précieuse. Bénédicte et moi sommes heureux de pouvoir compter sur toi. Je t'aime.

A ma mère, merci ma petite maman d'avoir toujours répondu présente. Depuis mon enfance tu t'es toujours décarcassée pour moi et ta gentillesse n'a pas toujours été récompensée par mon impatience. Je te suis infiniment reconnaissant pour tout, je n'aurai jamais pu faire toutes ces choses sans toi. Je t'aime.

A Anne, Nadji, Isaac et Sacha, *Anne* tu es une grande sœur exemplaire, tu as toujours su être là quand il le fallait. *Nadji*, je ne compte plus le nombre d'années depuis lequel tu fais partie de la famille, merci pour ta curiosité et ton humour. *Isaac, Sacha*, je suis heureux de vous avoir vu grandir, vous martyriser restera mon activité favorite jusqu'à ce que vous soyez plus grand que moi.

A Vincent, Cécile, Ange et Noé, merci de m'avoir prêté votre canapé les veilles de concours en première année, merci de m'avoir permis de me faire de l'argent de poche en faisant la plonge à Ouh La La ! quand j'étais étudiant. Je suis heureux que votre vie de sudistes vous convienne, après tout, c'était la seule solution pour pouvoir profiter d'un abonnement au vélodrome ! J'espère pouvoir continuer à profiter de moments avec vous quatre.

A Antoinette et Barbara, nous avons deux points en commun : notre amour pour les chats et notre amour pour Bénédicte. Merci d'être présentes pour elle et pour nous.

A mes amis,

A Hugo et Jonathan, mes deux amis d'enfance, le temps et la distance nous ont écartés mais pas séparés. Mes études à rallonge n'y sont pas étrangères, j'espère que nous continuerons à avoir la chance de passer des moments ensemble et d'entretenir notre amitié.

A mes amis du lycée, Gwenn, Laura, Alex, Robin, Margot, Inès et Axelle, à vos +1 et même à vos +2, beaucoup de temps a passé mais j'ai toujours la chance de vous compter parmi mes amis même si je sais qu'il est parfois difficile pour vous de suivre mes pérégrinations. J'ai hâte de tous vous revoir.

A Céline, même si ce n'est pas toujours évident de voir ma petite mangeuse de choucroute, te voir toi et ta famille est toujours un plaisir. J'ai hâte que tu me racontes ton voyage (si tu te décides à rentrer un jour) !

A Pauline, la petite rennaise devenue parisienne, j'ai été très heureux de te retrouver et constater que rien n'avait changé. Je garderai longtemps des souvenirs de nos soirées rennaise et de notre échappée Berlinoise.

A Emmanuelle, probablement la plus sensible et créative de mes amies, tu as pourtant toujours su nous tenir par les balls, ton escapade bretonne ne me permet plus de te voir autant que je le souhaiterais mais nous passerons plus souvent pour produire de nouvelles œuvres dans ton atelier.

A Kéoma et Anne, c'était quand même mieux quand vous habitiez à cinq minutes à pied de chez moi. Aubervilliers ça me paraît déjà être l'autre bout du monde, alors, s'il vous plait, ne partez pas trop loin pour faire pousser vos courgettes bio.

A Cécile et Vincent, bien que moins performants pour sortir ensemble que lors de notre séjour Coréen, j'ai hâte de vous revoir et je ne serai pas contre une nouvelle escapade bavaroise.

Aux Faux Frères + Popo, je pense que nous mesurons tous la chance d'avoir pu faire tout ce chemin ensemble, les choses auraient été très différentes sans cette bande et vous méritez chacun un paragraphe à part entière tant il y a de choses à dire. Voyez en ce pavé le témoignage de l'importance que vous avez. *A Adrien*, le servo des opérations, toujours dans les bons plans, tu es vraiment un chic type, ces vacances à Hendaye et à Esparron en disent long sur ta générosité. *A Clément*, j'ai été chanceux qu'un des plus drôle de la bande parte avec moi à

Tours car ta présence là-bas a contribué à rendre le temps un peu moins long, je me souviendrai longtemps de cette trachéotomie faite entre copains, prends soin de toi mon chat. *A Frédéric*, le curieux qui s'intéresse et qui aime découvrir, merci d'apporter un peu de calme et de tempérance dans cette bande d'excités, hâte que tu me cuisines un bon petit plat. *A Pauline*, merci pour ta gentillesse, ta générosité et toute ta confiance, l'un des plus beaux voyages que j'ai fait ce fut avec toi et le Hoche, je m'en souviendrai toute ma vie, les gars et moi avons de la chance de t'avoir comme amie (même si t'es une fille), j'espère que tu seras heureuse à Marseille bébé (PS : je ne suis pas rancunier mais je crois que je dois toujours te renverser un verre d'eau dessus). *A Raphael J*, pas toujours facile d'être bon à la pétanque, surtout quand on joue contre moi, mais heureusement pour toi tu as d'autres qualités notamment à Mario Kart et à Smash Bros, j'attends avec impatience notre prochaine soirée pleine d'intelligence. *A Raphael R*, Reitouze ma Reitouze, nos années d'externat auraient pu être bien différentes sans cette proximité alphabétique (même si Louise a essayé de se glisser entre nous), j'ai toujours eu du mal à accepter que tu sois plus rapide que moi sur une paire de skis mais ce problème sera réglé lorsque j'aurai pris quelques kilos. *A Théo*, une chose m'a toujours échappée : tu as choisi une belle spécialité, une belle ville, une belle moto, une belle femme, une belle famille tu es presque roux et pourtant tu supportes l'OM. Je pense que nous exigeons tous des réponses. J'arrête de t'embêter sinon tu vas venir t'en prendre à mes pots de fleurs. Merci d'être l'ami que tu es. *A Thibault*, celui qui n'abandonnera jamais et qui fait toujours preuve d'une loyauté sans faille, tu es drôle, intelligent et gentil. Ton seul défaut ? Cette pulsion incontrôlable que tu as de te frotter à tous les poteaux que tu croises. *A Thomas*, le chic type calme, sportif et brillant du groupe qui se transforme après minuit pour jouer à Chi-Fou-Shot, merci de m'avoir enfin permis d'avoir un ami avec qui parler de photo.

A Léa B, tu es une amie fidèle que j'ai parfois un peu malmenée (souviens-toi les verres d'eau dans la cuisine à Noirmoutier, cela dit, tu ne t'en souviens peut-être pas) mais j'apprécierai et complimenterai toujours ton style vestimentaire.

A Louise et Xavier, c'est à 8h matin dans le tram en rentrant de soirée que vous êtes les plus beaux.

A Louise, merci de m'avoir fourni le gîte pendant mon dernier semestre à Tours. D'externe de petite chirurgie, tu es devenue une amie. Merci pour ta joie et ta bonne humeur. Au fait, j'ai entendu dire que Cléopâtre était jalouse de ton nez.

A Julie, Johanna, Marion, Arthur, Carole, Anastassia et Delphine, j'ai eu la chance de vous rencontrer pendant l'externat et de faire de vous mes amis. Merci pour votre présence au cours de ces années.

A Bénédicte.

Ma Béné, j'ai gardé le meilleur pour la fin puisque tu m'as appris qu'il fallait toujours garder de la place pour un petit truc sucré à la fin.

Cela fait maintenant longtemps que nous partageons nos vies, certaines personnes n'auraient pas parié un sou sur nous, et pourtant, même après plusieurs années d'internat dans des villes différentes nous sommes toujours là. Ce morceau de papier est une étape supplémentaire que nous franchissons ensemble, puisque ce sera ton tour d'ici quelques jours et nous pourrons ajouter cela à la pile de choses accomplies ensemble.

J'ai toujours admiré ton intelligence et ton calme, si bien mis en valeur par une petite touche de maladresse, et aujourd'hui il n'est plus question de faire sans. Tu m'as toujours épaulé et tu m'as toujours accordé une confiance aveugle et pour cela je te dis merci.

Il nous reste encore beaucoup de choses à faire ensemble, la route est longue, mais ça viendra. Faire tout cela aux côtés d'une personne aussi belle, ça n'a pas de prix.

Je t'aime.

TABLE des MATIERES

Abstract	p.18
1. Introduction	p.20
2. Methods	p.21
2.1 Study design	p.21
2.2 Inclusion and exclusion criteria	p.21
2.3 Data and variables	p.21
2.4 Objectives and outcomes	p.22
2.5 Statistical analysis	p.23
2.6 Ethics	p.24
3. Results	p.25
3.1 Patients' and tumors' characteristics	p.25
3.2 Oncological and survival outcomes	p.25
3.3 Univariate and multivariate analysis	p.26
4. Discussion	p.28
5. Conclusion	p.32
6. Conflict of interest	p.32
7. References	p.33
8. Figures	p.37
9. Tables	p.43
10. Appendix	p.47

Impact of margins on locoregional recurrence in trans-oral robotic surgery: a multicentric retrospective study

Pierre Riebler¹, Sylvain Morinière¹, Cécilia Rousselot², Bertrand Baujat³, Sarah Atallah³

1 Departement of ENT and Head and Neck surgery, Centre Hospitalier Régional de Tours, 2 bd Tonnellé, 37044, Tours, France

2 Departement of cytology and pathology, Centre Hospitalier Régional de Tours, 2 bd Tonnellé, 37044, Tours, France

3 Departement of ENT and Head and Neck surgery, Hôpital Tenon, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, 4 rue de la Chine, 75020, Paris, Sorbonne Université

Abstract

Introduction: in robotic surgery, margin analysis is controversial, with no consensus in the literature on how to define R0 or R1 status. The main objective was to study the impact of histological margins on local recurrence of squamous cell carcinomas operated on using TORS. Secondary objectives were to study 5-year survival and identify risk factors for local recurrence.

Materials and methods: all patients who underwent TORS for squamous cell carcinoma between January 2009 and December 2021 in two university hospitals were included. Exclusion criteria were preoperative radiotherapy, histology other than squamous cell carcinoma, and absence of primary tumor in the surgical specimen. Local recurrence was defined according to the Odense-Birmingham criteria. Patients were divided into two groups: R0 group with histological margins ≥ 1 mm and R1 group with histological margins < 1 mm. The primary endpoint was local recurrence-free survival, and the secondary endpoints were locoregional recurrence-free survival, event-free survival, and overall survival.

Results: among the 203 patients who underwent surgery, 63 were excluded (43 with a history of squamous cell carcinoma, 16 with histology other than squamous cell carcinoma, and 4 surgical specimens with no primary tumor found), 69 had margins ≥ 1 mm, and 71 had margins < 1 mm. The lesions were located in the oropharynx (n=95), hypopharynx (n=16), and supra-glottic larynx (n=29). P16 status was positive for 46 of the oropharyngeal lesions. P16 status was more frequently positive in the R1 group (n = 30) than in the R0 group (n = 16) ($p < 0.01$). Sixty-eight tumors were classified as pT1, 66 were pT2, and five were pT3. 54% of patients in the R0 group and 65% of patients in the R1 group received adjuvant therapy ($p < 0.08$). The 5-year survival rates of the R0 versus R1 groups were compared: local recurrence-free survival was 81% versus 74% ($p=0.28$), locoregional recurrence-free survival was 69% versus 57% ($p=0.13$), event-free survival was 68% versus 55% ($p=0.13$), and overall survival was 73% versus 55% ($p=0.29$). Univariate analysis found an increased risk of local-regional recurrence in cases of alcohol consumption (HR = 2.66 (1.35–5.24); $p < 0.01$), smoking more than 10 pack-years (HR = 3.70 (1.33–10.33); $p < 0.01$) and a reduced risk in cases of positive lymph node status (HR = 0.43 (0.21–0.90); $p = 0.02$). Multivariate analysis found an increased risk of locoregional recurrence in cases of alcohol consumption (HR = 2.66 (1.35–5.24); $p < 0.01$).

Conclusion: this study found no significant difference in local recurrence or overall survival at 5 years between the two groups, nor any risk factors for locoregional recurrence. The goal of achieving margins greater than 1 mm allows for surgical treatment alone in 54% of cases,

making it possible to preserve radiotherapy as a treatment option in the event of a new cancerous event in the future.

Keywords:

Margins of excision

Carcinoma, squamous cell

Robotic surgical procedure

Recurrence

1. Introduction

In 2022, head and neck cancers were the sixth most common cancer with 946,000 cases and the sixth most deadly cancers with 482,000 deaths worldwide [1]. The management of squamous cell carcinoma (SCC) of the upper aero-digestive tract mainly relies on surgery. For the surgeon, the goal is to remove the malignant tumor without any microscopic residual disease. Analysis of surgical margins of head and neck SCC is a determining prognostic factor for recurrence and survival. For many anatomical locations such as oral cavity, margins are considered as clear when ≥ 5 millimeters (mm) [2].

Trans-Oral Robotic Surgery (TORS) developed since 2006 has become the gold standard for the treatment of small malignant tumors of the oropharynx [3,4] and of the supraglottic larynx [5]. Yet, in robotic surgery, achieving clear margins remains a challenge for the surgeon due to the small working space and to the anatomical constraints. The histopathological analysis of margins is still controversial with a lack of consensus in the literature to define positive or negative margins [6–8] and the threshold of < 1 mm is often used to define “close margins”[9].

Our hypothesis was that the histopathological margins of the tumor after TORS had an impact on locoregional recurrence.

The main objective of our study was to study the impact of histopathological margins on locoregional recurrence free survival.

The secondary objectives were the study of local recurrence free survival, event-free survival, overall survival and the identification of risk factors of local recurrence.

2. Methods

2.1 Study design

We performed a retrospective multicentric study of the patients treated with TORS for a SCC between the first of January 2009 and the 31st December 2021 in two French tertiary referral hospitals. In the first hospital, robotic surgery started in 2009 and in the second it started in 2019. Data gathering stopped on the 31st December 2024 to have at least three years of follow-up. We followed the STROBE statement [10].

2.2 Inclusion and exclusion criteria

Patients were included if they had TORS for a malignant tumor of oropharynx, supraglottic larynx or hypopharynx.

Exclusion criteria were an history of head and neck cancer or radiotherapy, absence of tumor on the surgical specimen (small tumors totally removed by the biopsy during the biopsy; tonsillectomy and basiglossectomy for SCC of unknown primary site) and malignant tumors other than squamous cell carcinoma on the final pathology report.

2.3 Data and variables:

Data were collected from the patients' electronic health record and included:

- demographic data: age at surgery, sex, care center, last contact date, deceased or not, date of death,
- clinical data: alcohol consumption, pack-years of smoking (0 vs 1 to 9 vs ≥ 10), recurrence, date of recurrence, postoperative adjuvant radiotherapy or radio-chemotherapy,
- surgical procedure data: duration of the TORS procedure, associated cervical lymph node dissection,
- tumor data: anatomical location, histopathological type, margin status, surgical recut status, lymphovascular invasion (LVI), perineural invasion (PNI), number of invaded nodes, extra-nodal extension (ENE), pTNM eighth edition and the P16 status determined by immunohistochemistry.

Date of recurrence:

Date of recurrence was defined as the date of the first sampling proof of the local or regional recurrence. When no biopsy was performed, we used the date of the first imaging confirming recurrence.

Local recurrence:

The local recurrence was defined according to the Odense-Birmingham criterions [11] which relies on 1) the appearance of a new tumor on the same anatomical subsite 2) with a distance of less than three mm from the first tumor and 3) within 3 years after the first cancer.

Margins:

Surgical specimens were oriented to guide surgical recuts. Lateral and deep margins were measured in millimeters and the shortest was retained as the minimal margin. When pathology report did not contain the margin value in millimeters, margins were determined as follow: if the pathology report indicated “contact” the margin was zero mm and when it indicated “at distance” the margin was one mm. We divided patients into two groups: margins ≥ 1 mm (group 1) and margins < 1 mm (group 2).

Follow-up:

The last contact date was defined as the patient’s last appointment or last imaging exam.

For any patient who was lost to follow up, we searched public databases to find out whether the patient was deceased or not.

2.4 Objectives and outcomes:

The main objective was to study the impact of margins on locoregional recurrence free survival (LRFS) of SCC treated with TORS without history of head and neck radiotherapy.

The secondary objectives were to study the Local recurrence free survival (LFS), event free survival (EFS), the overall survival (OS) and to identify risk factors of locoregional recurrence of SCC treated with TORS without history of head and neck radiotherapy.

The main outcome was the LRFS at five years from surgery.

The secondary outcomes were the LFS at three years from surgery, the EFS at five years from surgery, the OS at five years from surgery and the 95% confidence intervals for hazard ratios.

LFS was defined as the time between surgery and local (T) recurrence or death (any cause) or loss of follow-up. The time of follow up for LFS was limited to 36 months to match Odense-Birmingham definition's criterion of LR.

LRFS was defined as the time between surgery and local (T) or regional (N) recurrence or death (any cause) or loss of follow-up.

EFS was defined as the time between surgery and local (T) or regional (N) or distant (M) recurrence or death (any cause) or loss of follow-up.

OS was defined as the time between surgery and death (any cause) or loss of follow-up.

2.5 Statistical analysis:

Continuous variables were described by their mean and range and were compared with Student's t-test. Categorical variables were described by their effectives and compared with Chi-2 test or Fisher's exact test.

Survival analyses were performed with Kaplan-Meier curves, and we used log-rank test to compare groups. We performed subgroup analyses to study the impact of margins over LRFS 1) for patients with or without adjuvant therapy 2) for patients with or without P16 positive tumors.

An univariate model was used to test clinically relevant variables chosen in agreement with a surgeon (SM) and a biostatistician (SA) (age, sex, history of alcohol consumption, tobacco consumption, anatomical localization of SCC, LVI, PNI, ENE, pT, pN, M, margins (mm), positivity of recuts)

A multivariable Cox proportional hazards model was developed using the stepwise method with a threshold of inclusion $p < 0.01$ and a threshold of exclusion $p > 0.05$. Relevant variables were chosen among the variables used for the univariate model and after analysis of the correlation matrix and of the Variance Inflation Factor. Proportional hazard assumption was validated by measuring Schoenfeld residuals. Patients with missing data were excluded from the multivariate analysis.

Results were considered statistically significant when p-value was < 0.05 .

Statistical analyses were performed using *Python*'s (version 3.13.3) libraries *scipy* (v1.15.3), *statsmodels* (v0.14.4) and *lifelines* (v0.30.0).

2.6 Ethics:

This study received the approval of the Ethic Committee n°2025-037 of University Hospitals of Tours.

3. Results

3.1 Patients' and tumors' characteristics

Among 203 patients who were treated with TORS between January 1st 2009 and December 31st 2021, 43 were excluded because of a previous history of head and neck cancer, 16 were excluded because the tumor was not a SCC and four patients were excluded because no tumor was found on the surgical specimen.

The analyses included 140 patients (118 and 22 per institution): 69 had margins ≥ 1 mm (group 1) and 71 had margins < 1 mm (group 2) (figure 1). Among them, forty-four (29.3%) patients had positive margins.

Groups' characteristics (table 1) were equal except for P16 status with more than two times more P16 positive oropharyngeal tumors in group 2 (65%) than in group 1 (48%) ($p < 0.002$). Tumors' size, lymph nodes status and tumor stage did not differ between the groups.

Seven patients with margins ≥ 1 mm had positive recuts. For one of them the tumor board did not propose any adjuvant treatment, and he had a metastatic recurrence at 15 months treated by cyberknife and died at 39 months due to a pulmonary adenocarcinoma. Among the others, one had a local recurrence at 12 months treated with chemotherapy and died à 25 months; another patient had an early local and metastatic recurrence at five months treated with immunotherapy and chemotherapy and died eight months after surgery. One had a local recurrence at 12 months from surgery treated with chemotherapy and died 25 months after surgery.

Adjuvant radiotherapy was needed for 83 (59%) patients: 37 (54%) in group 1 and 46 (65%) in group 2.

3.2 Oncological and survival outcomes:

Median follow-up was 56 months (Q1 = 34.8 months; Q3 = 90.3 months; range: 1 to 183 months). At five years, eight (5.7%) patients had had a local recurrence (five in group 1 and three in group 2), 10 (7.1%) had had a lymph node recurrence (four in group 1 and six in group 2), 12 (8.6%) had had a metastatic evolution (five in group 1 and seven in group 2) and 54 (38.6%) had died (21 in group 1 and 33 in group 2).

Local recurrences occurred during the first year for five out of eight patients and during the second year for three out of eight patients. In group 2, local recurrences occurred during the

first 10 months. Nodal recurrences occurred in the first three years for eight out of 11 patients and after five years for the other ones. Metastatic recurrence occurred between one and 60 months.

At three years, LFS was 70.6%. At five years, LRFS was 65.4%, EFS was 62.7% and OS was 69.0% (figure 2). Survival analysis did not identify differences between the groups for LFS (80.6% for group 1 and 73.9% for group 2; $p = 0.28$), LRFS (69.1% for group 1 and 56.9% for group 2; $p = 0.1306$), EFS (67.8% for group 1 and 55.0% for group 2; $p = 0.13$) and OS (73.4% for group 1 and 64.5% for group 2; $p = 0.2912$) (figure 3). At five years, LRFS was higher for pN+ patients (56.8%) than patients who were pN0 (66.6%) but this difference was not significant ($p = 0.1740$) (figure 4). At five years, LRFS was significantly different for patients with oropharyngeal P16+ tumors (77.1%), oropharyngeal P16- tumors (53.7%) and non-oropharyngeal P16- tumors (56.5%) ($p = 0.04$) (figure 4). At five years, LRFS was 71.3% for patients with margins ≥ 1 mm and negative recuts and 57.3% for patients with margins < 1 mm and negative recuts and 50.6% for patients with positive recuts but this difference was not significant ($p = 0.21$) (figure 4).

Subgroup analyses showed that margins did not have any impact over LRFS at five years for patients with adjuvant treatment (66.9% in group 1 and 67.4% in group 2 with $p = 0.6564$) but they had an impact over LRFS at five years for patients without adjuvant treatment (71.5% in group 1 and 34.8% in group 2 LRFS at five years with $p = 0.0013$) (figure 5).

Among oropharyngeal P16+ tumors, LRFS at five years was 93.8% for group 1 and 68.7% for group 2 ($p = 0.1107$); among oropharyngeal P16- tumors, LRFS at five years was 57.3% for group 1 and 46.2% for group 2 ($p = 0.3395$); among non-oropharyngeal P16- tumors LRFS at five years was 67.1% for group 1 and 47.6% for group 2 ($p = 0.1889$) (figure 6).

3.3 Univariate and multivariate analysis

As shown in table 3, univariate analysis for LRFS identify two covariates with an increased risk of locoregional recurrence or death: alcohol consumption ($HR = 2.66$; $IC95 = [1.35 - 5.24]$; $p = 0.0047$) and tobacco consumption ≥ 10 pack-year ($HR = 3.70$; $IC95 = [1.33 - 10.33]$; $p = 0.0124$). A positive node status was associated with a decreased risk of locoregional recurrence or death ($HR = 0.43$; $IC95 = [0.21 - 0.90]$; $p = 0.0246$).

132 patients were included in the multivariate analysis which identified alcohol consumption to have an increased risk of locoregional recurrence or death (HR = 2.66; IC95 = [1.35 – 5.24]; $p < 0.01$) (table 4).

4. Discussion

We did not identify any impact of margins over LFRS, LFS, EFS and OS for patients treated with upfront TORS for a SCC. Eight (5,3%) patients suffered from local recurrence. Univariate analysis identified an association with alcohol consumption and tobacco consumption with an increased risk of locoregional recurrence or death and positive node status was associated with a decrease of this risk. The multivariate analysis only identified alcohol consumption with an increased risk of locoregional recurrence or death. This result must be interpreted considering alcohol consumption is sometimes difficult to evaluate by the physician. Also, the quality of the data might differ from one patient chart to another. These elements are important to consider due to the retrospective design of our study.

The strengths of our study are its multicentric design, the relatively big cohort of patients treated with TORS, the long follow-up duration with 75% of the patients having a follow-up of at least 35 months and contrary to many studies that restrict their analysis to oropharyngeal tumors we included hypopharyngeal and supraglottic tumors.

Its weaknesses are its retrospective design with some missing data such as the difference between lateral and deep margins into pathology report; and a lack of power that might have impacted the statistical analysis.

Literature shows a high variability in the definition of positive margins and clear margins that range from ≥ 1 mm to ≥ 5 mm both for transoral laser surgery and TORS [6,12]. The concept of close margins can be used to stratify the risk of recurrence and here too, the definition changes from one study to another [6,12,13]. A survey of members of the American Head and Neck Society (AHNS) found out most of the surgeons did not consider different cutoff according to tumor localization and that most of them considered carcinoma in situ or severe dysplasia as a positive margin [14]. Recently, the American Society of Clinical Oncology (ASCO) proposed to considers margins from one to three millimeters as adequate [15].

Solely the concept of positive margins seems to reach a consensual definition [6,12]. We choose not to make a difference between close margins and positive margins since these situations are managed the same way during Tumor Board in both hospitals participating in the study. In our series, positive margin rate was 30.7% which is higher than rates reported in other studies which ranged from 0 to 23% [6].

When performing TORS, the surgeon faces several challenges that do not always allow him to achieve large resections with intended margins: a restricted volume of work, the presence of

major anatomic structures limiting the possibilities for resections because of vital or functional needs, the impossibility of bony resection (maxillary, mandible and hyoid bone) and the fragility of tissue which may rip and tear up. Nevertheless, the size of the tumor did not impact margins quality nor LFS, LFRS, EFS and OS. Holcomb and al observed less pT2 than pT1 P16+ oropharyngeal SCC in the group with margins ≥ 1 mm than in the group with close margins, which did not include tumors with positive margins [9].

For one of the institutions, the patients included only represent the first three years of TORS activity which might also have an impact on clear margins due to a lack of experience: it could be possible that some margins are interpreted as positive due to the tearing of tissues because of the traction force exerted by the grasper. This could make it more difficult for the pathologist to understand anatomical situation of the tumor. The impact of surgeon's TORS experience upon margins and oncological outcomes has not been evaluated yet.

These constraints make it mandatory to carry out surgical recuts of tumor's bed which, if positive, will advocate for an adjuvant treatment during the tumor board. The question is about patients with margins ≥ 1 mm with positive recuts: recuts are sometimes not in contact with the primary tumor and are affected by dysplasia or in situ carcinoma. In our study, we made no difference between these two situations and recuts were considered as positive in both cases. We did not identify any difference of LRFS according to the status of recuts, but this could be due to a lack of power with a few patients having positive recuts ($n = 22$). In both institutions, the recut status and the surgeon's experience are major arguments during tumor board to decide whether patients should have adjuvant therapy: patients with close margins but negative recuts and without any other poor prognosis factor will not have radiotherapy if its surgeon has no doubt about the localization of the recuts.

This leads to two distinct concepts that explain local recurrence even if a complete excision is performed by the surgeon: microscopic residual disease (MRD) and field cancerization (FC). MRD is defined by remaining tumoral cells of the primary tumor after surgical excision that cannot be detected by classical imaging or pathology techniques and should be considered as a poor prognosis feature [16]. To date, MRD is not used by clinicians because of the absence of routinely available techniques to detect MRD. However, some biomolecular techniques such as circulating tumor DNA seem promising [17,18].

FC consists in the accumulation of genetics anomalies within the cells of the mucosa leading to a precancerous state. Clinically, field cancerization may lead to leukoplakia or remain invisible except for the pathologist. Thus, patients with margins or recuts involved with severe dysplasia

or in situ carcinoma should be considered as more serious with an higher risk of recurrence and should receive an adjuvant treatment [16,19].

The role of tissue shrinkage after excision and fixation in margins determination is still unclear. Umstad and al observed a shrinkage of 10% immediately after oral tumor excision and no significant change after formalin fixation [20]. Vent and al failed to prove a tissue shrinkage for tonsils and their observations are in favor of an increase of tonsils volume following the formalin fixation which could be linked to the lymphoid nature of this tissue [21]. Another study from Sengupta and al suggests that the importance of shrinkage vary depending on techniques used, the duration between excision and fixation and the processing time of the samples. This led some authors to suggest that the margins to be considered positive could vary from one center to another depending on the techniques implemented [22].

In our cohort, we had more patients with P16 positive oropharyngeal SCC in the group with margin < 1 mm than in the other group although P16+ oropharyngeal SCC had better LFRS than P16- tumors and we did not observe any impact of margins upon recurrence and survival. Another study had similar results for oropharyngeal P16+ patients with a cohort of 97 oropharyngeal P16+ SCC: 75 had margins ≥ 1 mm and 22 had margins < 1 mm, no patient had adjuvant treatment (refused by 25 patients) and there was no difference on LFS, LRFS and OS [9].

Eighty-three (59.3%) patients had adjuvant therapy: 53.6% for group 1 and 64.8% for group 2. That difference tends to be significant ($p = 0.0817$). Surgeons should keep in mind that achieving margins ≥ 1 mm may spare adjuvant therapy that allows a better quality of life [23]. Also, radiochemotherapy could be useful in case of metachronous cancer, which is more frequent for patients with a history of tobacco and alcohol consumption. Recently, ASCO recommended an external radiotherapy for oropharyngeal P16+ SCC for patients treated with TORS and with close margins (< 1 mm) with a moderate level of evidence but a strong strength of recommendation [15] which highlight the complexity of the topic.

Margins were not associated with an increased risk of locoregional recurrence or death in our univariate and multivariate analysis. MagglioCCA and al had similar results but they could not perform a multivariate analysis due to a too small number of patients [24]. Fowler and al showed that margins < 1 mm had poorer LRFS and that patients with margins > 1 mm had identical outcomes compared to patients with margins > 5 mm. Age, alcohol consumption, $pT \geq 2$ and $pN \geq 2$ were associated with higher rates of locoregional recurrence or death but these results should be interpreted taking into account that the population studied was oral cavity

SCC [25]. Moore and al identified the number of attempts to achieve clear margins as a factor of poor prognosis with higher locoregional recurrences [26]. The impact of margins remains difficult to analyze due to the multiplicity of cofactors such as recuts, surgeon experience, pathologist experience of the head and neck anatomy or adjuvant therapy.

We found that patients with margins < 1 mm had a higher LRFS when receiving an adjuvant therapy with a LRFS that was comparable to patients with margins ≥ 1 mm. On the other hand, patients with margins < 1 mm without adjuvant therapy had a LRFS at five years divided by two compared to patients who received an adjuvant therapy. Thus, radiotherapy has a role in the clearance of doubtful or close margins status.

We did not consider the recut status to constitute our groups which could be a problem since some patients with margins ≥ 1 mm had positive recuts. Our subgroup analysis aimed to stratify the risk of LRFS considering the recut status. Our analysis show higher LRFS for patients with margins ≥ 1 mm and negative recuts than patients with margins < 1 mm or positive recuts with comparable LRFS for these two groups. These findings advocate for the need to achieve margins ≥ 1 mm for T1-T2 and N0-N1 tumors that could go through a single modality treatment and avoid radiotherapy.

We did not explore frozen sections in our analysis since they were not routinely performed during TORS in the two hospitals. That technique was proven to be effective to improve surgical margins and patients prognosis [6,27,28]. Another perioperative technique that could allow surgeon to achieve better margin is narrow band imaging (NBI) which consists in an endoscopic non invasive method [28]. NBI could help to define more precisely the tumor for 70.5% of the patients [29] and reduce by 20% the rate of positive margins [30].

5. Conclusion

We studied the impact of margins of head and neck SCC for patients treated by upfront TORS, and we found no significant differences of LFS, LFRS, EFS and OS between patients with margins ≥ 1 mm and patients with margins < 1 mm. Alcohol and tobacco consumption were associated with higher rates of locoregional recurrence or death. The objective of obtaining margins greater than 1 mm allows to treat 50% of patients with surgery only and allows the therapeutic solution of radiotherapy to be preserved in the event of a new oncological occurrence in the future.

6. Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74:229–63.
<https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- [2] Gallo A, Succo G. The crucial balance in surgical margins for head and neck oncology. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-Facc* 2025;45:S1. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-45-2025-N1255>.
- [3] O'Malley BW, Weinstein GS, Snyder W, Hockstein NG. Transoral robotic surgery (TORS) for base of tongue neoplasms. *The Laryngoscope* 2006;116:1465–72.
<https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000227184.90514.1a>.
- [4] Weinstein GS, O'Malley BW, Snyder W, Sherman E, Quon H. Transoral robotic surgery: radical tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:1220–6.
<https://doi.org/10.1001/archotol.133.12.1220>.
- [5] Weinstein GS, O'Malley BW, Snyder W, Hockstein NG. Transoral robotic surgery: supraglottic partial laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007;116:19–23.
<https://doi.org/10.1177/000348940711600104>.
- [6] Gorphe P, Simon C. A systematic review and meta-analysis of margins in transoral surgery for oropharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2019;98:69–77.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.09.017>.
- [7] Warner L, O'Hara JT, Lin DJ, Oozeer N, Fox H, Meikle D, et al. Transoral robotic surgery and neck dissection alone for head and neck squamous cell carcinoma: Influence of resection margins on oncological outcomes. *Oral Oncol* 2022;130:105909.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105909>.
- [8] Pool C, Weaver T, Zhu J, Goldenberg D, Goyal N. Surgical Margin Determination in the Era of HPV-Positive Oropharyngeal Cancer. *The Laryngoscope* 2021;131:E2650–4.
<https://doi.org/10.1002/lary.29533>.
- [9] Holcomb AJ, Herberg M, Strohl M, Ochoa E, Feng AL, Abt NB, et al. Impact of surgical margins on local control in patients undergoing single-modality transoral robotic surgery for HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2021;43:2434–44. <https://doi.org/10.1002/hed.26708>.

[10] Checklists. STROBE n.d. <https://www.strobe-statement.org/checklists/> (accessed May 30, 2025).

[11] Rohde M, Rosenberg T, Pareek M, Nankivell P, Sharma N, Mehanna H, et al. Definition of locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and proposal for the Odense-Birmingham definition. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2020;277:1593–9. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05953-5>.

[12] Williamson A, Moen CM, Slim MAM, Warner L, O’Leary B, Paleri V. Transoral robotic surgery without adjuvant therapy: A systematic review and meta-analysis of the association between surgical margins and local recurrence. *Oral Oncol* 2023;147:106610. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2023.106610>.

[13] Owadally W, Hurt C, Timmins H, Parsons E, Townsend S, Patterson J, et al. PATHOS: a phase II/III trial of risk-stratified, reduced intensity adjuvant treatment in patients undergoing transoral surgery for Human papillomavirus (HPV) positive oropharyngeal cancer. *BMC Cancer* 2015;15:602. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1598-x>.

[14] Bulbul MG, Zenga J, Tarabichi O, Parikh AS, Sethi RK, Robbins KT, et al. Margin Practices in Oral Cavity Cancer Resections: Survey of American Head and Neck Society Members. *The Laryngoscope* 2021;131:782–7. <https://doi.org/10.1002/lary.28976>.

[15] Holsinger FC, Ismaila N, Adkins DR, Barber BR, Burnette G, Fakhry C, et al. Transoral Robotic Surgery in the Multidisciplinary Care of Patients With Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2025;43:1369–92. <https://doi.org/10.1200/JCO-24-02755>.

[16] Pierik AS, Leemans CR, Brakenhoff RH. Resection Margins in Head and Neck Cancer Surgery: An Update of Residual Disease and Field Cancerization. *Cancers* 2021;13:2635. <https://doi.org/10.3390/cancers13112635>.

[17] Janke F, Stritzke F, Dvornikovich K, Franke H, Angeles AK, Riediger AL, et al. Early circulating tumor DNA changes predict outcomes in head and neck cancer patients under re-radiotherapy. *Int J Cancer* 2025;156:853–64. <https://doi.org/10.1002/ijc.35152>.

[18] Kogo R, Manako T, Iwaya T, Nishizuka S, Hiraki H, Sasaki Y, et al. Individualized circulating tumor DNA monitoring in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Med* 2022;11:3960–8. <https://doi.org/10.1002/cam4.4726>.

- [19] Jaiswal G, Jaiswal S, Kumar R, Sharma A. Field cancerization: concept and clinical implications in head and neck squamous cell carcinoma. *J Exp Ther Oncol* 2013;10:209–14.
- [20] Umstattd LA, Mills JC, Crichtlow WA, Renner GJ, Zitsch RP. Shrinkage in oral squamous cell carcinoma: An analysis of tumor and margin measurements in vivo, post-resection, and post-formalin fixation. *Am J Otolaryngol* 2017;38:660–2. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2017.08.011>.
- [21] Vent J, Zimmermann C, Drebber U, Wedemeyer I, Eckel HE, Huettnerbrink KB, et al. Influence of formalin fixation on tissue dimensions in palatal tonsils. *Pathol Res Pract* 2014;210:59–61. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2013.10.002>.
- [22] Sengupta N, Sarode GS, Sarode SC, Gadgil AR, Gondivkar S, Patil S. Optimum surgical margins in squamous cell carcinoma of the oral tongue: Does shrinkage matters? *Oral Oncol* 2021;113:105052. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105052>.
- [23] Sethia R, Yumusakhuylyu AC, Ozbay I, Diavolitis V, Brown NV, Zhao S, et al. Quality of life outcomes of transoral robotic surgery with or without adjuvant therapy for oropharyngeal cancer. *The Laryngoscope* 2018;128:403–11. <https://doi.org/10.1002/lary.26796>.
- [24] Magliocca KR, Kaka AS, Barrow EM, Studer MB, Griffith CC, Ernst J, et al. Specimen-Based Resection Margins and Local Control during Transoral Robotic Surgery for Oropharyngeal HPV-Mediated Squamous Cell Carcinoma. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec* 2023;85:80–7. <https://doi.org/10.1159/000527369>.
- [25] Fowler J, Campanile Y, Warner A, Laxague F, Fnais N, Fung K, et al. Surgical margins of the oral cavity: is 5 mm really necessary? *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale* 2022;51:38. <https://doi.org/10.1186/s40463-022-00584-8>.
- [26] Moore EJ, Van Abel KM, Price DL, Lohse CM, Olsen KD, Jackson RS, et al. Transoral robotic surgery for oropharyngeal carcinoma: Surgical margins and oncologic outcomes. *Head Neck* 2018;40:747–55. <https://doi.org/10.1002/hed.25055>.
- [27] Yu AC, Afework DD, Goldstein JD, Abemayor E, Mendelsohn AH. Association of Intraoperative Frozen Section Controls With Improved Margin Assessment During Transoral Robotic Surgery for Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Squamous Cell

Carcinoma. JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg 2022;148:1029–37.

<https://doi.org/10.1001/jamaoto.2022.2840>.

[28] de Kleijn BJ, Heldens GTN, Herruer JM, Sier CFM, Piazza C, de Bree R, et al.

Intraoperative Imaging Techniques to Improve Surgical Resection Margins of Oropharyngeal Squamous Cell Cancer: A Comprehensive Review of Current Literature. Cancers

2023;15:896. <https://doi.org/10.3390/cancers15030896>.

[29] Tirelli G, Piovesana M, Marcuzzo AV, Gatto A, Biasotto M, Bussani R, et al. Tailored resections in oral and oropharyngeal cancer using narrow band imaging. Am J Otolaryngol

2018;39:197–203. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2017.11.004>.

[30] Tirelli G, Piovesana M, Gatto A, Torelli L, Boscolo Nata F. Is NBI-Guided Resection a Breakthrough for Achieving Adequate Resection Margins in Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma? Ann Otol Rhinol Laryngol 2016;125:596–601.

<https://doi.org/10.1177/0003489416641428>.

FIGURES :

Patients with a TORS between january 2009 and december 2021 for a malignant tumor:

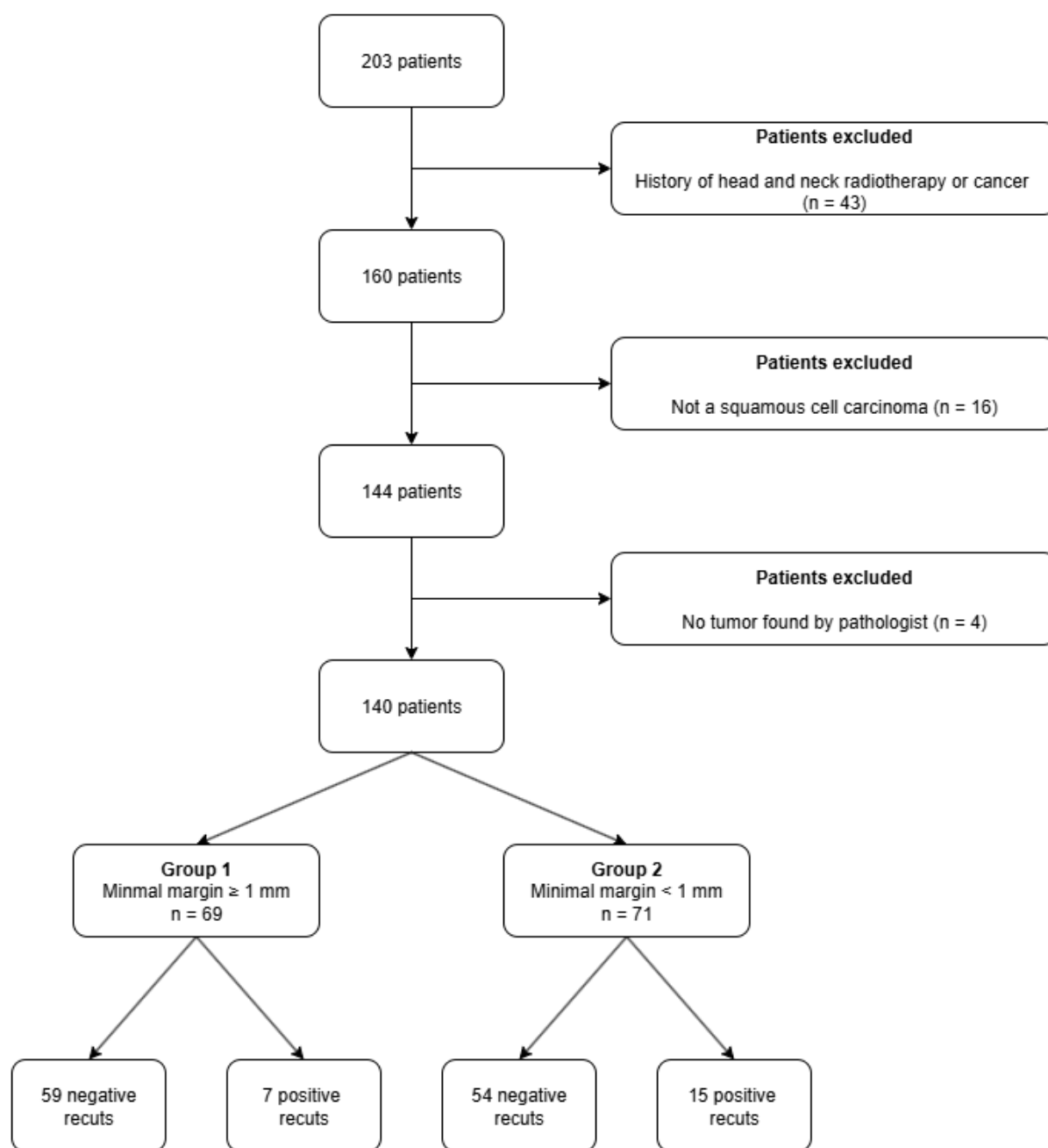


Figure 1: flow diagram of the study

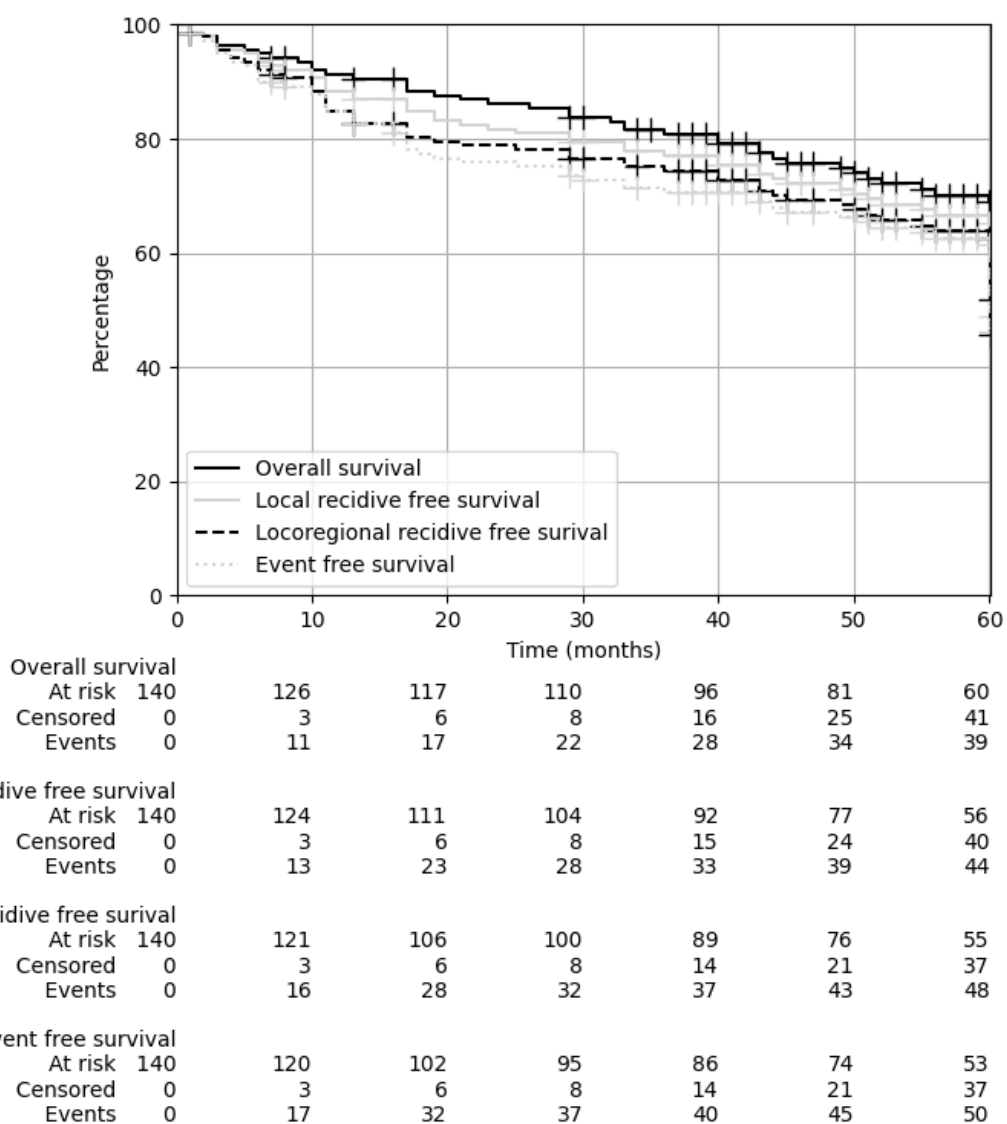


Figure 2: Kaplan Meier curves for overall survival, local recurrence free survival, locoregional free survival and event free survival at five years for the 150 patients included in the study.

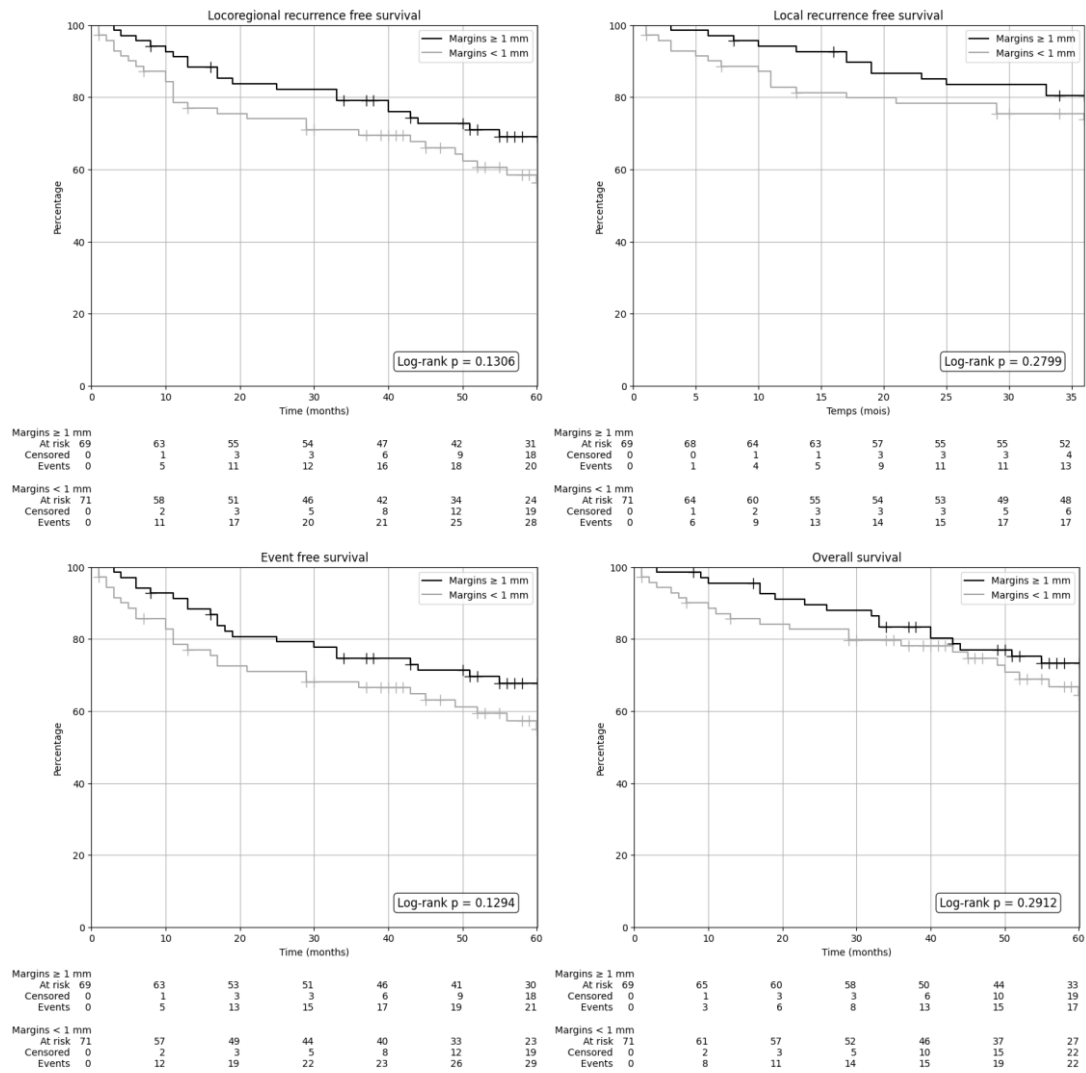


Figure 3: Kaplan Meier curves for local recurrence free survival, locoregional recurrence free survival, event free survival and overall survival for patients with margins ≥ 1 mm versus patients with margins < 1 mm.

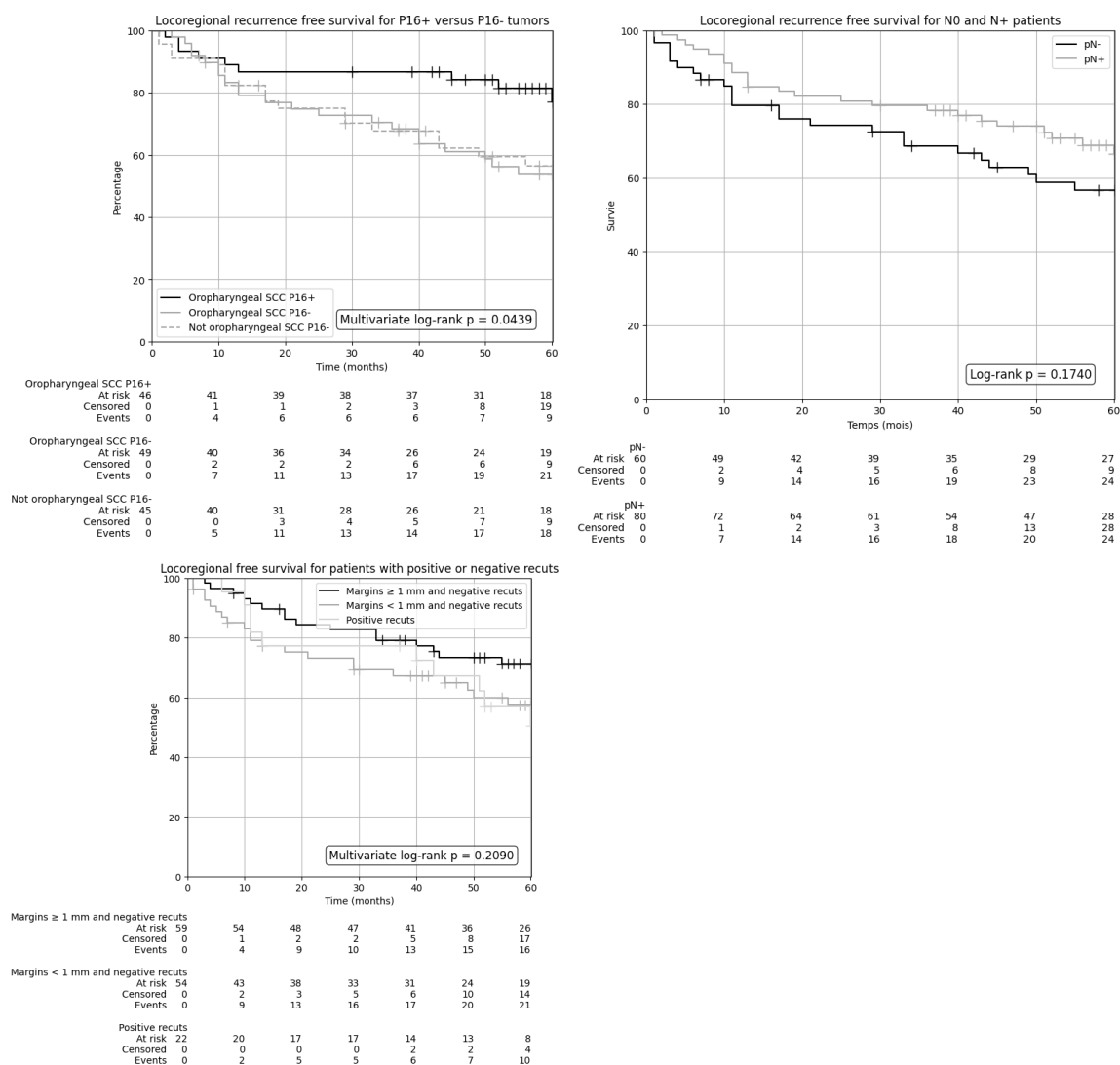


Figure 4: Kaplan Meier curves for locoregional recurrence free survival for P16+ tumors versus oropharyngeal P16- tumors versus non oropharyngeal P16- tumors, pN0 versus pN+ patients and negative vs positive recuts.

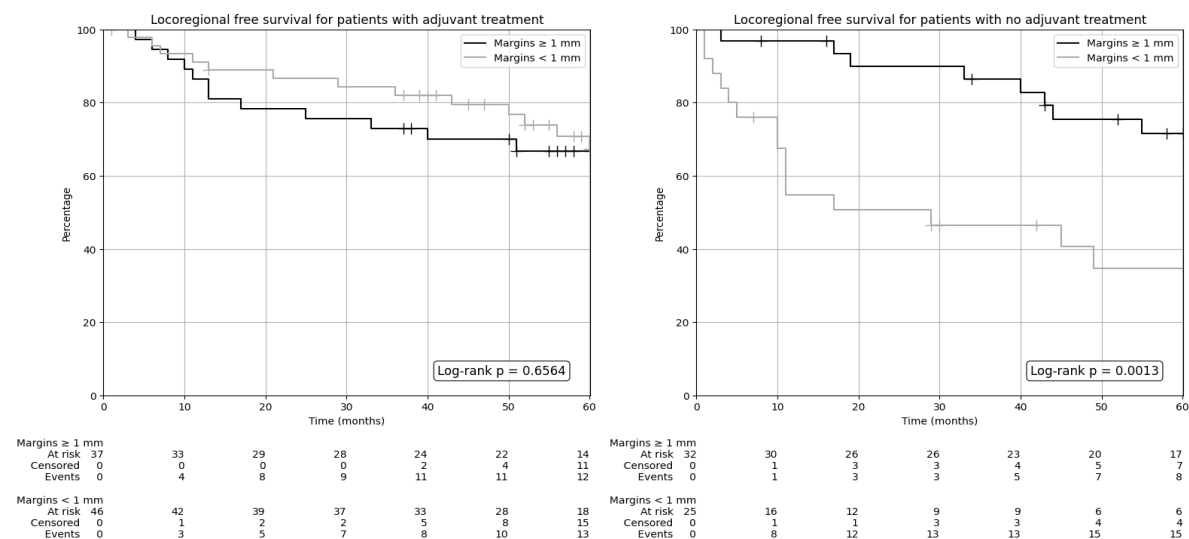


Figure 5 : Kaplan Meier curves for sensitivity analysis for locoregional free survival for patients with adjuvant therapy with margins ≥ 1 mm versus margins < 1 mm; locoregional free survival for patients without adjuvant therapy with margins ≥ 1 mm versus margins.

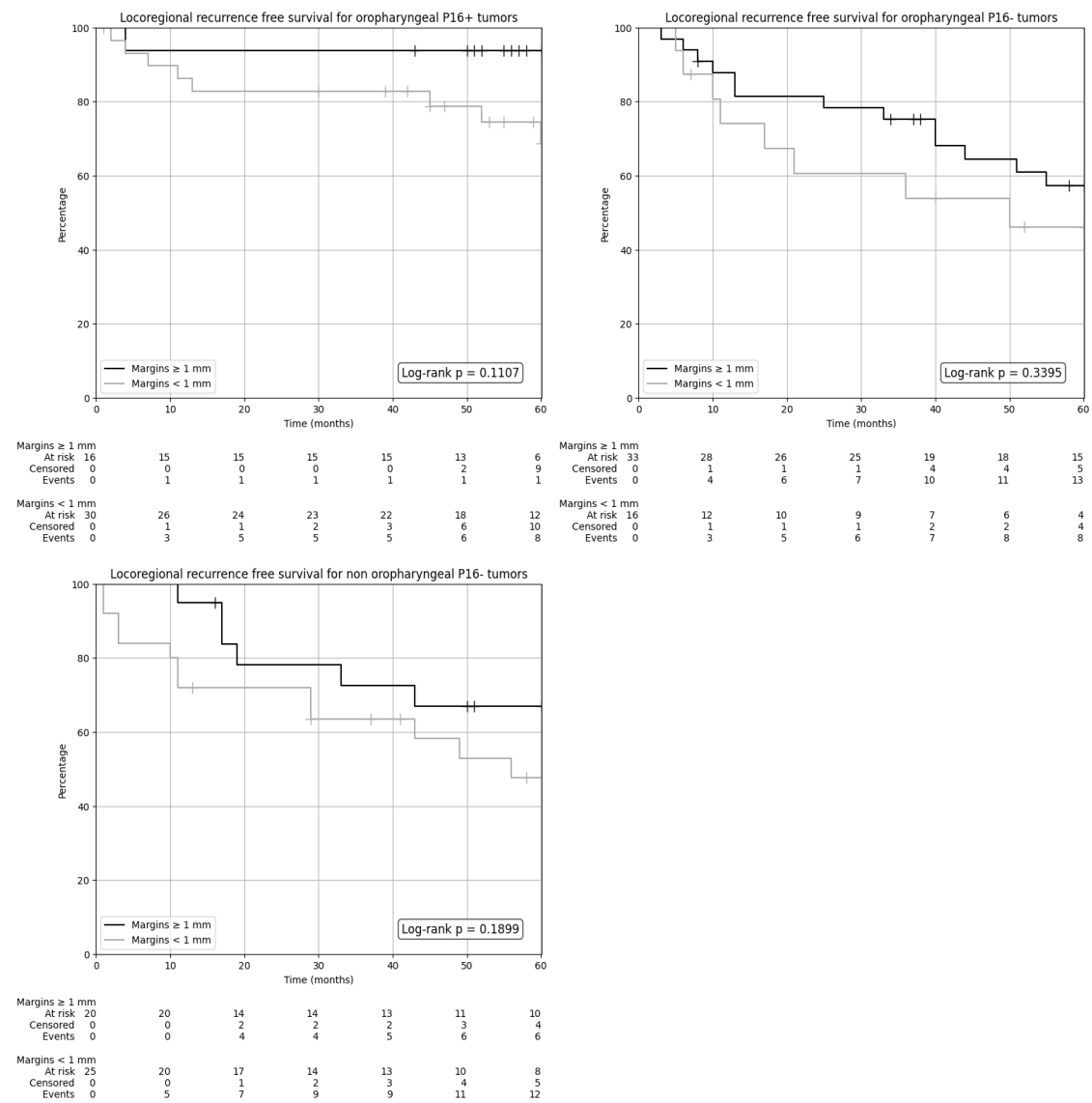


Figure 6: Kaplan Meier curves for locoregional free survival for patients with oropharyngeal P16+ tumors with margins ≥ 1 mm versus margins < 1 mm; locoregional free survival for patients with oropharyngeal P16- tumors with margins ≥ 1 mm versus margins < 1 mm.

TABLES :

Table 1: demographic data and tumor characteristics for the cohort, group 1 and group 2.

Variable	Cohort	Group 1 (margins ≥ 1 mm)	Group 2 (margins < 1 mm)	p-value
Age	62.0	61	62.0	0.45
Sexe				0.34
Male	114	54	60	
Female	26	15	11	
Tobacco consumption				0.23
0 pack-year	26	10	16	
< 10 pack-year	1	0	1	
≥ 10 pack-year	107	56	51	
Alcohol consumption				0.54
Yes	79	41	38	
No	58	27	31	
Localization				0.93
Oropharynx	95	49	46	
Hypopharynx	16	8	8	
Supraglottic larynx	29	12	17	
pT (AJCC 8th edition)				0.14
Tis	1	1	0	
T1	68	39	29	
T2	66	27	39	
T3	5	2	3	
pN (AJCC 8th edition)				0.46
N0	60	32	28	
N1	48	20	28	
N2	11	6	5	
N3	18	11	7	
pM (AJCC 8th edition)				0.50
M0	138	69	69	
M1	2	0	2	
Stage (AJCC 8th edition)				0.63
I	72	35	37	
II	21	8	13	
III	16	8	8	
IV	30	17	13	
P16 status (oropharynx)				< 0.01
positive	46	16	30	
negative	49	33	16	
Extranodal extension				0.30
Yes	33	13	20	
No	47	24	23	
Recuts				0.19

	<i>Negatives</i>	113	59	54	
	<i>Positives</i>	22	7	15	
	<i>Not performed</i>	5	3	2	
<i>Perinervous invasion</i>					0.68
	<i>Yes</i>	20	9	11	
	<i>No</i>	120	60	60	
<i>Lymphovascular invasion</i>					0.61
	<i>Yes</i>	33	15	18	
	<i>No</i>	107	54	53	
<i>Treatment</i>					0.08
	<i>Surgery</i>	57	32	25	
	<i>Surgery + radiotherapy</i>	38	21	17	
	<i>Surgery + radiochemotherapy</i>	45	16	29	
<i>Local recurrence at 3 years</i>		8	5	3	
<i>Nodal recurrence at 5 years</i>		10	4	6	
<i>Metastatic recurrence at 5 years</i>		12	5	7	
<i>Death during follow up</i>		54	21	33	

Table 2: locoregional free survival for age, alcohol consumption, LVI, PNI, anatomical localization, M status, margins status, neck dissection status, pN status, pT status, recut status, ENE, sex, stage and tobacco consumption.

LVI = lymphovascular invasion; PNI = perinervous invasion; ENE = extranodal extension; NA = not available.

Variable	Event	Number of LRFS	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			HR [IC95%]	p-value (log-rank)	HR [IC95%]	p-value (log-rank)
<i>Age < 65 years</i>	86	51	0.94 [0.79–1.10]	0.43	-	-
<i>Age ≥ 65 years</i>	54	26				
<i>Alcohol -</i>	58	44	2.66 [1.35–5.24]	< 0.01	2.66 [1.35-5.24]	< 0.01
<i>Alcohol +</i>	79	31				
<i>LVI -</i>	107	59	1.05 [0.53–2.07]	0.88	-	-
<i>LVI +</i>	33	18				
<i>PNI -</i>	120	69	1.31 [0.61–2.82]	0.48	-	-
<i>PNI +</i>	20	8				
<i>Supra-glottic larynx</i>	16	8	1.17 [0.58–2.35]	0.67	-	-
<i>Hypopharynx</i>	29	13				
<i>Oropharynx</i>	95	56				
<i>M0</i>	138	77	4.11 [0.98–17.27]	0.05	-	-
<i>M1</i>	2	0				
<i>Margins ≥ 1 mm</i>	69	44	1.56 [0.87–2.81]	0.13	-	-
<i>Margins < 1 mm</i>	71	33				
<i>pN0</i>	60	27	0.43 [0.21–0.90]	0.02	-	-
<i>pN+</i>	80	50				
<i>pTis or pT1</i>	69	37	0.79 [0.44–1.41]	0.42	-	-
<i>pT2 or pT3</i>	71	40				
<i>Negative recuts</i>	113	63	1.44 [0.71–2.90]	0.31	-	-
<i>Positive recuts</i>	22	10				
<i>ENE -</i>	107	59	1.05 [0.53–2.07]	0.95	-	-
<i>ENE +</i>	33	18				
<i>Female</i>	26	18	2.07 [0.82–5.23]	0.13	-	-
<i>Male</i>	114	59				
<i>Stage 1 or 2</i>	94	55				

<i>Stage 3 or 4</i>	46	22	1.45 [0.81–2.61]	0.21	-	-
<i>Tobacco < 10 pack-years</i>	27	21				
<i>Tobacco ≥ 10 pack-years</i>	107	51	3.70 [1.33–10.33]	0.01	-	-



**GROUPE ETHIQUE D'AIDE A LA RECHERCHE CLINIQUE POUR LES PROTOCOLES DE
RECHERCHE NON SOUMIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
ETHICS COMMITTEE IN HUMAN RESEARCH**

AVIS

Responsable de la recherche : Pr Sylvain MORINIERE / Pierre RIEBLER

Titre du projet de recherche : Marges et récurrence locale en chirurgie par voie transorale assistée par robot : étude multicentrique observationnelle rétrospective STROBE

N° du projet : 2025 037

Le groupe éthique d'aide à la recherche clinique donne un avis

- ☒ **FAVORABLE**
- ☐ **DÉFAVORABLE**
- ☐ **SURSIS A STATUER**
- ☐ **DÉCLARATION D'INCOMPÉTENCE**

au projet de recherche n° 2025 037

A Tours, le 16/06/2025

**Dr Thomas Léonard
Président du Groupe Ethique Clinique**

Vu, le Directeur de Thèse



**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de
Tours Tours, le**

RIEBLER Pierre

50 pages – 2 tableaux – 6 figures

Résumé :

Introduction : en chirurgie robotique, l'analyse des marges est sujet à controverse avec une absence de consensus dans la littérature pour définir un statut R0 ou R1. L'objectif principal était l'étude de l'impact des marges histologiques sur la récurrence locale des carcinomes épidermoïdes opérés en TORS. Les objectifs secondaires étaient l'étude de la survie à 5 ans et l'identification de facteurs de risque de récurrence locale. **Matériel et méthodes :** l'ensemble des patients opérés en TORS d'un carcinome épidermoïde entre janvier 2009 et décembre 2021 dans deux hôpitaux universitaires ont été inclus. Les critères d'exclusion étaient une radiothérapie pré-opératoire, une histologie autre que le carcinome épidermoïde et l'absence de primitif retrouvé sur la pièce opératoire. La récurrence locale était définie selon les critères d'Odense-Birmingham. Les patients étaient répartis en deux groupes : groupe R0 marges histologiques ≥ 1 mm et groupe R1 marges histologiques < 1 mm. Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence locale et les critères de jugement secondaires, la survie sans récurrence loco-régionale, la survie sans événement et la survie globale. **Résultats :** parmi les 203 patients opérés, 63 ont été exclus (43 antécédents de carcinome épidermoïde, 16 histologies autres que carcinome épidermoïde et 4 pièces opératoires sans primitif retrouvé), 69 avaient des marges ≥ 1 mm et 71 des marges < 1 mm. La localisation des lésions était oropharyngée (n=95), hypopharyngée (n=16) et supraglottique (n=29). Le statut P16 était positif pour 46 des lésions oropharyngées. Le statut P16 était plus fréquemment positif dans le groupe R1 (n = 30) que dans le groupe R0 (n = 16) (p < 0,01). 68 tumeurs étaient classées pT1, 66 étaient pT2 et cinq étaient pT3. 54% des patients du groupe R0 et 65% des patients du groupe R1 ont eu un traitement complémentaire (p < 0,08). Les survies à 5 ans des groupes R0 versus R1 ont été comparées : la survie sans récurrence locale était de 81% versus 74% (p=0,28), la survie sans récurrence loco-régionale de 69% versus 57% (p=0,13), la survie sans événement de 68% versus 55% (p=0,13) et la survie globale de 73% versus 55% (p=0,29). L'analyse univariée retrouvait un risque accru de récurrence loco-régionale en cas de consommation d'alcool (HR = 2,66 (1,35–5,24) ; p < 0,01), de consommation tabagique supérieure à 10 paquets-années (HR = 3,70 (1,33–10,33) ; p < 0,01) et un risque diminué en cas de statut ganglionnaire positif (HR = 0,43 (0,21–0,90) ; p = 0,02). L'analyse multivariée retrouvait un risque accru de récurrence loco-régionale en cas de consommation d'alcool (HR = 2,66 (1,35-5,24) ; p < 0,01). **Conclusion :** cette étude ne retrouve pas de différence significative de récurrence locale ou de survie globale à 5 ans entre les deux groupes, ni de facteur de risque de récurrence loco-régionale. L'objectif d'obtenir des marges supérieures à 1 mm permet dans 54% des cas de réaliser un traitement chirurgical seul, permettant de conserver la solution thérapeutique par radiothérapie en cas d'un nouvel événement carcinologique dans le futur.

Mots clés : marges d'exérèse, carcinome épidermoïde, interventions chirurgicales robotisées, récurrence

Jury :

Président du Jury : Professeur Sylvain MORINIERE
 Directeur de thèse : Professeur Bertrand BAUJAT
 Membres du Jury : Professeur Arnaud PARE
 Docteur Cécilia ROUSSELOT-DENIS
 Docteur Michel TOSSOU

Date de soutenance : 19 septembre 2025