

Université de Montréal

**Impact du statut nutritionnel sur la qualité de vie des
patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et
du cou**

par Marie-Renée Atallah

Programme de cycle supérieur en sciences biomédicales
Faculté de Médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de maîtrise (M.Sc.)
en sciences biomédicales
option recherche clinique

Août 2018

© Marie-Renée Atallah, 2018

Résumé

Mise en contexte: Les cancers de la tête et du cou, ainsi que les effets secondaires reliés à leurs traitements, prédisposent les patients à la malnutrition. Celle-ci représente une cause importante de morbidité et mortalité. Cependant, des incertitudes persistent quant à son impact sur la qualité de vie.

Objectif: L'objectif de cette étude est d'évaluer le statut nutritionnel des patients traités pour un carcinome épidermoïde de la tête et du cou ainsi que leur impact sur la qualité de vie à quatre mois et un an après leur diagnostic.

Méthodes: Les données de statut nutritionnel, tel que mesurées par l'IMC, la perte de poids, l'albumine et la pré-albumine, ont été collectées avant le début des traitements. La qualité de vie a été évaluée prospectivement à l'aide du questionnaire University of Washington Quality of Life Questionnaire, à trois occasions : avant le début du traitement, quatre mois plus tard et à un an. Un total de 155 patients traités pour un carcinome épidermoïde de la tête et du cou ont été examinés à partir de cette banque de données prospectives. Une régression linéaire multiple a été utilisée pour l'analyse statistique.

Résultats: Avec ajustement pour l'âge, le sexe, le stade de cancer, le type de traitement, les comorbidités et la qualité de vie prétraitement, un plus faible IMC est associé avec une moins bonne qualité de vie globale à un an après le diagnostic ($p=0,03$). Aucune association n'a été démontrée entre les marqueurs nutritionnels et la qualité de vie à quatre mois après le diagnostic.

Conclusion: L'évaluation du statut nutritionnel est une composante essentielle des soins des patients atteints de cancers de la tête et du cou, puisque la malnutrition est corrélée à une moins bonne qualité de vie à long terme.

Mots-clés : statut nutritionnel, qualité de vie, cancer de la tête et du cou, carcinome épidermoïde

Abstract

Background: Head and neck cancer and the side effects related to its treatment predispose patients to malnutrition, which is an important cause of morbidity and mortality. However, uncertainties persist as to its impact on quality of life.

Objective: The objective of this study is to evaluate the nutritional status of patients treated for head and neck squamous cell carcinoma and its impact on their quality of life at four months and one year after diagnosis.

Methods: Data regarding nutritional status, as measured with BMI, weight loss, albumin and prealbumin, was collected before the beginning of treatment. Quality of life was evaluated prospectively, using the University of Washington Quality of Life Questionnaire, on three occasions: before the beginning of treatment, four months after diagnosis and one year later. A total of 155 patients treated for head and neck squamous cell carcinoma were reviewed from this prospective databank. Multiple linear regression was used for statistical analysis.

Results: With adjustment for age, sex, cancer stage, type of treatment, comorbidities and pretreatment quality of life, a lower BMI is associated with a poorer overall quality of life at one year post-diagnosis ($p=0,03$). No association was demonstrated between the nutritional markers and quality of life at four months after diagnostic.

Conclusion: Evaluation of nutritional status is an essential component in the care of head and neck cancer patients, as malnutrition is correlated with poorer long-term quality of life.

Keywords : nutritional status, quality of life, head and neck cancer, squamous cell carcinoma

Table des matières

Résumé	i
Abstract	ii
Table des matières	iii
Liste des tableaux	v
Liste des figures	vi
Liste des sigles	vii
Liste des abréviations	ix
Remerciements	xi
Introduction	xii
Chapitre 1 : Revue de littérature	1
1.1 Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou	1
1.1.1 Anatomie et sous-sites	1
1.1.2 Épidémiologie et Facteurs de risques	2
1.1.4 Facteurs pronostiques et stade clinique	4
1.1.5 Modalités de traitement et effets secondaires.....	5
1.2 Statut nutritionnel	7
1.2.1 Physiologie de la déglutition	7
1.2.2 Facteurs de statut nutritionnel.....	9
1.2.3 Impact sur la condition clinique	10
1.3 Qualité de vie	10
1.3.1 Définition et facteurs prédicteurs	10
1.3.2 Évolution de la qualité de vie per-traitement	12
1.3.3 Évaluation de la qualité de vie et questionnaires.....	13
1.3.4 Impact du statut nutritionnel sur la qualité de vie	14
Chapitre 2 : Hypothèses et Objectifs	17
Chapitre 3 : Méthodes	18

3.1 : Collecte des données	18
3.2 Description des variables	19
3.2.1 : Statut nutritionnel	19
3.2.2 : Qualité de vie	19
3.3 Sélection des patients.....	20
3.4 Analyse statistique	20
Chapitre 4 : Résultats.....	21
4.1 Caractéristiques cliniques	21
4.2 Statut nutritionnel.....	22
4.3 Qualité de vie.....	23
4.4 Impact du statut nutritionnel sur la qualité de vie	25
4.4.1 Résultats à 4 mois	25
4.4.2 Résultats à 12 mois.....	27
Chapitre 5 : Discussion.....	30
5.1 Interprétation des résultats.....	30
5.2 Forces et faiblesses	31
5.3 Implications cliniques.....	33
Conclusion	35
Bibliographie.....	36
Annexe 1 : Critères de stade clinique de l’AJCC.....	xiii
Extension tumorale : stade T	xiii
Métastases régionales : stade N	xvii
Métastases à distance : stade M.....	xviii
Stade clinique	xix

Liste des tableaux

Tableau I. Caractéristiques cliniques de base de la population à l'étude	22
Tableau II. Caractéristiques nutritionnelles de base de la population à l'étude	23
Tableau III. Échelle de gradation de l'importance	25
Tableau IV. Impact des marqueurs nutritionnels sur la qualité de vie à 4 mois – régression linéaire simple	26
Tableau V. Impact des marqueurs nutritionnels sur la qualité de vie à 4 mois – régression linéaire multiple	27
Tableau VI. Impact du statut nutritionnel sur la qualité de vie à 12 mois – régression linéaire simple	28
Tableau VII. Impact du statut nutritionnel sur la qualité de vie à 12 mois – régression linéaire multiple	29
Tableau VIII. Caractéristiques des patients exclus pour questionnaire prétraitement manquant	33

Liste des figures

Figure 1. Base de données DICO	18
Figure 2. Diagramme de flux	21
Figure 3. Évolution dans le temps du score de qualité de vie physique	24
Figure 4. Évolution dans le temps du score de qualité de vie sociale-émotive	24

Liste des sigles

ADN : Acide désoxyribonucléique
AJCC : American Joint Committee on Cancer
ARN : Acide ribonucléique
ASPEN : American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
BFI : Bref Fatigue Inventory
BMI : Body Mass Index
BPI-sf : Brief Pain Inventory-Short Form
CHUM : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
CRP : Protéine C Réactive
DICO : Données intégrées en Cancer ORL
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC : European Organization Research and Treatment of Cancer
FACT : Functional Assessment of Cancer Therapy
FACT-G : Functional Assessment of Cancer Therapy-General
HNRQ : Head and Neck Radiotherapy Questionnaire
HRQOL : Health-related quality of life
IMC : Indice de masse corporelle
IMRT : radiothérapie par modulation d'intensité
MDADI : MD Anderson Dysphagia Inventory
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NIH : National Institutes of Health
PSS-H&N : Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients
QOL : Quality of life
QLQ : Quality of life Questionnaire
RTOG : Radiation Therapy Oncology Group
SARDO : Système d'archivage de données oncologiques
SF-36 : 36-Item Short Form Health Survey
SPADI : Shoulder Pain and Disability Index
SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

TNF- α : tumor necrosis factor alpha

UWQOL : University of Washington Quality of Life Questionnaire

VA : Veteran Affairs Study Group

VPH : virus du papillome humain

V-RQOL : Voice-related Quality of Life

XQ : Xerostomia Questionnaire

WHO : World Health Organization

Liste des abréviations

5-FU : 5-Fluorouracile

dL : décilitre(s)

Dr : Docteur

g : gramme(s)

kg : kilogramme(s)

L : Litre(s)

m : mètre(s)

ORL : Otorhinolaryngologie

À mes parents, qui m'encouragent à me dépasser depuis le premier jour

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier le Dr Eric Bissada, mon mentor pour ce projet ainsi que plusieurs autres au cours de ma résidence. Ses encouragements ainsi que son enseignement dévoué ont grandement aidé la réalisation de ce projet.

J'aimerais aussi remercier mes collaborateurs, les Dr Sami-Pierre Moubayed et Apostolos Christopoulos, pour leurs idées et leur contribution dans ce projet. Merci à Lise Rivest ainsi qu'à toute l'équipe infirmière de la clinique ORL, qui furent essentielles dans la collecte des questionnaires.

Merci aussi à l'ensemble du corps professoral du Département d'Otorhinolaryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale de l'Université de Montréal pour leur support tout au long de ma résidence.

Introduction

Les patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou ont des lésions touchant leurs voies aérodigestives supérieures ainsi que leur visage et leur cou. La nature de ces lésions, ainsi que les effets secondaires reliés aux traitements, entraînent chez ces patients des problèmes majeurs en terme d'alimentation, pouvant mener à un état de malnutrition. Cette dénutrition a plusieurs conséquences chez les patients chirurgicaux, notamment une mauvaise guérison des plaies¹ ainsi qu'une augmentation de la susceptibilité aux infections². Elle représente donc un facteur important de morbidité, ainsi que de mortalité³⁻⁴.

De plus, ces cancers ont des répercussions du point de vue fonctionnel, c'est-à-dire sur les capacités de déglutition, de phonation et de respiration des patients. L'atteinte de ces fonctions, ainsi que les changements d'apparence physique et la douleur associée, peuvent avoir un impact considérable sur leur qualité de vie (QOL).

Ainsi, la présente étude vise à évaluer l'impact du statut nutritionnel sur la qualité de vie des patients avec carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.1 Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

1.1.1 Anatomie et sous-sites

Le carcinome épidermoïde est le type histologique de cancer le plus fréquent des muqueuses de la tête et du cou⁵. Celui-ci peut apparaître au sein de plusieurs sites anatomiques différents. Une description de ces sites est importante puisque chacun a son propre mode de présentation, ses facteurs de risques, ainsi que son mode de traitement.

La cavité orale débute antérieurement au niveau des lèvres. Un plan vertical imaginaire délimite postérieurement la cavité orale; ce plan est formé par la jonction entre le palais dur et le palais mou supérieurement, les muscles palatoglosses latéralement et inférieurement par les papilles circumvallées au niveau du sulcus terminalis de la langue. La cavité orale se subdivise en sept sous-sites anatomiques : les lèvres, le plancher buccal, la langue mobile, la muqueuse buccale, la crête alvéolaire, le trigone rétromolaire ainsi que le palais dur.

Le nasopharynx est délimité antérieurement par le rebord postérieur des cavités nasales, les choanes. La base du crâne, formée par la grande aile de l'os sphénoïde et le clivus, établit la limite supérieure du nasopharynx. Les muscles constricteurs du pharynx forment la limite postérieure et les torus tubaires sont situés latéralement. Inférieurement, le nasopharynx se termine vis-à-vis le plan du palais mou.

L'oropharynx connecte antérieurement avec la cavité orale, supérieurement avec le nasopharynx et inférieurement avec l'hypopharynx. Antérieurement, il est délimité par le plan vertical formant la limite postérieure de la cavité orale décrit préalablement. Le niveau horizontal du palais forme la limite supérieure. Le mur pharyngé postérieur et latéral est composé de plusieurs couches, renfermant notamment les muscles constricteurs du pharynx. Les amygdales palatines ainsi que les piliers amygdaliens sont deux autres structures formant le mur latéral de l'oropharynx. L'oropharynx se termine inférieurement au niveau de l'os hyoïde. Il est sous-divisé en quatre sous-sites anatomiques : les loges amygdaliennes, le mur pharyngé postérieur, le palais mou et la base de la langue.

L'hypopharynx est positionné derrière et autour du larynx. Il s'étend supérieurement depuis le niveau de l'os hyoïde, jusqu'au niveau du muscle cricopharyngé inférieurement, à sa jonction avec l'œsophage cervical. L'hypopharynx est formé de trois sous-sites : le mur pharyngé postérieur, la région rétro-cricoïdienne, ainsi que les sinus pyriformes, structures en forme de pyramides inversées positionnées de part et d'autre du larynx.

Le larynx est situé antérieurement à l'hypopharynx et a un rôle crucial dans la respiration, la protection des voies respiratoires et la phonation. Il est quant à lui composé de trois sous-sites anatomiques : la supraglotte, la glotte et la sous-glote. La supraglotte comprend l'épiglotte, les replis aryépiglottiques, les aryténoïdes et les fausses cordes vocales. Elle s'étend inférieurement jusqu'au plan horizontal correspondant à l'apex des ventricules. La glotte contient le plancher des ventricules, les vraies cordes vocales, la commissure antérieure ainsi que la région inter-aryténoïdienne. La glotte s'étend inférieurement jusqu'au plan situé un centimètre sous l'apex des ventricules. Finalement, la sous-glote s'étend de ce même plan, jusqu'au rebord inférieur du cartilage cricoïde.

Le tractus nasosinusal quant à lui comprend les cavités nasales et les cavités sinusales, formées par les sinus maxillaires, ethmoïdes, sphénoïdes et frontaux.

1.1.2 Épidémiologie et Facteurs de risques

Les cancers de la tête et du cou représentent environ 4% de tous les cas de cancers aux États-Unis⁶, avec une incidence combinée de 63 030 nouveaux cas en 2017⁶. Parmi ceux-ci, 83,5% sont des carcinomes épidermoïdes⁵. Le site le plus souvent atteint est la cavité orale avec 38% des cas de cancer tête et cou⁵, suivi des cancers du larynx⁷. Parmi les cancers de la cavité orale, les sous-sites les plus fréquemment atteints sont la langue mobile et le plancher buccal, dans 32% et 20% des cas, respectivement⁵. Dans les cancers laryngés, la glotte est le sous-site atteint le plus couramment touché avec 50-60% des cas, comparativement à la supra-glote dans 30-40% et la sous-glote dans 1-5% des cas⁸. Globalement, l'incidence est plus élevée chez les hommes que les femmes, avec une proportion variant entre 1,5-8 :1 selon les sites anatomiques^{5,7,9-11}. L'âge moyen au diagnostic est entre 50 et 70 ans⁵.

L'utilisation du tabac et de l'alcool sont des facteurs de risque communs pour tous les sites muqueux de la tête et du cou. La muqueuse aérodigestive, étant exposée de façon répétée

à ces agents, est sujette à un phénomène appelé « cancérisation en champs »¹². Ce concept a été introduit pour la première fois par Slaughter et al.¹³ en 1953. Celui-ci démontrait la présence de tissu histologiquement anormal au pourtour de sites démontrant du carcinome épidermoïde dans la cavité orale. Cette théorie expliquerait l'apparition de multiples cancers primaires et de récurrence locale au sein de cette muqueuse.

La consommation de tabac et d'alcool sont tous les deux des facteurs de risque indépendants pour le développement des cancers du tractus aérodigestif supérieur, avec une réponse dose-dépendante¹⁴⁻¹⁵. Par exemple, dans les cancers de la cavité orale, une consommation de moins de 10 cigarettes par jour augmente de 1,4 fois le risque comparativement à une population contrôle. Chez les consommateurs de plus de 30 cigarettes par jour, le risque est de trois fois celui des contrôles¹⁴. Pour le même type de cancer, une consommation de moins de 30g par jour d'alcool est associée à un risque augmenté de 1,5 fois et une consommation de plus de 130g par jour est associée à une augmentation de presque 10 fois le risque¹⁵. Leur valeur causative dans le développement des carcinomes épidermoïdes muqueux est substantielle, puisqu'il s'agit des facteurs étiologiques principaux des cancers de la cavité orale, de l'oropharynx, du larynx, de l'hypopharynx et nasosinusal. Les grands consommateurs de tabac ont un risque de 5 à 25x de développer un cancer tête et cou comparativement aux non-fumeurs¹⁶. Le tabac et l'alcool ont aussi un effet synergique lorsque leur utilisation est combinée, causant 75% de tous les cancers tête et cou¹⁷. Les individus consommant plus de deux paquets de cigarettes par jour et plus de quatre unités d'alcool par jour ont un risque augmenté de 35 fois par rapport à des contrôles sains¹⁷. Le tabac sous sa forme de tabac à mâcher est lui aussi impliqué dans la carcinogénèse des cancers de l'oropharynx¹⁸⁻¹⁹ et de l'hypopharynx²⁰.

Le virus du papillome humain (VPH) est un facteur de risque principalement pour les cancers de l'oropharynx. Celui-ci infecte les cellules épithéliales et joue un rôle dans la carcinogénèse précoce. Le sous-type VPH 16 est le plus communément impliqué. Une revue systématique de Kerimer et al.²¹, regroupant 60 articles dont 5046 cas de cancers tête et cou, a démontré une prévalence globale du VPH de 25,9%, avec une fréquence décroissante parmi les cancers de l'oropharynx, cavité orale et laryngée. Il n'y a cependant pas de claire association démontrée entre les cancers de la cavité orale et le VPH, même si de l'ADN de

VPH a été retrouvé dans des spécimens tumoraux²². Il en va de même pour les cancers laryngés²³. Les patients atteints de cancers de l'oropharynx associés au VPH sont généralement plus jeunes et ont un meilleur pronostic²⁴. Les patients avec une tumeur VPH-positif ont des facteurs de risques différents, soit la consommation de marijuana et un comportement sexuel à risque, plutôt que le tabac et l'alcool²⁵.

Finalement, il y a plusieurs autres facteurs de risque associés aux carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, mais ceux-ci varient selon le site anatomique. La noix d'arc a été démontrée comme un carcinogène puissant²⁶ dans la cavité orale. De plus, la maladie du greffon contre l'hôte est associée à un processus inflammatoire susceptible de causer des carcinomes épidermoïdes de la cavité orale²⁷. Le syndrome de Plummer-Vinson, caractérisé par une triade incluant l'anémie ferriprive, la dysphagie et la présence de webs œsophagiens, est associé à une incidence augmentée des cancers de l'hypopharynx, principalement dans la région rétro-cricoïdienne²⁸.

1.1.4 Facteurs pronostiques et stade clinique

Le stade clinique des cancers tête et cou est basé sur le American Joint Committee on Cancer (AJCC)²⁹. Celui-ci classifie les cancers tête et cou en quatre stades cliniques basés sur trois critères pronostiques : la taille et l'extension tumorale (T), le nombre de métastases ganglionnaires régionales ainsi que leur localisation (N) et la présence de métastases à distance (M). Veuillez-vous référer à l'annexe 1 pour les détails pour chaque sous-site anatomique. Comme cette étude a été réalisée avant la classification la plus récente du AJCC en 2017, la septième édition de 2010 est mise en référence. Une des modifications importantes dans la nouvelle version du AJCC est la création d'un stade clinique TNM distinct pour les cancers de l'oropharynx associés aux VPH. Cette nouvelle classification reflète leur caractère biologiquement différent ainsi que leur meilleur pronostic comparativement aux cancers de l'oropharynx non liés au VPH.

1.1.5 Modalités de traitement et effets secondaires

Les cancers de la tête et du cou se traitent par l'entremise de trois modalités thérapeutiques: la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie, chacun avec leurs effets secondaires respectifs pouvant avoir un impact sur la qualité de vie et sur le statut nutritionnel.

Globalement, les tumeurs de stade précoce peuvent bénéficier d'un traitement unimodal chirurgical ou de radiothérapie. La chimiothérapie comme seule modalité n'a pas de rôle dans le traitement à visée curative. Pour plusieurs cancers de stade précoce, le traitement chirurgical et la radiothérapie ont démontré des taux de guérison similaires dans des études rétrospectives³⁰, quoi qu'il y ait peu d'études randomisées comparant les deux modalités. Le choix de traitement est donc basé sur l'accessibilité à la tumeur, l'atteinte fonctionnelle et la morbidité associée au traitement, l'état de santé du patient ainsi que ses préférences personnelles. Les tumeurs plus avancées, quant à elles, nécessitent un traitement multimodal, pouvant prendre la forme de deux lignes de prise en charge : chirurgicale suivie de radiothérapie +/- chimiothérapie selon les trouvailles histopathologiques finales; ou un protocole avec préservation organique basé sur la radiothérapie et chimiothérapie données de façon concomitante. La chirurgie est donc la modalité de choix pour les cancers de la cavité orale et nasosinusaux. L'avancement des techniques de radiothérapie, notamment avec le développement de la radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT), permet de maximiser la dose reçue au sein de la tumeur, tout en limitant celle délivrée aux organes adjacents. Ainsi, pour les cancers du nasopharynx, la radiothérapie est la modalité primaire du traitement³¹. La radiochimiothérapie concomitante est utilisée lors des cancers du nasopharynx locorégionalement avancés³²⁻³³. Dans les cancers de l'oropharynx, le protocole de préservation organique est prédominant vu la morbidité des approches chirurgicales ouvertes à ce site³⁴. Les approches conservatrices au laser et au robot transoral prennent cependant une place de plus en plus importante dans les cancers de l'oropharynx de stade précoce³⁵⁻³⁶. Finalement, les deux options de traitement sont valables dans les cancers du larynx et de l'hypopharynx³⁷⁻³⁸, avec exception pour les cancers avec atteinte cartilagineuse, qui nécessitent généralement une approche chirurgicale. Les études du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 91-11³⁹⁻⁴⁰ par Forastière et al., European Organization Research and Treatment of Cancer (EORTC) 24891 par Lefebvre et al.⁴¹ et l'étude du Veteran Affairs Study Group (VA)⁴² ont été les

pierres angulaires ayant permis le développement des protocoles de préservation organique comme alternative valable au traitement chirurgical conventionnel dans les cancers du larynx et de l'hypopharynx. Pour les cancers traités primairement par chirurgie, une radiothérapie ou radiochimiothérapie adjuvante peut être nécessaire. La radiothérapie post-opératoire est indiquée si les marges de résection sont positives ou serrées, s'il s'agit d'une tumeur avancée localement (T3 ou T4), s'il y a présence d'envahissement péri-neural, d'envahissement péricapsulaire, de multiples adénopathies ou de dépassement extracapsulaire⁴³. Deux études randomisées ont évalué les indications de radiochimiothérapie concomitante comme traitement adjuvant, soit le EORTC 22391⁴⁴ et le RTOG 95-01⁴⁵. L'analyse de ces deux études a permis d'instaurer la radiochimiothérapie concomitante comme traitement adjuvant lorsque les marges de résection sont positives ou lorsqu'il y a présence de dépassement extracapsulaire au niveau de ganglions résectionnés.

L'approche chirurgicale, comportant l'exérèse de la tumeur ainsi que la dissection cervicale, peut s'accompagner de plusieurs complications ayant un impact sur le statut nutritionnel. En effet, le processus de guérison au site primaire peut s'accompagner d'une restriction de la mobilité linguale ou pharyngée, altérant le processus de déglutition. Plusieurs atteintes nerveuses peuvent aussi survenir. L'atteinte de la branche marginale du nerf VII s'accompagne d'une difficulté à la compétence orale. L'atteinte du nerf IX et X entraînent une hypoesthésie pharyngée ainsi que d'une paralysie du larynx ipsilatéral. Finalement, l'atteinte du nerf XII provoque une restriction de la mobilité linguale.

La radiothérapie utilise des radiations ionisantes pour générer des radicaux libres dans le noyau cellulaire, entraînant du dommage à l'ADN et la mort cellulaire. Le protocole usuel pour les cancers tête et cou est généralement de 60 à 70 Grays, divisé sur 6 à 7 semaines. La radiothérapie s'accompagne de plusieurs complications précoces et tardives pouvant avoir des conséquences sur le statut nutritionnel. Dans la phase aiguë, l'apparition de mucosite, d'odynophagie, de dysgueusie, de xérostomie et de dysphagie ont un impact sur la capacité d'alimentation du patient. Plus tardivement, la persistance de xérostomie prédispose le patient à l'apparition de carie dentaire. De plus, la présence de fibrose, de sténose œsophagienne ou, dans de rares cas, de radionécrose ont toutes un impact sur la capacité nutritionnelle du patient.

Finalement, les agents de chimiothérapie les plus utilisés en cancers tête et cou sont les sels de platine et le 5-fluorouracile (5-FU). Les sels de platine ont une action cytotoxique en formant des liens covalents avec l'ADN, empêchant ainsi sa réplication⁴⁶. Plusieurs effets secondaires y sont associés, notamment l'ototoxicité, la néphrotoxicité, la neurotoxicité et la myélosuppression. Le 5-FU, un agent antimétabolite analogue de la pyrimidine, est converti en plusieurs formes actives qui ont leur action cytotoxique en inhibant la synthèse d'ADN. Il se lie avec la thymidylate synthétase, ce qui a pour conséquence de réduire les réserves de thymidine triphosphate, un précurseur essentiel à la synthèse d'ADN. De plus, il est incorporé dans l'ARN cytoplasmique et dans l'ADN nucléaire, bloquant ainsi la croissance cellulaire⁴⁷. Ses effets secondaires incluent une dermatotoxicité ainsi qu'une toxicité oculaire. Aussi, les deux molécules présentent une toxicité gastro-intestinale, entraînant mucosite, anorexie, nausées ainsi que des vomissements, ce qui joue un rôle sur le statut nutritionnel du patient lors du traitement.

1.2 Statut nutritionnel

1.2.1 Physiologie de la déglutition

La déglutition est une réponse motrice hautement coordonnée en réponse à un influx sensitif déclenché par le bolus alimentaire⁴⁸. Elle se divise généralement en cinq phases et une atteinte à n'importe laquelle d'entre-elle peut mener au développement de dysphagie.

La première phase est la phase anticipatoire⁴⁹. Celle-ci est débute par un stimulus visuel ou olfactif entraînant la formation d'un plan moteur dans les centres corticaux⁸. Ceci permet d'adapter le mécanisme de déglutition selon la consistance, la taille et la température du bolus à avaler.

La phase orale préparatoire constitue la phase subséquente. Le processus de digestion chimique des aliments débute avec la production de salive par les glandes parotides, sous-mandibulaires et sublinguales. Les muscles intrinsèques et extrinsèques de la langue déplacent le bolus dans un mouvement circulaire entre les molaires. De plus, le muscle palatoglosse abaisse le palais mou vers la base de langue, scellant ainsi la cavité orale. Ceci permet que le bolus reste dans la cavité orale pendant toute la phase orale, sans se déverser de façon

prématurée dans l'oropharynx. Finalement, les muscles masséter, temporal, ptérygoïde latéral et ptérygoïde médial sont impliqués dans le processus de mastication, où les molaires écrasent les aliments. Cette phase entraîne donc la formation d'un bolus de consistance molle, adéquat pour les phases subséquentes.

Il s'en suit la phase orale de transfert, où le bolus se déplace vers la cavité orale postérieure. L'apex de la langue s'accôle à la crête alvéolaire antérieure, ce qui pousse le bolus sur le palais dur avec une force propulsive ondulatoire. L'arrivée du bolus dans la cavité orale postérieure déclenche un mouvement de la langue latérale sur les piliers antérieurs, étape qui termine la phase orale.

La phase pharyngée est ensuite entamée et comporte plusieurs s'étapes s'effectuant sur un total de moins d'une seconde⁸. Tout d'abord, le nasopharynx est scellé afin d'éviter le reflux du bolus vers celui-ci. L'élévation du palais mou, la présence de tissus adénoïdien dans le nasopharynx et la contraction des muscles palatopharyngés et constricteurs supérieurs permettent la réalisation de cette étape. Il s'en suit un abaissement de la base de la langue créant un mouvement de propulsion du bolus dans l'oropharynx. L'épiglotte divise le bolus et le dirige latéralement autour du larynx, vers les sinus pyriformes. Une élévation du larynx ainsi qu'une adduction des vraies et fausses cordes vocales protègent simultanément les voies respiratoires. Finalement, la constriction des muscles constricteurs de façon séquentielle permet un mouvement ondulatoire du bolus vers l'œsophage. L'ouverture du sphincter œsophagien supérieur se fait de deux façons : une ouverture active, suite à la relaxation du muscle cricopharyngé, et une ouverture passive, suite à une traction antérieure de la bouche œsophagienne suite à l'élévation laryngée.

Finalement, la dernière étape est constituée de la phase œsophagienne. La fermeture du sphincter œsophagien supérieur par la contraction du muscle cricopharyngé empêche l'accumulation d'air dans l'œsophage et le reflux du bolus vers le pharynx. Par la suite, la contraction des muscles longitudinaux et circulaires de l'œsophage crée un péristaltisme propageant le bolus inférieurement. Le sphincter œsophagien inférieur se relaxe ensuite et laisse entrer le bolus dans l'estomac.

1.2.2 Facteurs de statut nutritionnel

Tel que décrit dans les sections préalables, plusieurs facteurs liés au patient, à la tumeur et à son traitement ont des conséquences sur la capacité à ingérer ou absorber les calories de façon adéquate. La malnutrition est définie par le American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) comme une «état de nutrition aigu, subaigu ou chronique, dans lequel un degré variable de sous-alimentation, avec ou sans activité inflammatoire, mène à des changements dans la composition corporelle et à une fonction réduite.»⁵⁰ Plusieurs variables peuvent être utilisées pour mesurer le statut nutritionnel.

Tout d'abord, les critères anthropométriques reflètent le degré de dénutrition. L'indice de masse corporelle (IMC) représentant une insuffisance pondérale, tel que défini par le National Institutes of Health (NIH)⁵¹, est de moins de 18,5 kg/m². Une perte de poids de plus de 10% en six mois ou de plus de 5% en un mois est associée à l'augmentation des complications post-opératoires et des toxicités liées à la chimiothérapie, respectivement⁵².

Ensuite, plusieurs paramètres de laboratoire reflètent le statut nutritionnel et son impact en oncologie. L'albumine et la transthyréline, ou pré-albumine, sont des protéines sériques synthétisées par le foie, caractérisant respectivement les changements à long et court terme du statut nutritionnel. L'albumine a une demi-vie de 14 à 20 jours, comparativement à la transthyréline qui est d'approximativement deux jours⁵³. La transthyréline est un marqueur plus sensible de malnutrition, surtout dans sa capacité à évaluer l'efficacité de la réalimentation⁵³. L'hypoalbuminémie sévère, avec un seuil sous 35g/L, est un facteur de morbidité et mortalité post-opératoire⁵⁴. Une interprétation judicieuse doit cependant être faite lors des états inflammatoires aigus, par exemple lors d'une infection, car ces deux protéines sont des réactifs négatifs de phase aigüe⁵⁵. Leur concentration sérique va donc diminuer dans de telles circonstances. Ainsi, une mesure de la protéine C réactive (CRP) de façon conjointe est appropriée. Une étude prospective récente⁵⁶ suggère aussi une valeur pronostique de la CRP dans les cancers tête et cou. L'anémie, quant à elle, est une anomalie métabolique fréquemment associée au cancer, avec une prévalence de 24,9% dans les cancers tête et cou⁵⁷. Elle est définie par une concentration sérique en hémoglobine de moins de 12g/dL pour les femmes et 13g/dL pour les hommes. Une anémie sévère est liée à une mauvaise oxygénation tissulaire⁵⁸, contribuant ainsi à une mauvaise réponse au traitement, par un phénomène de

radiorésistance induite par l'hypoxie⁵⁹. Plusieurs études ont d'ailleurs démontré une association entre des faibles niveaux d'hémoglobine prétraitement et un mauvais contrôle locorégional⁶⁰⁻⁶¹ et une diminution de la survie dans les cancers tête et cou⁶²⁻⁶³. Le taux sérique de tumor necrosis alpha (TNF- α) ainsi que le ratio neutrophile-sur-lymphocyte sont des biomarqueurs avec une valeur pronostique de plus en plus cités dans la littérature, quoi qu'encore peu utilisés en pratique clinique. Le TNF- α est une cytokine inflammatoire synthétisée par les macrophages activés. Une concentration sérique élevée est associée à une moins bonne survie globale dans les cancers nasopharyngés⁶⁴⁻⁶⁵. Le ratio neutrophile-sur-lymphocyte, quant à lui, représente la charge inflammatoire systémique. Une méta-analyse récente de Takenaka et al.⁶⁶ a démontré qu'un ratio neutrophile-sur-lymphocyte élevé est associé à une diminution de la survie globale et de la survie-spécifique aux cancers tête et cou.

1.2.3 Impact sur la condition clinique

La malnutrition atteint 30 à 80% de la population oncologique⁶⁷, touchant plus sévèrement les patients avec cancers tête et cou et du système digestif⁶⁸. La dénutrition est généralement plus prévalente à la fin du traitement qu'au moment du diagnostic⁶⁸. Elle représente un facteur majeur de morbidité et de mortalité. Une étude du Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) sur 3047 patients a démontré que la dénutrition est associée à une moins bonne survie globale dans la plupart des cancers⁶⁷. Dans les cancers tête et cou, la dénutrition est associée à une moins bonne réponse à la radiochimiothérapie⁶⁹. De plus, elle est associée à une augmentation des toxicités liées au traitement médical⁷⁰. La malnutrition compromet la réponse inflammatoire ainsi que la réponse immunitaire⁷¹, menant à une altération dans le processus de guérison des plaies^{1,72-73} et à une susceptibilité augmentée aux infections². Plusieurs études ont démontré l'impact néfaste sur la prise en charge chirurgicale, où la dénutrition est associée à une augmentation des complications post-opératoires⁷⁴⁻⁷⁵.

1.3 Qualité de vie

1.3.1 Définition et facteurs prédictifs

Le World Health Organization (WHO) définit la qualité de vie comme « la perception d'un individu de sa position dans la vie dans le contexte culturel et le système de valeur dans

lequel il vit, en relation avec ses buts, ses attentes, ses standards et ses préoccupations. Il s'agit d'un concept large influencé de façon complexe par la santé physique et psychologique d'un individu, ses croyances personnelles, ses relations sociales et ses relations avec son environnement.»⁷⁶ Il s'agit donc d'un concept multidimensionnel et subjectif, dont l'évaluation devrait être faite par le patient lui-même.

Les cancers tête et cou ont un impact majeur sur plusieurs aspects de la qualité de vie. Ces cancers sont associés à des symptômes de douleur et de fatigue, pouvant avoir un impact sur la santé physique. Les traitements chirurgicaux entraînent des changements importants de l'apparence physique, pouvant influencer la santé psychologique des patients. Comme ces tumeurs se manifestent au carrefour aérodigestif, plusieurs fonctions vitales sont atteintes par la maladie ou par son traitement : la déglutition, la respiration, la phonation. Les répercussions de cette perte de fonction peuvent mener à une perte d'indépendance du patient. Tous ces éléments peuvent aussi contribuer à l'altération de ses interactions sociales ou entraîner une incapacité à travailler. Selon une étude de Taylor et al.⁷⁷, 52% des patients avec cancer tête et cou ne retournent pas au travail après la fin de leur traitement. Le stress financier qui s'en suit peut donc lui aussi avoir un impact sur la qualité de vie globale du patient.

Selon List et al.⁷⁸, après la guérison et la survie à long terme, la qualité de vie est la préoccupation principale des patients avec cancers tête et cou, d'où l'importance de déterminer les facteurs l'influençant. Plusieurs facteurs ont été démontrés comme prédicteurs de la qualité de vie. Les caractéristiques démographiques du patient, tel que son âge⁷⁹, sexe⁸⁰, niveau d'éducation⁸¹ et statut social⁸², en font partie. De plus, selon Terrell et al.⁸³, avoir deux comorbidités médicales ou plus est un des prédicteurs négatifs les plus robustes de qualité de vie, avec un impact principalement dans le domaine de la santé physique. La qualité de vie prétraitement est quant à elle un facteur pronostic de la qualité de vie à long terme après le traitement⁸⁴. Ensuite, les caractéristiques en lien avec la tumeur⁸⁰, telle que le site primaire et le stade, et les caractéristiques en lien avec la modalité de traitement⁸⁵, sont elles aussi des prédicteurs de la qualité de vie après la fin des traitements⁸³.

1.3.2 Évolution de la qualité de vie per-traitement

Les facteurs prédictifs de qualité de vie sont des caractéristiques pouvant varier dans le temps, notamment en lien avec l'apparition des effets secondaires reliés aux traitements. Ainsi, la qualité de vie est elle aussi un concept pouvant fluctuer dans le temps. De Graeff et al.⁸⁶ ont étudié de façon prospective les changements à long terme de la qualité de vie chez 107 patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Leur étude a démontrée que la détérioration maximale de la fonction physique est à six mois après le diagnostic, avec amélioration par la suite. Une plus petite étude prospective par Rogers et al.⁸⁷, incluant 50 cas de cancers de la cavité orale, a démontré une réduction significative de la fonction physique, de l'énergie et de la perception globale de santé à 3 mois, avec retour au niveau de base à 12 mois. Le groupe de Hammerlid et al. a lui aussi effectué plusieurs études sur le sujet, sous forme d'études longitudinales. Ils ont démontré dans une étude pilote⁸⁸ que la fonction physique et la qualité de vie globale diminuent après le diagnostic, avec un nadir vers 2-3 mois après le début du traitement, puis amélioration par la suite. La majorité des symptômes, quant à eux, suivent un cadre temporel inverse, avec augmentation per-traitement, suivi d'une réduction. Les seules exceptions incluent la dysgueusie et la xérostomie, qui persistent après la fin des traitements. Une de leur étude à plus grande échelle, sur 230 patients avec cancer tête et cou⁸⁹, démontre que la qualité de vie reliée à la santé retourne à son niveau de base à 12 mois et varie peu entre la première et la troisième année après le diagnostic. Finalement, une revue systématique⁹⁰ incluant 37 études et un total de 4336 participants, rapporte des résultats similaires quant à la trajectoire de la qualité de vie globale, avec une détérioration dans la période 1-6 mois et amélioration graduelle jusqu'à la marque des 12 mois. Cette trajectoire est aussi retrouvée dans les différents domaines, tel que les fonctions émotive, physique et sociale. Cette stabilisation de la qualité de vie peut être expliquée par deux phénomènes. Tout d'abord, la qualité de vie s'améliore avec la guérison du patient suite au traitement. Des études⁹¹ ont d'ailleurs démontré une amélioration différentielle de la qualité de vie chez les survivants comparativement aux non-survivants. Chez les survivants, la majorité des domaines de qualité de vie s'améliorent sur la première année, comparativement aux non-survivants chez qui la qualité de vie est restée inchangée ou, au contraire, présente une détérioration. Seule la qualité de vie émotionnelle s'améliore temporairement après le traitement, avant de se détériorer à

nouveau. Ensuite, la stabilisation de la qualité de vie après la première année représente aussi un phénomène d'adaptation du patient face à ses déficits fonctionnels⁹².

Peu d'études évaluent la qualité de vie à long terme. Plusieurs années après le traitement, l'apparition de toxicités tardives peut être associée à une diminution de la qualité de vie. Une étude prospective sur 10 ans en Nouvelle-Zélande⁸⁴ a démontré une diminution légère de la qualité de vie à 10 ans comparativement à la valeur prétraitement et à la valeur à un an, de l'ordre de 11 et 15% respectivement.

1.3.3 Évaluation de la qualité de vie et questionnaires

Plusieurs instruments ont été développés afin d'évaluer la qualité de vie, généralement sous forme de questionnaires rempli par le patient. Six grandes catégories de questionnaires sont disponibles; il n'y a cependant aucun étalon d'or pour mesurer la qualité de vie. Le choix de leur utilisation dépend donc de la question clinique.

Ainsi, il existe des questionnaires de qualité de vie généraux et spécifiques. Les questionnaires de santé générale peuvent être utilisés pour une multitude de maladies. On retrouve parmi les plus utilisés le 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) et le EQ-5D, un questionnaire de santé générale à cinq dimensions par le groupe EuroQOL. Des questionnaires spécifiques à la maladie, c'est-à-dire cancer-spécifique, sont aussi disponibles, tel que le EORTC Quality of life Questionnaire (QLQ)-30 et le Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). Des questionnaires spécifiques au site cancéreux ont aussi été développés. En tête et cou, le University of Washington Quality of Life Questionnaire (UWQOL) est l'un des plus utilisés. On retrouve aussi le EORTC-Head and Neck QLQ, le FACT-Head and Neck et le Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients (PSS-H&N). Un autre type d'instrument inclut les questionnaires spécifiques au traitement, tel que le Head and Neck Radiotherapy Questionnaire (HNRQ). Des outils spécifiques au domaine ont aussi été développés, tel que le Voice-related QOL (V-RQOL), le Xerostomia Questionnaire (XQ), le MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) et le Shoulder Pain and Disability Index (SPADI). Finalement, des questionnaires spécifiques aux symptômes permettent une analyse plus précise de ceux-ci, tel que le Bref Fatigue Inventory (BFI) ou le Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-sf).

1.3.4 Impact du statut nutritionnel sur la qualité de vie

Plusieurs études ont évalué le lien entre le statut nutritionnel et la qualité de vie, de manières différentes. Étant donné les multiples définitions possibles ainsi que le caractère multifactoriel du statut nutritionnel et de la qualité de vie, plusieurs variables différentes peuvent être examinées, avec des résultats jusqu'à présent partagés.

Tout d'abord, le groupe de Ravasco et al. ont effectué plusieurs études sur l'influence du statut nutritionnel sur la qualité de vie dans la population cancéreuse. Dans une de leur étude prospective⁹³, ils ont démontré que les cancers tête et cou et du tractus gastro-intestinal ont une prévalence plus élevée de malnutrition et une moins bonne qualité de vie comparativement aux cancers de la prostate, sein, poumon, vessie, utérus et cérébral. La malnutrition est associée à une moins bonne qualité de vie globale, et à de moins bons résultats sur les échelles de fonction physique, cognitive, sociale, émotionnelle et de rôle, et ce, au début et à la fin du traitement de radiothérapie. Par la suite, dans leur étude transversale sur 271 cas de cancers³, ils ont démontré que l'apport en énergie et en protéine est corrélé à une moins bonne qualité de vie globale, fonction physique et émotionnelle. Dans l'étude longitudinale de Wong et al. sur 1079 cas de cancers⁹⁴, incluant 261 cancers nasopharyngés, la capacité à s'alimenter est associée avec le bien-être physique, fonctionnel et total au FACT-G, mais pas au bien-être émotionnel. Puis, la revue systématique de Lis et al. inclut 26 études⁹⁵, dont 24 d'entre-elles concluent à une association entre la dénutrition et la qualité de vie. Ces études ont donc permis de démontrer une relation entre le statut nutritionnel et la qualité de vie dans la population cancéreuse en général.

Par la suite, plusieurs études dans la littérature se sont concentrées sur l'identification des facteurs de statut nutritionnel associés à une moins bonne qualité de vie, dans la population tête et cou. Dans une étude rétrospective sur 87 cas de cancer tête et cou traités par (chimio)radiothérapie, Garcia-Peris et al.⁹⁶ ont rapporté que la qualité de vie était altérée en raison de la dysphagie chez 51% des patients. La majorité des études sont cependant des études transversales. Les deux plus grosses études transversales sur le sujet sont celles de Capuano et al., 2010⁹⁷ (n=61, stade III et IV uniquement) et Barrios et al., 2014⁹⁸ (n=133, cavité orale). Dans l'étude de Barrios et al, les patients dénutris ou à risque de dénutrition ont une moins bonne qualité de vie orale reliée à la santé que ceux avec une nutrition adéquate.

Dans l'étude de Capuano et al., la malnutrition et le taux d'hémoglobine sont établis comme facteurs indépendants de la fonction physique, sociale et de rôle, mais pas des fonctions émotionnelle et cognitive, tel que mesuré par le EORTC QLQ-C30. Peu d'études prospectives ont évalué l'association entre statut nutritionnel et qualité de vie. Dans une étude de Van Den Berg et al. sur 47 cas de carcinomes épidermoïdes de la cavité orale, oropharynx et hypopharynx⁹⁹, une perte de poids involontaire de 10% ou plus est associée à une moins bonne qualité de vie selon le questionnaire EORTC QLQ-C30 et Head and Neck QLQ, à la fin du traitement et à 6 mois après le traitement, mais pas au moment du diagnostic. Cependant, malgré que les données de cette étude aient été recueillies prospectivement, l'analyse est effectuée de façon transversale. L'étude de Citak et al., quant à elle, évalue de façon prospective 54 cas de cancers tête et cou¹⁰⁰. Ils ont démontré que les patients capables d'ingérer au moins 50% de leur repas ont des scores de qualité de vie significativement meilleurs et moins de symptômes. Cependant, aucune association significative n'a été démontrée entre les patients les plus dénutris, basé sur un questionnaire validé de dénutrition en cancer, et les échelles de fonction au EORTC QLQ-C30. Dans une de leur étude subséquente sur la même population¹⁰¹, ils ont cependant observé que les patients dénutris présentaient plus de symptômes et démontraient une moins bonne qualité de vie globale. Ainsi, les résultats dans la littérature démontrent globalement que la malnutrition est associée à une moins bonne qualité de vie, mais les résultats sont divisés, selon les outils et les variables utilisés. Or, les facteurs de statut nutritionnels reconnus, tel que décrits dans la section 1.2.2, ne sont pas systématiquement utilisés dans les études. De plus, la majorité des études utilisent des questionnaires spécifiques au cancer plutôt que des questionnaires spécifiques aux cancers tête et cou pour évaluer la qualité de vie.

Finalement, certaines études ont examiné l'impact de l'introduction d'un support nutritionnel sur la qualité de vie dans les cancers tête et cou. La revue systématique de Languis et al.¹⁰² inclut 10 essais cliniques randomisés, évaluant un total de 11 interventions nutritionnelles sur 536 participants. Quatre études évaluent l'effet d'une rencontre individualisée et conseils nutritionnels par une diététiste, comparativement à aucun conseil ou conseils nutritionnels standards. Deux d'entre-elles ont rapporté un effet positif de l'approche individualisée. Une étude sur trois études a démontré un bénéfice à la prise de suppléments

oraux comparativement à aucun supplément quant à leur impact sur la qualité de vie. Une étude a évalué l'utilisation d'un tube de gavage nasogastrique comparativement à une nutrition orale optimale dans les cancers tête et cou avancés. L'utilisation du TNG était associée à un meilleur apport énergétique, mais à une augmentation des toxicités. Une étude a examiné la gastrostomie percutanée endoscopique comparativement au tube nasogastrique. Cette étude a démontré une meilleure prise de poids dans le groupe gastrostomie, mais n'a pas évalué son impact sur la qualité de vie. Puis, deux études ont examiné l'utilisation prophylactique de la gastrostomie, rapportant toutes les deux aucune différence significative sur la prise de poids. Cependant, une des deux études a démontré une détérioration moindre de la qualité de vie dans le groupe avec gastrostomie prophylactique. Ainsi, l'introduction d'un support nutritionnel semble avoir un impact positif sur la qualité de vie, mais des données supplémentaires sont nécessaires. La méthode la plus efficace pour optimiser le statut nutritionnel en regard à son impact sur la qualité de vie reste à déterminer.

Chapitre 2 : Hypothèses et Objectifs

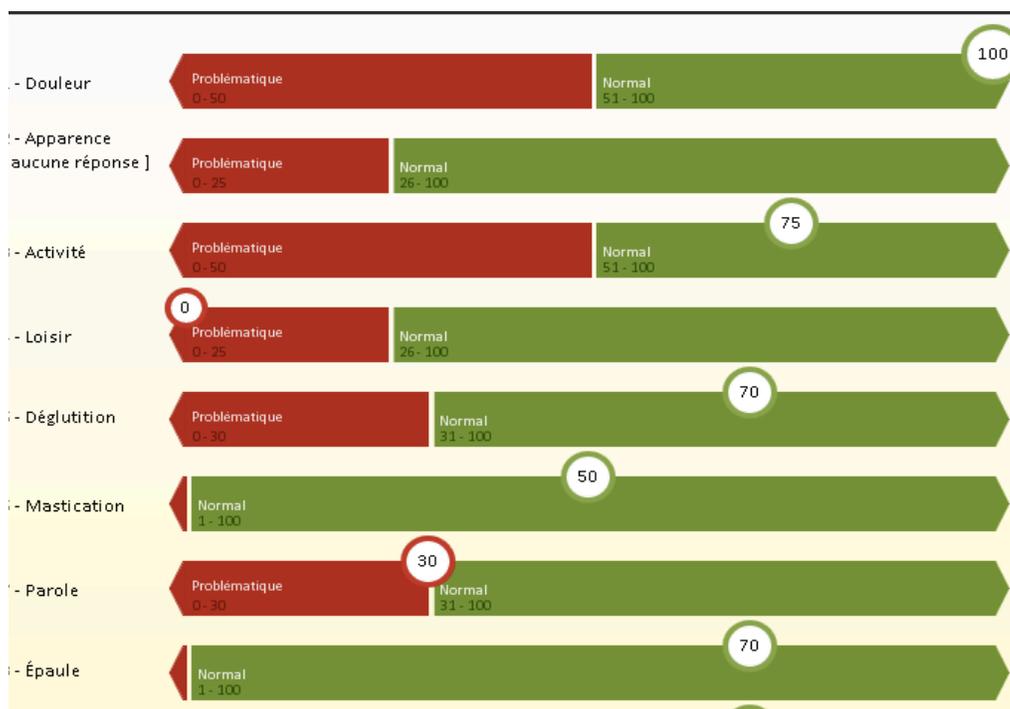
L'hypothèse de cette étude est qu'une dénutrition est associée à une moins bonne qualité de vie. Ainsi, l'objectif primaire est d'évaluer si le statut nutritionnel au moment du diagnostic peut être utilisé comme prédicteur de la qualité de vie à 4 mois, correspondant à la période immédiate post-traitement, et à 12 mois après le diagnostic.

Chapitre 3 : Méthodes

3.1 : Collecte des données

Les données de statut nutritionnel et de qualité de vie ont été recueillies de façon prospective à trois occasions pendant le suivi des patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou : avant le début des traitements, à quatre mois après le diagnostic et un an plus tard. Ces données ont été rassemblées dans une base de données, qui fut nommée Données intégrées en Cancer ORL (DICO) (Figure 1). Les données sociodémographiques des patients, ainsi que les caractéristiques cliniques de leurs cancers ont été recueillies à partir du registre de cancer implanté au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), soit le Système d'archivage de données oncologiques (SARDO).

Figure 1. Base de données DICO



3.2 Description des variables

3.2.1 : Statut nutritionnel

Les données concernant le statut nutritionnel ont été recueillies au moment du diagnostic sous forme de valeurs anthropométriques ainsi que de marqueurs sériques. Concernant l'anthropométrie, les variables récoltées incluent le poids, la taille et la perte de poids dans le mois et dans les six mois précédents la complétion du questionnaire. À l'aide de ces données, trois variables ont été calculées : l'IMC ainsi que le pourcentage de perte de poids dans le mois et les six mois précédents le diagnostic. L'IMC a été calculé en divisant le poids en kilogrammes par la taille en mètres carrés. Une prise de sang était aussi effectuée et incluait une mesure de l'albumine, de la transthyrétine (pré-albumine), de la CRP et de l'hémoglobine.

3.2.2 : Qualité de vie

Le questionnaire spécifique aux cancers tête et cou, le University of Washington Quality of Life Questionnaire, a été utilisé pour l'évaluation de la qualité de vie. Il a été administré à trois reprises lors de l'étude : au moment du diagnostic, 4 mois plus tard et à 12 mois. Cet instrument comprend quatre composantes évaluant de façon différente la qualité de vie des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

La première composante du questionnaire évalue la qualité de vie en lien avec 12 domaines : douleur, apparence physique, déglutition, loisir, mastication, parole, fonction de l'épaule, salivation, humeur, anxiété. Deux scores sur un total de 100 sont calculés à partir de ceux-ci : un score de fonction physique et un score de fonction sociale-émotive.

La deuxième composante est une échelle de gradation de l'importance. Les patients doivent choisir trois des 12 domaines ayant le plus d'impact sur leur qualité de vie au moment de remplir le questionnaire.

La troisième composante est formée de questions plus générales sur la qualité de vie. Celles-ci permettent d'obtenir trois scores sur 100 : la qualité de vie liée à la santé

(HRQOL), la qualité de vie globale, ainsi que la qualité de vie comparativement à la période pré-cancer.

La dernière composante est facultative et correspond à une section regroupant les commentaires additionnels des patients.

3.3 Sélection des patients

Le projet a été approuvé par le comité d'éthique du centre de recherche du CHUM. Tous les patients présentés au Comité des Tumeurs de l'hôpital Notre-Dame du CHUM, un centre tertiaire en oncologie ORL à Montréal, étaient éligibles pour être enrôlés dans l'étude. La base de données DICO a été révisée de janvier 2014 à janvier 2016 inclusivement. Les patients avec un carcinome épidermoïde prouvé histologiquement au niveau de la cavité orale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, du larynx, du nasopharynx, nasosinusal ou de primaire inconnu étaient inclus dans l'étude. Les autres critères d'inclusion étaient : aucun cancer de la tête et cou préalable à la période étudiée, un diagnostic établi il y a plus d'un an et un suivi clinique à l'hôpital Notre-Dame du CHUM. Les critères d'exclusions étaient : les carcinomes épidermoïdes cutanés ou des glandes salivaires, un questionnaire prétraitement manquant ou une incapacité à parler le français ou l'anglais.

3.4 Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel SPSS version 21,0. Des régressions linéaires simples ont été utilisées pour établir l'impact des variables nutritionnelles au moment du diagnostic sur les variables de qualité de vie à quatre et douze mois après le diagnostic. Les facteurs de confusions ont été contrôlés à l'aide d'une régression linéaire multiple, avec ajustement pour l'âge, le sexe, le stade de cancer, le type de traitement, les comorbidités et la qualité de vie prétraitement.

Chapitre 4 : Résultats

4.1 Caractéristiques cliniques

Il y avait 401 patients enregistrés dans la base de données DICO entre janvier 2014 et janvier 2016 inclusivement. Parmi ceux-ci, 155 patients ont été inclus dans l'étude suite à l'application des critères d'inclusion et d'exclusion (Figure 2). Parmi ceux-ci, 68,7% sont des hommes. La moyenne d'âge est de 61,5 +/- 9,49 ans. Les sites primaires les plus fréquents sont les cancers de l'oropharynx avec 85 cas (54,8%) et du larynx avec 26 cas (16,8%). La majorité des cas sont des stades avancés, avec 15,5% de stade III et 63,9% de stade IV. Ainsi, de façon correspondante, la majorité (69,7%) des patients a reçu plus d'une modalité de traitement. Parmi les patients traités avec de la radiothérapie, la dose médiane reçue est de 70 Grays. Parmi ceux ayant reçu de la chimiothérapie, en moyenne 4,3 +/- 2,6 cycles ont été administrés. Un total de 24 patients sont décédés au cours de leur suivi. Les caractéristiques cliniques des patients au moment de l'inclusion dans l'étude sont présentées dans le tableau I.

Figure 2. Diagramme de flux

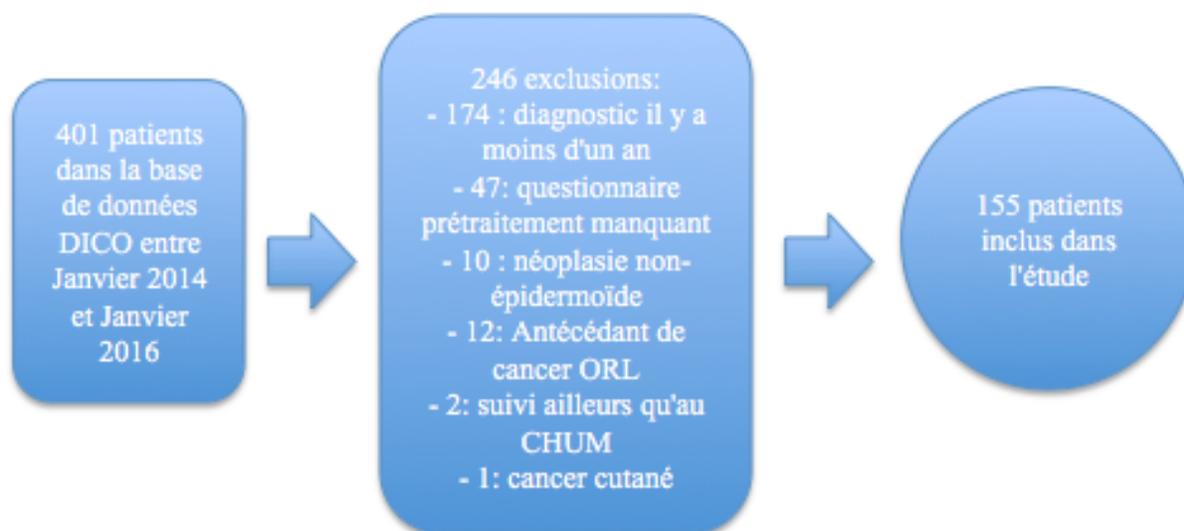


Tableau I. Caractéristiques cliniques de base de la population à l'étude

Variable	Nombre (%)
Sexe	
Homme	106 (68,7%)
Femme	49 (31,6%)
Site de cancer	
Cavité orale	17 (11,0%)
Oropharynx	85 (54,8%)
Hypopharynx	8 (5,2%)
Larynx	26 (16,8%)
Nasopharynx	8 (5,2%)
Nasosinusal	6 (3,9%)
Primaire inconnu	5 (3,2%)
Traitement	
Chirurgie seule	8 (5,2%)
Radiothérapie seule	32 (20,6%)
Chimiothérapie seule	5 (3,0%)
Chimioradiothérapie	80 (51,6%)
Chirurgie + Radiothérapie	19 (12,3%)
Chirurgie + Chimioradiothérapie	9 (5,8%)
Palliatif	2 (1,3%)
Stade cancer	
I	11 (7,1%)
II	21 (13,5%)
III	24 (15,5%)
IV	99 (63,9%)

4.2 Statut nutritionnel

Les caractéristiques nutritionnelles des patients au moment du diagnostic sont présentées dans le tableau II. La moyenne de perte de poids dans le mois précédent le diagnostic était de 1,7 kg, ce qui correspond à un pourcentage moyen de 2,3% de perte. Un total de 17 patients (11,0%) ont perdu plus de 5% de leur poids corporel dans le mois précédent le diagnostic. Comparativement, 12 patients (7,7%) ont perdu plus de 10% de leur poids dans les six mois précédents le début de l'étude. L'IMC moyen était de 26,4 +/- 4,8 kg/m². Concernant les données anthropométriques, la valeur d'hémoglobine moyenne était de 136,4 g/dL, avec une moyenne de 129,9 g/dL chez les femmes et 139,4 g/dL chez les hommes. La pré-albumine moyenne était de 272,0 g/dL (valeurs de référence :

200-400 g/dL). Trente-six patients (15,5%) présentaient une valeur d'albumine de 35 g/L ou moins.

Tableau II. Caractéristiques nutritionnelles de base de la population à l'étude

Variable	Moyenne (écart-type)
Perte de poids dans le mois précédant le diagnostic (kg)	1,7 (+/-2,6)
Perte de poids dans le mois précédent le diagnostic (%)	2,3 (+/-3,5)
Perte de poids dans les six mois précédant le diagnostic (kg)	2,8 (+/-4,1)
Perte de poids dans les six mois précédant le diagnostic (%)	3,5 (+/-4,9)
IMC (kg/m ²)	26,4 (+/-4,8)
Hémoglobine (g/dL)	136,4 (+/-13,8)
Albumine (g/L)	39,4 (+/-3,8)
Pré-albumine (mg/L)	272,0 (+/-70,0)
CRP (mg/L)	11,3 (+/-17,6)

4.3 Qualité de vie

Les figures 3 et 4 illustrent l'évolution de la qualité de vie per-traitement. Une détérioration de la qualité de vie, en terme de fonction physique et sociale-émotive, est observée à 4 mois, ce qui correspond à la période post-traitement immédiat. À un an, les scores de fonction physique et de fonction sociale-émotive s'améliorent de façon significative ($p < 0,01$). Au moment du diagnostic, les trois domaines les plus importants du point de vue des patients sont la douleur et l'anxiété, suivi des difficultés à la mastication (Tableau III). En comparaison, immédiatement après la fin des traitements, les symptômes associés au goût et à la salivation sont prédominants. La présence de douleur occupe elle aussi une place importante. Finalement, au long terme, c'est la dysgueusie, la xérostomie et la dysphagie qui préoccupent majoritairement les patients.

Figure 3. Évolution dans le temps du score de qualité de vie physique

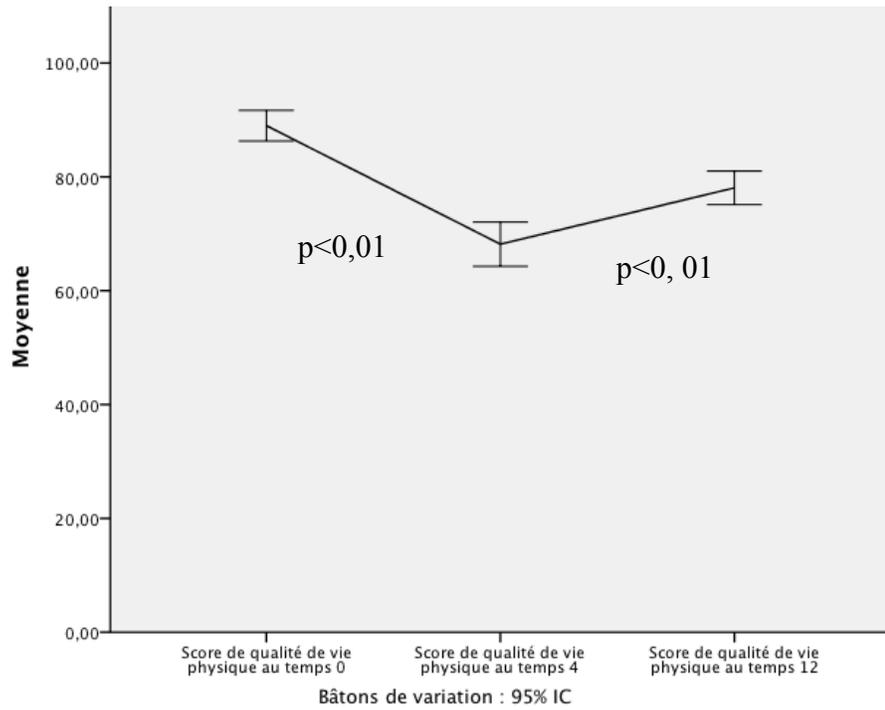


Figure 4. Évolution dans le temps du score de qualité de vie sociale-émotive

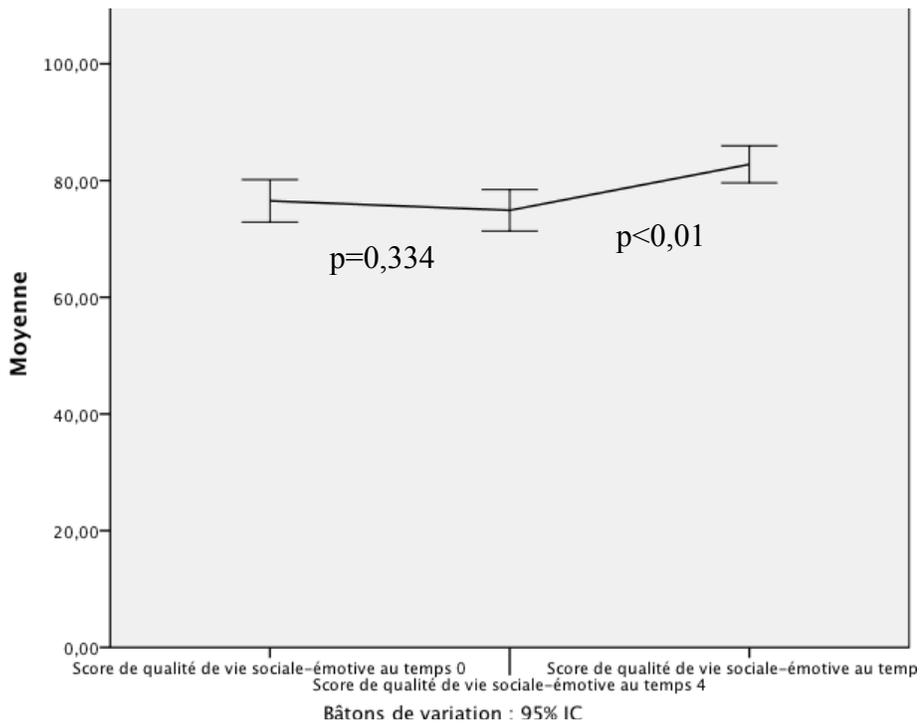


Tableau III. Échelle de gradation de l'importance

	Diagnostic	4 mois	12 mois
Douleur	70 (45,2%)	47 (36,4%)	14 (13,0%)
Déglutition	22 (14,2%)	27 (20,9%)	20 (18,5%)
Goût	8 (5,2%)	53 (41,0%)	33 (30,6%)
Apparence	7 (4,5%)	9 (6,9%)	6 (5,6%)
Mastication	32 (20,6%)	32 (24,8%)	18 (16,7%)
Salive	18 (11,6%)	58 (44,9%)	55 (50,9%)
Activité	12 (7,7%)	8 (6,2%)	10 (9,3%)
Parole	15 (9,7%)	22 (17,1%)	10 (9,3%)
Humeur	29 (18,7%)	6 (4,7%)	3 (2,8%)
Loisir	4 (2,6%)	4 (3,1%)	2 (1,9%)
Épaule	4 (2,6%)	4 (3,1%)	11 (10,2%)
Anxiété	70 (45,2%)	15 (11,6%)	17 (15,7%)
Aucune réponse	3 (1,9%)	2 (1,6%)	10 (9,3%)

4.4 Impact du statut nutritionnel sur la qualité de vie

4.4.1 Résultats à 4 mois

Lors de la régression linéaire simple, une valeur plus faible d'hémoglobine semble être associée à une moins bonne qualité de vie physique (tableau IV). Cependant, lors de l'analyse multivariée, aucune association n'a été démontrée entre les marqueurs nutritionnels et la qualité de vie à 4 mois après le diagnostic (tableau V).

Tableau IV. Impact des marqueurs nutritionnels sur la qualité de vie à 4 mois – régression linéaire simple*

	Score Physique	Score social-émotif	QOL comparativement à la période pré-cancer	QOL reliée à la santé (HRQOL)	QOL globale
% perte de poids (1 mois)	0,169 P=0,762	-0,097 P=0,861	1,464 P=0,104	0,526 P=0,535	0,884 P=0,248
% perte de poids (6 mois)	-0,335 P=0,407	-0,316 P=0,410	0,793 P=0,240	-0,130 P=0,827	0,222 P=0,686
IMC	0,461 P=0,181	0,380 P=0,248	0,550 P=0,320	0,380 P=0,429	0,250 P=0,581
Albumine	0,570 P=0,233	0,195 P=0,665	-0,412 P=0,585	0,567 P=0,390	0,730 P=0,236
Pré-albumine	0,039 P=0,154	0,007 P=0,767	0,000 P=1,000	0,032 P=0,398	0,022 P=0,511
Hémoglobine	0,268 P=0,026	0,040 P=0,724	-0,221 P=0,246	0,223 P=0,183	0,174 P=0,265

* Valeurs de coefficient β et p-value

Tableau V. Impact des marqueurs nutritionnels sur la qualité de vie à 4 mois – régression linéaire multiple*

	Score Physique	Score social-émotif	QOL comparativement à la période pré-cancer	QOL reliée à la santé (HRQOL)	QOL globale
% perte de poids (1 mois)	0,821 P=0,191	0,250 P=0,654	1,386 P=0,123	1,181 P=0,156	0,872 P=0,232
% perte de poids (6 mois)	0,429 P=0,335	0,088 P=0,818	1,192 p=0,090	0,639 P=0,282	0,838 P=0,104
IMC	0,534 P=0,102	0,456 P=0,143	0,538 P=0,332	0,486 P=0,302	0,097 P=0,819
Albumine	0,221 P=0,632	-0,159 P=0,715	-0,805 P=0,307	0,312 P=0,640	0,387 P=0,513
Pré-albumine	0,006 P=0,809	0,010 P=0,669	-0,005 P=0,919	0,016 P=0,665	0,009 P=0,790
Hémoglobine	0,043 P=0,737	-0,011 P=0,9928	-0,217 P=0,306	0,102 P=0,580	0,017 P=0,917

*Valeurs de coefficients β et p-value, avec ajustement pour l'âge, le sexe, le stade de cancer, le type de traitement, les comorbidités et la qualité de vie prétraitement

4.4.2 Résultats à 12 mois

Lors de la régression linéaire simple (tableau VI), un faible IMC est associé à une moins bonne qualité de vie globale (p=0,03) et à une moins bonne fonction sociale-émotive (p=0,041). De plus, une tendance est observée avec la qualité de vie comparativement à la période pré-cancer (p=0,056) et à la fonction physique (p=0,055). Avec l'ajustement pour les facteurs de confusion, c'est-à-dire l'âge, le sexe, le stade de cancer, le type de traitement, les comorbidités et la qualité de vie prétraitement (tableau VII), un plus faible IMC reste

significativement associé à une moins bonne qualité de vie globale (p=0,03) et une moins bonne fonction sociale-émotive (p=0,021). Une tendance reste observée uniquement pour la qualité de vie comparativement à la période pré-cancer (p=0,061).

Tableau VI. Impact du statut nutritionnel sur la qualité de vie à 12 mois – régression linéaire simple*

	Score Physique	Score social-émotif	QOL comparativement à la période pré-cancer	QOL reliée à la santé (HRQOL)	QOL globale
% perte de poids (1 mois)	-0,022 p=0,966	-0,367 P=0,539	0,425 P=0,655	0,044 P=0,962	0,484 P=0,571
% perte de poids (6 mois)	-0,454 P=0,268	-0,435 P=0,355	0,414 P=0,634	0,146 P=0,859	0,318 P=0,685
IMC	0,588 P=0,055	0,727 P=0,041	1,128 P=0,056	0,913 P=0,087	1,430 P=0,03
Albumine	-0,112 P=0,795	0,046 P=0,924	-0,278 P=0,737	0,655 P=0,378	0,769 P=0,258
Pré-albumine	0,009 P=0,682	0,022 P=0,386	0,036 P=0,405	0,046 P=0,247	0,045 P=0,231
Hémoglobine	0,000 P=0,999	-0,045 P=0,716	0,146 P=0,490	0,087 P=0,649	0,038 P=0,824

*Valeurs de coefficients β et p-value

Tableau VII. Impact du statut nutritionnel sur la qualité de vie à 12 mois – régression linéaire multiple*

	Score Physique	Score social-émotif	QOL comparativement à la période pré-cancer	QOL reliée à la santé (HRQOL)	QOL globale
% perte de poids (1 mois)	0,803 P=0,159	0,048 P=0,934	-0,433 P=0,674	0,057 P=0,954	1,032 P=0,249
% perte de poids (6 mois)	0,394 P=0,329	0,055 P=0,908	0,403 P=0,681	0,633 P=0,521	0,395 P=0,661
IMC	0,444 P=0,132	0,777 P=0,021	1,119 P=0,061	0,909 P=0,104	1,215 P=0,016
Albumine	-0,481 P=0,247	-0,185 P=0,693	-0,070 P=0,935	0,573 P=0,469	0,387 P=0,513
Pré-albumine	-0,017 P=0,424	0,026 P=0,302	0,029 P=0,537	0,033 P=0,458	0,017 P=0,670
Hémoglobine	-0,320 P=0,007	-0,171 P=0,205	0,122 P=0,623	-0,069 P=0,764	-0,171 P=0,397

*Valeurs de coefficients β et p-value, avec ajustement pour l'âge, le sexe, le stade de cancer, le type de traitement, les comorbidités et la qualité de vie prétraitement

Chapitre 5 : Discussion

5.1 Interprétation des résultats

Dans cette étude, nous avons démontré qu'un faible IMC au moment du diagnostic est associé à une moins bonne qualité de vie globale et à un score plus faible de fonction sociale-émotive à un an. Ce marqueur de statut nutritionnel peut donc être utilisé comme prédicteur de la qualité de vie à long terme. Nous croyons que l'IMC s'est démarqué dans notre étude comparativement aux autres marqueurs de statut nutritionnel pour plusieurs raisons. Tout d'abord, comme les patients étaient pesés, il s'agit d'une valeur plus objective, comparativement à la perte de poids dans les mois précédant le diagnostic, qui était auto-rapportée par les patients, et donc sujette à un biais de mémoire. Ensuite, les paramètres de laboratoires sont sujets à des variations biologiques liées à d'autres causes que la dénutrition, ce qui pourrait expliquer pourquoi aucune association avec la qualité de vie n'a été démontrée.

La plupart des études dans la littérature ont démontré une certaine association entre le statut nutritionnel et la qualité de vie⁹⁵. Cependant, étant donné les multiples façons de définir et d'évaluer le statut nutritionnel et la qualité de vie, les études sont difficiles à comparer. La majorité des études utilisent le questionnaire EORTC QLQ-30, qui est un questionnaire spécifique à la population oncologique. Dans notre étude, le University of Washington Quality of Life Questionnaire a plutôt été utilisé, de façon à s'adresser spécifiquement à la population de cancer tête et cou. De plus, à notre connaissance, la seule étude prospective ayant évalué l'impact de l'IMC sur la qualité de vie dans les cancers tête et cou est celle de Egestad et al.¹⁰³, mais celle-ci est une étude sur l'obésité, et n'adresse pas la dénutrition. Dans notre étude, aucune association n'a été démontrée entre le pourcentage de perte de poids au moment du diagnostic et la qualité de vie, tout comme dans l'étude de Van Den Berg et al.⁹⁹. De plus, la prévalence de la dénutrition dans notre population était légèrement plus faible que dans la littérature⁶⁸, ce qui pourrait aussi expliquer qu'une association significative est plus difficile à détecter. D'ailleurs, dans notre centre, la dénutrition est prise en charge rapidement, avec l'intégration précoce des équipes d'orthophonie et de diététique dans l'équipe de soin.

L'incorporation d'une nutrition entérale est aussi offerte aux patients avec un apport insuffisant.

Ensuite, la trajectoire dans le temps de la qualité de vie dans notre étude suit celle décrite dans multiples études dans la littérature, avec une détérioration maximale dans la période de quatre à six mois, puis amélioration progressive dans la première année. Ainsi, les données recueillies sont représentatives de la population cible, soit les patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Cette observation reflète donc une bonne validité externe. Aucun des marqueurs de statut nutritionnel au moment du diagnostic n'est associé à la qualité de vie dans la période post-traitement immédiat. Notre hypothèse est qu'une association soit plus difficile à démontrer à ce moment, puisque la qualité de vie est abaissée chez tous les patients lors des traitements, avec l'effet cumulatif des toxicités aiguës et des complications post-opératoires. Néanmoins, la dénutrition est reliée à une moins bonne qualité de vie à un an dans notre étude. Ainsi, le phénomène pourrait donc plutôt refléter une incapacité des patients dénutris à regagner leur qualité de vie lors de la récupération à long terme.

Finalement, les préoccupations principales des patients, recueillies à l'aide de l'échelle de gradation de l'importance, reflètent le type de traitement reçu. En effet, la majorité des patients dans cette étude (90,3%) ont été sujets à un traitement de radiothérapie. La prédominance de la xérostomie et de la dysgueusie dans les domaines rapportés à 4 et 12 mois reflète donc la présence d'effets secondaires à long terme. Cette trouvaille concorde avec la littérature démontrant que la qualité de vie est affectée par la modalité de traitement⁸³. Notamment, dans l'étude de Terrell et al.⁸³, la radiothérapie est associée spécifiquement à une détérioration de la qualité de vie dans le domaine alimentaire.

5.2 Forces et faiblesses

À notre connaissance, il s'agit de la plus grande étude prospective évaluant de façon systématique tous les facteurs de statut nutritionnel comme facteurs prédicteurs de la qualité de vie à long terme. Il s'agit aussi de la seule étude Québécoise, procurant ainsi des données locales. Celle-ci a d'ailleurs été effectuée dans un centre tertiaire en oncologie ORL, l'hôpital

Notre-Dame du CHUM, qui traite le plus grand nombre de patients atteints de cancer ORL dans la province (statistiques SARDO, 2011).

Il y a cependant des limites à nos résultats. Comme la qualité de vie est une variable multidimensionnelle et subjective, il est très difficile d'ajuster pour tous les facteurs de confusion. Nous avons donc décidé d'ajuster pour les facteurs étant les plus cliniquement pertinents et reconnus dans la littérature, soit l'âge, le sexe, le stade de cancer, le type de traitement, les comorbidités et la qualité de vie prétraitement. Nous retenons entre-autre le statut socioéconomique ainsi que le support social comme autres facteurs ayant potentiellement un impact sur nos résultats. De plus, afin d'ajuster pour la qualité de vie prétraitement, il était essentiel que tous les patients de l'étude aient remplis un questionnaire prétraitement. L'absence de ce questionnaire a donc été établie comme un critère d'exclusion dans l'étude, ce qui a représenté un total de 47 patients. Il est donc possible qu'un biais de sélection ait ainsi été introduit. Cependant, ces patients présentent des caractéristiques cliniques similaires à notre échantillon (tableau VIII), ce qui laisse supposer que le biais de sélection associé à leur exclusion est minimal. Finalement, comme il s'agit d'une étude prospective basée sur des données cliniques sous forme de questionnaires, il y a présence de données manquantes, de l'ordre de 2 à 34% selon les variables. Il y a notamment eu 24 décès en cours d'étude, ce qui représente 15,4% des patients. Une interprétation nuancée des résultats est donc recommandée.

Tableau VIII. Caractéristiques des patients exclus pour questionnaire prétraitement manquant

Variable	Nombre (%)
Sexe	
Homme	32 (68,1%)
Femme	49 (31,9%)
Site de cancer	
Cavité orale	17 (36,2%)
Oropharynx	13 (27,6%)
Hypopharynx	2 (4,2%)
Larynx	11 (23,4%)
Nasopharynx	0 (0%)
Nasosinusal	0 (0%)
Primaire inconnu	4 (8,5%)
Stade cancer	
I	10 (21,3%)
II	5 (10,6%)
III	5 (10,6%)
IV	27 (57,4%)
Variable	Nombre (%)
Age (années)	63,5 +/- 12,0
IMC (kg/m ²)	25,9 +/- 4,8

5.3 Implications cliniques

Cette étude apporte un argument supplémentaire en faveur de la détection précoce de la dénutrition dans la population oncologique, ainsi que la prise en charge par une équipe multidisciplinaire. Cette étude permet de cibler le sous-groupe de patient le plus à risque d'une faible qualité de vie globale à long terme, soit ceux avec un faible IMC à leur visite initiale. Dans la littérature, la méthode de support nutritionnel la plus profitable en regard à son impact sur la qualité de vie n'est pas clairement définie¹⁰². Les différentes méthodes, tel que les suppléments oraux, le gavage par tube nasogastrique ou par gastrostomie, ainsi que les

implications des équipes de nutrition et d'orthophonie peuvent toutes potentiellement avoir un impact positif. De plus, les patients avec un faible IMC ont démontré une moins bonne fonction sociale-émotive à 12 mois. Ainsi, l'identification de ces patients à risque dès leur visite initiale, permet de les encadrer de façon plus importante lors de leur suivi, notamment en terme de support psychologique.

Conclusion

En conclusion, l'évaluation du statut nutritionnel est une composante essentielle des soins des patients avec carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Un indice de masse corporelle bas est associé à une moins bonne qualité de vie à long terme. L'identification précoce de la dénutrition est importante. Elle permet une prise en charge multidisciplinaire rapide avec les équipes d'orthophoniste et de diététique. La prévention et le traitement de la dénutrition a donc le potentiel d'éviter les complications en terme de morbidité et mortalité, mais aussi en terme de fonction sociale-émotive et de qualité de vie globale à long terme des patients atteints de cancers de la sphère ORL.

Bibliographie

1. Haydock DA, Hill GL. *Impaired wound healing in surgical patients with varying degrees of malnutrition*. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1986 Nov-Dec;10(6):550-4.
2. Santos JI. *Nutrition, infection, and immunocompetence*. Infect Dis Clin North Am. 1994 Mar;8(1):243-67.
3. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. *Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life*. Support Care Cancer. 2004 Apr;12(4):246-5
4. Lees J. *Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre*. Eur J Cancer Care (Engl). 1999 Sep;8(3):133-6.
5. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute [internet]*. Bethesda (MD), .based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018. Disponible à : http://seer.cancer.gov/csr/1975_2015. Date de consultation : 20 Juillet 2018.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. CA Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):7-30.
7. Ferlay J, Shin H, Bray F. et al. *GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase No 10 [internet]*, 2010. Disponible à : <http://globocan.iarc.fr>. Date de consultation : 20 Juillet 2018.
8. Johnson JT, Rosen CA, Bailey BJ. *Bailey's Head and Neck Surgery - Otolaryngology*. Fifth edition. Philadelphia : Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins. c2014.
9. Wamakulasuriya S. *Living with oral cancer: epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival*. Oral Oncol. 2010 Jun;46(6):407-410.

10. Hall SF, Groome PA, Irish J, O'Sullivan B. *The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx*. Laryngoscope. 2008 Aug;118(8): 1362-1371.
11. Caplan LS, Hall I, Levine RS, et al. *Preventable risk factors for nasal cancer*. Ann Epidemiol. 2000 Apr; 10(3):186-191.
12. 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(3):209-14.
13. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. *Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin*. Cancer. 1953 Sep;6(5):963-8.
14. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Zaridze D, Zatonski W, Zhang ZF, Berthiller J, Boffetta P. *Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*. J Natl Cancer Inst 2007 May 16;99(10) :777-789.
15. Turati F, Garavello W, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Corrao G, Boffeta P, La Vecchia C, Negri E. *A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: part 2: results by subsites*. Oral Oncol. 2010;46(10):720-726.
16. Marur S, Forastiere AA *Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis and treatment*. Mayo Clin Proc. 2008 Apr;83(4):489-501.
17. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF Jr. *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer*. Cancer Res. 1988 Jun 1;48(11):3282-7.
18. Winn DM, Blot WJ, Shy CM, Pickle LW, Toledo A, Fraumeni JF Jr. *Snuff dipping and oral cancer among women in the southern United States*. N Engl J Med. 1981 Mar 26;304(13):745-9.

19. Jayalekshmi PA, Gangadharan P, Akiba S, Nair RR, Tsuji M, Rajan B. *Tobacco chewing and female oral cavity cancer risk in Karunagappally cohort, India*. Br J Cancer. 2009 Mar 10;100(5):848-52.
20. Sapkota A, Gajalakshmi V, Jetly DH, Roychowdhury S, Dikshit RP, Brennan P, Hashibe M, Boffeta P. *Smokeless tobacco and increased risk of hypopharyngeal and laryngeal cancers: a multicentric case-control study from India*. Int J Cancer. 2007 Oct 15;121(8):1793-8.
21. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. *Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Feb; 14(2) :467-75.
22. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, Clavero O, Alòs L, Biegner T, Szafarowski T, Alejo M, Holzinger D, Cadena E, Claros E, Hall G, Laco J, Poljak M, Benevolo M, Kasamatsu E, Mehanna H, Ndiaye C, Guimerà N, Lloveras B, León X, Ruiz-Cabezas JC, Alvarado-Cabrero I, Kang CS, Oh JK, Garcia-Rojo M, Iljazovic E, Ajayi OF, Duarte F, Nessa A, Tinoco L, Duran-Padilla MA, Pirog EC, Viarheichyk H, Morales H, Costes V, Félix A, Germar MJ, Mena M, Ruacan A, Jain A, Mehrotra R, Goodman MT, Lombardi LE, Ferrera A, Malami S, Albanesi EI, Dabed P, Molina C, López-Revilla R, Mandys V, González ME, Velasco J, Bravo IG, Quint W, Pawlita M, Muñoz N, de Sanjosé S, Xavier Bosch F; ICO International HPV in Head and Neck Cancer Study Group. *HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients*. J Natl Cancer Inst. 2016 Jan 28;108(6):djv403
23. Baumann JL, Cohen S, Evjen AN, Law JH, Vadivalu S, Attia A, Schindler JS, Chung CH, Wirth PS, Meijer CJ, Snijders PJ, Yarbrough WG, Slebos RJ. *Human papillomavirus in early laryngeal carcinoma*. Laryngoscope. 2009 Aug;119(8):1531-7.
24. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, Forastiere A, Gillison ML. *Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial*. J Natl Cancer Inst. 2008 Feb 20;100(4):261-9.
25. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, Viscidi R. *Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human*

- papillomavirus type 16-negative head and neck cancers*. J Natl Cancer Inst. 2008;100(6):407-20.
26. Lin WJ, Jiang RS, Wu SH, Chen FJ, Liu SA. *Smoking, alcohol, and betel quid and oral cancer: a prospective cohort study*. J Oncol. 2011;2011 :525976.
 27. Demarosi F, Soligo D, Lodi G, Meneghini L, Sardella A, Carrassi A. *Squamous cell carcinoma of the oral cavity associated with graft versus host disease: report of a case and review of the literature*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod. 2005 Jul;100(1):63-9.
 28. Pasha R, Golub JS. *Otolaryngology Head and Neck Surgery : Clinical reference guide*. Fourth edition. San Diego, CA : Plural Publishing. 2014.
 29. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene F, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th Edition. Springer. 2010. Disponible à : <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>. Date de consultation : 1^{er} août 2018.
 30. Foote RL. *Radiotherapy alone for early-stage squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(2 Suppl):S31-6.
 31. Peng G, Wang T, Yang KY, Zhang S, Zhang T, Li Q, Han J, Wu G. *A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma*. Radiother Oncol. 2012 Sep;104(3):286-93.
 32. Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J, Chan AT, Huang PY, Benhamou E, Zhu G, Chua DT, Chen Y, Mai HQ, Kwong DL, Cheah SL, Moon J, Tung Y, Chi KH, Fountzilias G, Zhang L, Hui EP, Lu TX, Bourhis J, Pignon JP; MAC-NPC Collaborative Group. *Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis*. Lancet Oncol. 2015 Jun;16(6):645-55.
 33. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients*. Radiother Oncol. 2009 Jul;92(1):4-14.

34. Selek U, Garden AS, Morrison WH, El-Naggar AK, Rosenthal DI, Ang KK. *Radiation therapy for early-stage carcinoma of the oropharynx*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Jul 1;59(3):743-51.
35. Rich JT, Milov S, Lewis JS Jr, Thorstad WL, Adkins DR, Haughey BH. *Transoral laser microsurgery (TLM) +/- adjuvant therapy for advanced stage oropharyngeal cancer: outcomes and prognostic factors*. Laryngoscope. 2009 Sep;119(9):1709-19.
36. Genden EM, Kotz T, Tong CC, Smith C, Sikora AG, Teng MS, Packer SH, Lawson WL, Kao J. *Transoral robotic resection and reconstruction for head and neck cancer*. Laryngoscope. 2011 Aug;121(8):1668-74.
37. Hinerman RW, Morris CG, Amdur RJ, Lansford CD, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall WM. *Surgery and postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the larynx and pharynx*. Am J Clin Oncol. 2006 Dec;29(6):613-21.
38. Yoshimura R, Kagami Y, Ito Y, Asai M, Mayahara H, Sumi M, Itami J. *Outcomes in patients with early-stage hypopharyngeal cancer treated with radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jul 15;77(4):1017-23.
39. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. *Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer*. N Engl J Med. 2003 Nov 27;349(22):2091-8.
40. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Thorstad W, Wagner H, Ensley JF, Cooper JS. *Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer*. J Clin Oncol. 2013 Mar 1;31(7):845-52.
41. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sakhmoud T. *Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group*. J Natl Cancer Inst. 1996 Jul 3;88(13):890-9.
42. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, Laramore GE, Endicott JW, McClatchey K, Henderson WG. *Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus*

- radiation in patients with advanced laryngeal cancer.* N Engl J Med. 1991 Jun 13;324(24) :1685-90.
43. Hinerman RW, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Villaret DB. *Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35-year experience.* Head Neck. 2004 Nov;26(11):984-94.
44. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer.* N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1945-52.
45. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck.* N Engl J Med. 2004 May 6;350(19): 1937-44.
46. Zamble DB, Lippard SJ. *Cisplatin and DNA repair in cancer chemotherapy.* Trends Biochem Sci. 1995 Oct;20(10):435-9.
47. Walko CM, Lindley C. *Capecitabine: a review.* Clin Ther. 2005 Jan;27(1):23-44.
48. Lang IM. *Brain stem control of the phases of swallowing.* Dysphagia. 2009 Sep;24(3):333-48.
49. Leopold NA, Kagel MC. *Swallowing. ingestion and dysphagia : a reappraisal.* Arch Phys Med Rehabil. 1983 Aug;64(8):371-3.
50. Mueller C, Compher C, Ellen DM; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. *A.S.P.E.N. clinical guidelines: Nutrition screening, assessment, and intervention in adults.* JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011 Jan;35(1):16-24.
51. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of overweight and obesity in adults. *The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults.* Bethesda (MD) : National Heart, Lung and Blood Institute. 2000, Oct.

52. Senesse P, Bachmann P, Bensadoun RJ, Besnard I, Bourdel-Marchasson I, Bouteloup C, Crenn P, Doldwasser F, Guerin O, Latino-Martel P, Meuric J, Michallet M, Vasson MP, Hebuterne X, la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme. *Nutrition chez le patient atteint de cancer : textes courts. SFNEP oncology nutrition guidelines : Summary of statements.* Nut Clin Metab 2012 Nov 20;26 :151-8.
53. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. *Bonnes pratiques diététiques en cancérologie : dénutrition et évaluation nutritionnelle.* Nut Clin Metabol 2002; 16 : 97-124.
54. Sitges-Serra A. *Perioperative artificial nutrition in elective adult surgery.* Clin Nutr. 1996 Oct;15(5):254-7.
55. Fleck A. *Clinical and nutritional aspects of changes in acute-phase proteins during inflammation.* Proc Nutr Soc. 1989 Sep;48(3):347-54.
56. Andersson BÅ, Lewin F, Lundgren J, Nilsson M, Rutqvist LE, Löfgren S, Laytragoon-Lewin N. *Plasma tumor necrosis factor- α and C-reactive protein as biomarker for survival in head and neck squamous cell carcinoma.* J Cancer Res Clin Oncol. 2014 Mar;140(3):515-9.
57. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D. *The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients.* Eur J Cancer. 2004 Oct;40(15):2293-30.
58. Becker A, Stadler P, Lavey RS, Hänsgen G, Kuhnt T, Lautenschläger C, Feldmann HJ, Molls M, Dunst J. *Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jan 15;46(2):459-66
59. Hoff CM. *Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy.* Acta Oncol. 2012 Apr;51(4):419-32.
60. Warde P, O'Sullivan B, Bristow RG, Panzarella T, Keane TJ, Gullane PJ, Witterick IP, Payne D, Liu FF, McLean M, Waldron J, Cummings BJ. *T1/T2 glottic cancer*

- managed by external beam radiotherapy: the influence of pretreatment hemoglobin on local control.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 May 1;41(2):347-53.
61. Macdonald G, Hurman DC. *Influence of anaemia in patients with head and neck cancer receiving adjuvant postoperative radiotherapy in the Grampian region.* Clin Oncol (R Coll Radiol). 2004 Feb;16(1):63-70.
 62. Daly T, Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, Lamb DS, Krawitz H, Hamilton C, Keller J, Tripcony L, Walker Q. *The effect of anaemia on efficacy and normal tissue toxicity following radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.* Radiother Oncol. 2003 Aug;68(2):113-22.
 63. Dubray B, Mosseri V, Brunin F, Jaulerry C, Poncet P, Rodriguez J, Brugère J, Point D, Giraud P, Cosset JM. *Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study.* Radiology. 1996 Nov;201(2):553-8.
 64. Lu K, Feng X, Deng Q, Sheng L, Liu P, Xu S, Su D. *Prognostic role of serum cytokines in patients with nasopharyngeal carcinoma.* Onkologie. 2012;35(9):494-8. Epub 2012 Aug 13.
 65. Lu X, Qian CN, Mu YG, Li NW, Li S, Zhang HB, Li SW, Wang FL, Guo X, Xiang YQ. *Serum CCL2 and serum TNF- α --two new biomarkers predict bone invasion, post-treatment distant metastasis and poor overall survival in nasopharyngeal carcinoma.* Eur J Cancer. 2011 Feb;47(3):339-46.
 66. Takenaka Y, Oya R, Kitamiura T, Ashida N, Shimizu K, Takemura K, Yamamoto Y, Uno A. *Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer: A meta-analysis.* Head Neck. 2018 Mar;40(3):647-655.
 67. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass HO Jr, Engstrom PF, Ezdinli EZ, Horton J, Johnson GJ, Moertel CG, Oken MM, Perlia C, Rosenbaum C, Silverstein MN, Skeel RT, Sponzo RW, Tormey DC. *Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group.* Am J Med. 1980 Oct;69(4):491-7.
 68. Unsal D, Mentis B, Akmansu M, Uner A, Oguz M, Pak Y. *Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study.* Am J Clin Oncol. 2006 Apr;29(2):183-8.

69. Salas S, Deville JL, Giorgi R, Pignon T, Bagarry D, Barrau K, Zanaret M, Giovanni A, Bourgeois A, Favre R, Duffaud F. *Nutritional factors as predictors of response to radio-chemotherapy and survival in unresectable squamous head and neck carcinoma.* Radiother Oncol. 2008 May;87(2):195-200.
70. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. *Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies?* Eur J Cancer. 1998 Mar;34(4):503-9.
71. Mainous MR, Deitch EA. *Nutrition and infection.* Surg Clin North Am. 1994 Jun;74(3):659-76.
72. Langer CJ, Hoffman JP, Ottery FD. *Clinical significance of weight loss in cancer patients: rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia.* Nutrition. 2001 Jan;17(1 Suppl):S1-20.
73. Rey-Ferro M, Castaño R, Orozco O, Serna A, Moreno A. *Nutritional and immunologic evaluation of patients with gastric cancer before and after surgery.* Nutrition. 1997 Oct;13(10):878-81.
74. Jagoe RT, Goodship TH, Gibson GJ. *The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer.* Ann Thorac Surg. 2001 Mar;71(3):936-43.
75. Rady MY, Ryan T, Starr NJ. *Clinical characteristics of preoperative hypoalbuminemia predict outcome of cardiovascular surgery.* JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1997 Mar-Apr;21(2):81-90.
76. World Health Organization, Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse. *WHOQOL : Measuring Quality of Life.* Geneva : World Health Organization. 1997.
77. Taylor JC, Terrell JE, Ronis DL, Fowler KE, Bishop C, Lambert MT, Myers LL, Duffy SA, Bradford CR, Chepeha DB, Hogikyan ND, Prince ME, Teknos TN, Wolf GT; University of Michigan Head and Neck Cancer Team. *Disability in patients with head and neck cancer.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Jun;130(6):764-9.
78. List MA, Stracks J, Colangelo L, Butler P, Ganzenko N, Lundy D, Sullivan P, Haraf D, Kies M, Goodwin W, Vokes EE. *How Do head and neck cancer patients prioritize treatment outcomes before initiating treatment?* J Clin Oncol. 2000 Feb;18(4):877-84.

79. Laraway DC, Lakshmiah R, Lowe D, Roe B, Rogers SN. *Quality of life in older people with oral cancer. Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Dec;50(8):715-20.
80. Allison PJ, Locker D, Wood-Dauphinee S, Black M, Feine JS. *Correlates of health-related quality of life in upper aerodigestive tract cancer patients. Qual Life Res.* 1998 Dec;7(8):713-22.
81. Fang FM, Tsai WL, Lee TF, Liao KC, Chen HC, Hsu HC. *Multivariate analysis of quality of life outcome for nasopharyngeal carcinoma patients after treatment. Radiother Oncol.* 2010 Nov;97(2):263-9.
82. Howren MB, Christensen AJ, Hynds Karnell L, Van Liew JR, Funk GF. *Influence of pretreatment social support on health-related quality of life in head and neck cancer survivors: results from a prospective study. Head Neck.* 2013 Jun;35(6):779-87.
83. Terrell JE, Ronis DL, Fowler KE, Bradford CR, Chepeha DB, Prince ME, Teknos TN, Wolf GT, Duffy SA. *Clinical predictors of quality of life in patients with head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Apr;130(4):401-8.
84. Mehanna HM, Morton RP. *Deterioration in quality-of-life of late (10-year) survivors of head and neck cancer. Clin Otolaryngol.* 2006 Jun;31(3):204-11.
85. Terrell JE, Nanavati K, Esclamado RM, Bradford CR, Wolf GT. *Health impact of head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Jun;120(6):852-9.
86. de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JA. *Long-term quality of life of patients with head and neck cancer. Laryngoscope.* 2000 Jan;110(1):98-106.
87. Rogers SN, Humphris G, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. *The impact of surgery for oral cancer on quality of life as measured by the Medical Outcomes Short Form 36. Oral Oncol.* 1998 May;34(3):171-9.
88. Hammerlid E, Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Jannert M, Kaasa S, Sullivan M, Westin T. *Prospective, longitudinal quality-of-life study of patients with head and neck cancer: a feasibility study including the EORTC QLQ-C30. Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Jun;116(6 Pt 1):666-73.
89. Hammerlid E, Silander E, Hörnestam L, Sullivan M. *Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer--a longitudinal study. Head Neck.* 2001 Feb;23(2):113-25.

90. So WK, Chan RJ, Chan DN, Hughes BG, Chair SY, Choi KC, Chan CW. *Quality-of-life among head and neck cancer survivors at one year after treatment--a systematic review*. Eur J Cancer. 2012 Oct;48(15):2391-408.
91. Verdonck-de Leeuw IM, Buffart LM, Heymans MW, Rietveld DH, Doornaert P, de Bree R, Buter J, Aaronson NK, Slotman BJ, Leemans CR, Langendijk JA. *The course of health-related quality of life in head and neck cancer patients treated with chemoradiation: a prospective cohort study*. Radiother Oncol. 2014 Mar;110(3):422-8.
92. Ramírez MJ, Ferriol EE, Doménech FG, Llatas MC, Suárez-Varela MM, Martínez RL. *Psychosocial adjustment in patients surgically treated for laryngeal cancer*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Jul;129(1):92-7.
93. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo ME. *Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy?* Radiother Oncol. 2003 May;67(2):213-20.
94. Wong WS, Fielding R. *Eating ability predicts subsequent quality of life in Chinese patients with breast, liver, lung, or nasopharyngeal carcinoma: a longitudinal analysis*. Acta Oncol. 2008;47(1):71-80.
95. Lis CG, Gupta D, Lammersfeld CA, Markman M, Vashi PG. *Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer--a systematic review of the epidemiological literature*. Nutr J. 2012 Apr 24;11:27. doi: 10.1186/1475-2891-11-27.
96. García-Peris P, Parón L, Velasco C, de la Cuerda C, Cambolor M, Bretón I, Herencia H, Verdaguer J, Navarro C, Clave P. *Long-term prevalence of oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer patients: Impact on quality of life*. Clin Nutr. 2007 Dec;26(6):710-7.
97. Capuano G, Gentile PC, Bianciardi F, Tosti M, Palladino A, Di Palma M. *Prevalence and influence of malnutrition on quality of life and performance status in patients with locally advanced head and neck cancer before treatment*. Support Care Cancer. 2010 Apr;18(4):433-7.
98. Barrios R, Tsakos G, García-Medina B, Martínez-Lara I, Bravo M. *Oral health-related quality of life and malnutrition in patients treated for oral cancer*. Support Care Cancer. 2014 Nov;22(11):2927-33.

99. Van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, van Nispen L, van Binsbergen JJ, Merks MA. *A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer*. Oral Oncol. 2008 Sep;44(9):830-7.
100. Citak E, Tulek Z. *Longitudinal quality of life in Turkish patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy*. Support Care Cancer. 2013 Aug;21(8):2171-83.
101. Citak E, Tulek Z, Uzel O. *Nutritional status in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: a longitudinal study*. Support Care Cancer. 2018 Jun 24.
102. Langius JA, Zandbergen MC, Eerenstein SE, van Tulder MW, Leemans CR, Kramer MH, Weijs PJ. *Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review*. Clin Nutr. 2013 Oct;32(5):671-8.
103. Egestad H, Nieder C. *Differences in quality of life in obese and normal weight head and neck cancer patients undergoing radiation therapy*. Support Care Cancer. 2015 Apr;23(4):1081-90.

Annexe 1 : Critères de stade clinique de l’AJCC

Extension tumorale : stade T

Cavité orale²⁹ :

T1	Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur plus grande que 2 cm, mais pas plus de 4 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur plus grande que 4 cm dans sa plus grande dimension
T4a	Lèvre : envahissement de l’os cortical, le nerf alvéolaire inférieur, le plancher buccal ou la peau du visage Cavité orale : envahissement de l’os cortical, des muscles extrinsèques de la langue, du sinus maxillaire ou de la peau du visage
T4b	Envahissement de l’espace masticateur, des lames ptérygoïdes, de la base du crâne et/ou encaissement de l’artère carotide interne

Nasopharynx²⁹ :

T1	Tumeur confinée au nasopharynx, ou s’étendant dans l’oropharynx et/ou la cavité nasale, sans extension parapharyngée
T2	Tumeur avec extension parapharyngée
T3	Tumeur envahissant les structures osseuses de la base du crâne ou les sinus paranasaux
T4	Tumeur avec extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, hypopharynx, orbite, ou avec extension à la fosse infratemporale/espace masticateur

Oropharynx²⁹ :

T1	Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur plus grande que 2 cm, mais pas plus de 4 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur plus grande que 4 cm dans sa plus grande dimension
T4a	Tumeur envahissant le larynx, les muscles extrinsèques de la langue, le muscle ptérygoïde médial, le palais dur ou la mandibule
T4b	Tumeur envahissant le muscle ptérygoïde latéral, les lames ptérygoïdes, le nasopharynx latéral, la base du crâne ou encaissant l'artère carotide interne

Hypopharynx²⁹ :

T1	Tumeur limitée à un sous-site et 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur envahissent plus d'un sous-site de l'hypopharynx ou un site adjacent, ou plus grande que 2 cm mais pas plus de 4 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur plus grande que 4 cm dans sa plus grande dimension ou avec fixation de l'hémilarynx ou extension à l'œsophage
T4a	Tumeur envahissant les cartilages thyroïde ou cricoïde, l'os hyoïde, la glande thyroïde ou les tissus mous du compartiment central
T4b	Tumeur envahissant le fascia prévertébral, le médiastin ou encaissant l'artère carotide interne

Supraglotte²⁹ :

T1	Tumeur limitée à un sous-site de la supraglotte avec une mobilité normale des cordes vocales
T2	Tumeur envahissant la muqueuse de plus d'un sous-site adjacent dans la supraglotte, sans fixation du larynx
T3	Fixation de la corde vocale et/ou envahissement de : zone rétro-cricoïdienne, espace pré-épiglottique, espace paraglottique et/ou le cortex interne du cartilage thyroïde
T4a	Tumeur envahissant au travers le cartilage thyroïde et/ou les tissus au delà du larynx (trachée, tissus mous du cou, muscles extrinsèques de la langue, muscles de la sangle, thyroïde ou œsophage)
T4b	Tumeur envahissant le fascia prévertébral, le médiastin ou encaissant l'artère carotide interne

Glotte²⁹ :

T1a	Tumeur limitée à une corde vocale, avec une mobilité normale
T2b	Tumeur limitée aux deux cordes vocales, avec une mobilité normale
T2	Extension à la supraglotte et/ou la sous-glottite et/ou atteinte de la mobilité des cordes vocales
T3	Tumeur limitée au larynx avec fixation de la corde vocale et/ou invasion de l'espace paraglottique et/ou du cortex interne du cartilage thyroïde
T4a	Tumeur envahissant au travers le cartilage thyroïde et/ou les tissus au delà du larynx (trachée, tissus mous du cou, muscles extrinsèques de la langue, muscles de la sangle, thyroïde ou œsophage)
T4b	Tumeur envahissant le fascia prévertébral, le médiastin ou encaissant l'artère carotide interne

Sous-glotte²⁹ :

T1	Tumeur limitée à la sous-glotte
T2	Extension à la corde(s) vocale(s) avec une mobilité normale ou diminuée
T3	Tumeur limitée au larynx avec fixation de la corde vocale
T4a	Tumeur envahissant au travers le cartilage cricoïde ou thyroïde et/ou les tissus au delà du larynx (trachée, tissus mous du cou, muscles extrinsèques de la langue, muscles de la sangle, thyroïde ou œsophage)
T4b	Tumeur envahissant le fascia prévertébral, le médiastin ou encaissant l'artère carotide interne

Cavité nasale et sinus ethmoïdal²⁹ :

T1	Tumeur limitée à la muqueuse du sinus maxillaire, sans érosion osseuse
T2	Tumeur causant de l'érosion ou de la destruction osseuse au niveau du palais dur et/ou du méat moyen
T3	Tumeur envahissant : l'os du mur postérieur du sinus maxillaire, les tissus sous-cutanés, le plancher ou le mur médial de l'orbite, la fosse ptérygoïde ou les sinus ethmoïdaux
T4a	Tumeur envahissant : le contenu orbitaire antérieur, la peau de la joue, les lames ptérygoïdes, la fosse infratemporale, la lame criblée, les sinus frontaux ou sphénoïdes
T4b	Tumeur envahissant : l'apex orbitaire, la dure-mère, le cerveau, la fosse moyenne, les nerfs crâniens (autres que V ₂), le nasopharynx ou le clivus.

Sinus maxillaire²⁹ :

T1	Tumeur restreinte à un seul sous-site, avec ou sans invasion osseuse
T2	Tumeur envahissant deux sous-sites dans une même région dans le complexe nasoethmoïdal, avec ou sans invasion osseuse
T3	Tumeur envahissant le mur médial ou le plancher de l'orbite, le sinus maxillaire, le palais ou la lame criblée
T4a	Tumeur envahissant : le contenu orbitaire antérieur, la peau du nez ou de la joue, les lames ptérygoïdes, les sinus frontaux ou sphénoïdes ou une extension minimale dans la fosse antérieure
T4b	Tumeur envahissant : apex orbitaire, la dure-mère, le cerveau, la fosse moyenne, les nerfs crâniens (autre que V ₂), le nasopharynx ou le clivus

Métastases régionales : stade N

Cavité orale, oropharynx, hypopharynx, larynx, nasosinusal, primaire inconnu²⁹ :

N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase ganglionnaire régionale unique et ipsilatérale, avec 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension
N2a	Métastase ganglionnaire régionale unique et ipsilatérale, avec plus de 3 cm et pas plus de 6 cm dans sa plus grande dimension
N2b	Métastases ganglionnaires régionales multiples ipsilatérales, dont aucune n'est plus grande que 6 cm dans sa plus grande dimension
N2c	Métastases ganglionnaires régionales multiples, bilatérales ou controlatérales, dont aucune n'est plus grande que 6 cm dans sa plus grande dimension
N3	Métastase ganglionnaire avec plus de 6 cm dans sa plus grande dimension

Nasopharynx²⁹ :

N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) unilatérale(s), de 6 cm ou moins, supérieure à la fosse supraclaviculaire ou métastases rétropharyngées, unilatérale ou bilatérale, de 6 cm ou moins dans sa plus grande dimension
N2	Métastases bilatérales, de 6 cm ou moins dans sa plus grande dimension, supérieur à la fosse supraclaviculaire
N3a	Métastase ganglionnaire de plus de 6 cm dans sa plus grande dimension
N3b	Extension à la fosse supraclaviculaire

Métastases à distance : stade M

Cavité orale, oropharynx, nasopharynx, hypopharynx, larynx, nasosinusal, primaire inconnu²⁹ :

M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Stade clinique

Cavité orale, oropharynx, hypopharynx, larynx, nasosinusal, primaire inconnu²⁹ :

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Stade IV A	T4a	N0-1	M0
	T1-4a	N2	M0
Stade IV B	N'importe quel T	N3	M0
	T4n	N'importe quel N	M0
Stade IV C	N'importe quel T	N'importe quel N	M1

Nasopharynx²⁹ :

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
	T1-2	N1	M0
Stade III	T3	N0-2	M0
	T1-2	N2	M0
Stade IV A	T4	N0-2	M0
Stade IV B	N'importe quel T	N3	M0
Stade IV C	N'importe quel T	N'importe quel N	M1