



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Mise à jour des données épidémiologiques, oncologiques  
et étude des délais de prise en charge  
dans une cohorte de patients traités pour un cancer des VADS  
entre 2015 et 2017 au CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2022 à 16h  
au Pôle Formation  
par **Edouard SUZZONI**

---

## **JURY**

**Président :**  
**Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER**

**Asseseurs :**  
**Monsieur le Professeur Pierre FAYOUX**  
**Monsieur le Professeur Geoffrey MORTUAIRE**  
**Madame le Docteur Bénédicte RYSMAN**

**Directeur de thèse :**  
**Monsieur le Docteur François MOUAWAD**

---

## Table des matières

Résumé.....	5
Introduction .....	7
1. Les données épidémiologiques.....	7
2. Survie globale des patients présentant un cancer des VADS.....	9
3. Les particularités de la région des Hauts de France .....	10
4. Relation entre les délais de prise en charge et la survie globale .....	12
5. Cancers des VADS : histoire naturelle et facteurs de risque.....	13
6. Classification topographique des cancers des VADS .....	14
7. Prise en charge des cancers des VADS .....	15
8. Les objectifs de notre étude.....	16
Patients et méthodes .....	17
Résultats .....	23
Discussion .....	32
Conclusion.....	39
Références bibliographiques .....	40
Annexes.....	44

## Table des illustrations

<b>Figure 1:</b> A gauche : Données de la période 2007-2016 pour les localisations lèvre-bouche-pharynx chez l'homme : rapports standardisés de mortalité (SMR) lissés, par sexe et département de France métropolitaine, avec pour référence la moyenne nationale (SMR=1) <sup>11</sup> A droite : Différentiel de mortalité par cancers des VADS sur la période 2006-2013 chez l'homme, en comparaison à la moyenne nationale. ....	11
<b>Figure 2:</b> Schéma anatomique des VADS. ....	15
<b>Figure 3:</b> Représentation schématique du parcours de soins, et des délais de prise en charge en oncologie cervico-faciale. ....	20
<b>Figure 4:</b> Flow Chart de l'étude pour l'analyse de l'impact des délais de prise en charge sur la survie à 5 ans. ....	23
<b>Figure 5:</b> Box plot des médianes des trois délais de prise en charge étudiés. ....	27
<b>Figure 6:</b> : Analyses de survie à cinq avec inclusion (courbe du bas) et exclusion (courbe du haut) des patients dont la prise en charge est palliative selon la méthode de Kaplan Meier. ....	28
<b>Figure 7:</b> Analyses de survie à cinq ans par localisation, incluant les patients dont la prise en charge est palliative selon la méthode de Kaplan Meier. ....	29
<b>Figure 8:</b> Analyses de survie à cinq ans par localisation, excluant les patients dont la prise en charge est palliative selon la méthode de Kaplan Meier. ....	29
<b>Figure 9:</b> Analyse de SG à cinq ans selon le délai CHFT >77 jours (en rouge) ou ≤ à 77 jours (en bleu) selon la méthode de Kaplan-Meier (p=0,0428). ....	31

<b>Tableau 1</b> : Données nationales sur les cancers des VADS en fonction des sources.	9
<b>Tableau 2</b> : Synthèse des données de SG à cinq ans des cancers des VADS dans le monde	10
<b>Tableau 3</b> : Description épidémiologique et oncologique de la cohorte	25
<b>Tableau 4</b> : Analyse de l'influence des délais de prise en charge sur la survie à cinq ans, les hazard ratio (HR) sont présentés ajustés lorsque l'ajustement était possible, pour un accroissement de 30 jours. HR non ajustés dans le Tableau supplémentaire 2 en annexes.	

## Résumé

**Contexte :** Les cancers des VADS sont des cancers au pronostic péjoratif dont l'épidémiologie a évolué ces deux dernières décennies. Notre étude avait pour objectif de décrire les caractéristiques épidémiologiques, oncologiques et la survie à cinq ans de notre cohorte de patients, et d'analyser l'influence de trois délais de prise en charge sur cette même survie.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective des patients présentés pour une tumeur inaugurale à la RCP des VADS du CHU de Lille entre le 01/01/2015 et le 30/06/2017. Les données épidémiologiques principales et de survie à cinq ans étaient recueillies, ainsi que les trois délais suivants : première consultation/fin de traitement (PCFT), RCP/début de traitement (RCPDT) et chirurgie/fin de traitement (CHFT). L'association entre ces délais et la survie à cinq ans a été évaluée au moyen d'un modèle de Cox.

**Résultats :** 703 patients ont été inclus, 227 d'entre eux présentaient une tumeur de la cavité buccale (32,2%) ce qui en fait la première localisation. Près de 65% des patients présentaient des tumeurs de stades III et IV, et une prise en charge palliative était indiquée pour 24% des patients. La survie globale à 5 ans était de 41,1%, ce qui est inférieur aux données nationales et européennes. Nos délais médians de prise en charge respectaient les recommandations des sociétés savantes.

Une influence statistiquement significative, après ajustement, a été décrite entre le délai CHFT et la survie à cinq ans ( $p=0,0173$  ;  $HR=1,438$ ). Le seuil de 77 jours décrit dans la littérature pour ce délai, était pertinent au sein de notre cohorte, puisqu'une différence significative de survie à cinq ans était mise en évidence entre les deux sous-groupes. ( $p=0,043$ ).

**Conclusion :** L'étude de notre cohorte a mis en évidence des particularités liées à la position centrale du CHU de Lille au sein des Hauts de France. Une forte proportion de tumeurs dépassées (24%) semble expliquer la surmortalité à cinq ans que nous avons observée. En effet l'étude de nos délais de prise en charge a montré qu'ils respectaient les recommandations françaises. De plus l'allongement du délai CHFT était associé à une baisse de la survie à cinq ans.

## Liste des abréviations

**TNM** : Tumor Node Metastasis

**COP** : Cancer de l'OroPharynx

**INCa** : Institut National du Cancer

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**CHFT** : Chirurgie/Fin de traitement

**PCFT** : Première Consultation/Fin de Traitement

**RCPDT** : RCP/ Début de Traitement

**SG** : Survie Globale

**VADS** : Voies Aéro Digestives Supérieures

**HdF** : Hauts de France

**HPV** : Human Papilloma Virus

**ADN** : Acide Desoxyribo Nucléique

**HR** : Hazard Ratio

**EBV** : Epstein Barr Virus

**INSEE** : Institut National des Statistiques et des Etudes Economique

**SO** : Survie Observée

**TPT** : Treatment Package Time

**DIT** : Diagnostic/ Initiation Treatment

**SFORL** : Société Française d'ORL

## Introduction

Les cancers des Voies Aero Digestives Supérieures (VADS) constituent le 5<sup>ème</sup> cancer en incidence dans la population française, représentant 5% des cancers chez l'homme et 2% des cancers chez la femme<sup>1</sup>. Il s'agit d'un cancer au pronostic péjoratif, malgré les avancées techniques et médicales de ces trois dernières décennies, sa survie à 5 ans reste de 51,4% dans le monde<sup>2</sup>. Nous avons choisi d'analyser les données épidémiologiques et de survie chez les patients pris en charge dans notre établissement, mais avant cela quelques éléments épidémiologiques nationaux et internationaux ainsi que des rappels sur l'histoire naturelle des cancers des VADS et sur leur prise en charge viendront éclairer le propos.

### 1. Les données épidémiologiques

Les données mondiales les plus récentes, concernant les années 2018 à 2020, décrivent selon les sources entre 850 000 et 900 000 nouveaux cas de cancer des VADS annuels parmi les cinq localisations suivantes : la cavité buccale, l'oropharynx, le nasopharynx, le larynx et l'hypopharynx<sup>2,3</sup>. Ces cancers sont à l'origine de 380 000 à 500 000 décès chaque année selon ces mêmes études<sup>2,3</sup>. La localisation lèvre/cavité buccale est en tête puisqu'elle représente plus de 40% de ces cancers<sup>2,3</sup>. Nous pouvons par exemple rapporter qu'en Inde, la consommation de noix d'arc (pourvoyeuse de cancers de la cavité buccale) est un problème de santé publique majeur puisque le cancer de la cavité buccale y est le premier cancer (tous cancers confondus) en incidence chez l'homme<sup>4</sup>. Le larynx est à la seconde place mondiale, parmi les cancers des VADS, et représente plus de 20% des patients. Le nasopharynx apparait en troisième place avec une proportion de 15%, devant l'oropharynx (11%), puis l'hypopharynx (9%). La troisième place mondiale du nasopharynx s'explique par un gradient géographique très marqué notamment en Asie du Sud-Est et particulièrement dans certaines régions de Chine, où le cancer du cavum est en 2020 la première localisation en incidence parmi les cancers des VADS, ce qui représente plus de 62 000 cas<sup>5</sup>.

A l'échelle mondiale, une décroissance de l'incidence et de la mortalité des cancers des VADS est observée. L'augmentation du nombre de cancers de l'oropharynx a été à l'origine d'un accroissement désormais stabilisé des chiffres d'incidence des cancers des VADS aux Etats-Unis et en Australie, ces deux dernières décennies<sup>6</sup>.

La littérature rapporte dans les pays du sud de l'Europe, une décroissance de la mortalité et de l'incidence liée à ces cancers, à l'inverse des observations faites en Europe de l'est et au Royaume-Uni où ces chiffres sont en hausse<sup>6</sup>.

En France depuis le milieu des années 1980, on note une diminution constante de l'incidence des cancers des VADS chez l'homme, cela s'explique par une réduction concomitante de la consommation d'alcool et de tabac à la suite de mesures de santé publique de plus en plus dissuasives. Cette baisse n'est pas observée chez les femmes, chez qui, la consommation alcoolique et tabagique n'a pas décliné, l'incidence et la mortalité augmentent donc de façon lente mais constante depuis les années 1980<sup>7</sup>. Malgré cette évolution favorable chez l'homme, la France reste le premier pays en termes de ratio d'incidence des cancers des VADS en Europe<sup>8</sup>. L'analyse des données épidémiologiques françaises montre des changements significatifs ces dernières décennies, avec notamment l'accroissement de la proportion de cancers oropharyngés viro induits<sup>9</sup>. Une étude récente montre une augmentation significative des carcinomes épidermoïdes de langue entre 1990 et 2018, non observée pour les autres sous-localisations de la cavité buccale, chez des femmes et des hommes âgés de 30 à 40 ans sans intoxication alcoolique et tabagique et sans qu'un autre facteur de risque commun n'ait pu être mis en évidence<sup>10</sup>. Les données de l'Institut National du Cancer (INCa) estiment qu'il y a eu en France, 13 692 nouveaux cas de cancers des VADS, et 4772 décès en 2018. La répartition se fait de la manière suivante : l'oropharynx (33%) arrive en première position et devance la cavité buccale (30%) ; suivent le larynx (22%) et l'hypopharynx (15%). Ces données estiment donc que l'oropharynx est devenu la première localisation tumorale devant la cavité buccale, ce constat n'avait jamais été fait jusqu'ici en France. Cependant les sources sont

discordantes. Les données Globocan pour l'année 2020 rapportent en France, 18 328 cas incidents de cancers des VADS, avec plus de 35% de carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, contre seulement 26% de tumeurs oropharyngées. Le larynx et l'hypopharynx sont classés en troisième position avec 17% chacun, enfin le nasopharynx est en dernière place avec 3,4%<sup>5</sup>. Enfin, les estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité des cancers en France, en 2012, estiment à 13 312 les nouveaux cas de cancers du groupe lèvre-bouche-pharynx et à 3322 les tumeurs laryngées<sup>11</sup>. Ces discordances sont probablement liées au fait qu'il n'existe pas de registre national de recensement des cancers des VADS en France, les études s'appuient sur des registres locaux qui ne fournissent pas de chiffres exhaustifs, mais des estimations (Tableau 1).

Tableau 1 : Données nationales sur les cancers des VADS en fonction des sources.

	INCa 2018	Globocan 2020 <sup>5</sup>	Estimations nationales 2012 <sup>11</sup>
<b>Cavité buccale</b>	30%	35%	80%
<b>Oropharynx</b>	33%	26%	
<b>Hypopharynx</b>	15%	17%	
<b>Larynx</b>	22%	17%	20%
<b>Total (nombre de patients)</b>	13 692	18 328	16 634

## 2. Survie globale des patients présentant un cancer des VADS

Le Consortium International d'Epidémiologie des Cancers de la Tête et du Cou (INHANCE) qui fait la synthèse de cinq publications prospectives parues entre 2015 et 2020, rapporte une Survie Globale (SG) à cinq ans de 51,4%. Celle-ci était de 50,3% pour les tumeurs de la cavité buccale, de 41,1% pour les tumeurs de l'oropharynx, de 35% pour les localisations hypopharyngées et de 63,9% pour le larynx<sup>2</sup>. Une étude publiée en 2014 dans le *Lancet Oncology* qui s'appuie sur 107 registres du cancer (entre 2007 et 2014), de 29 pays européens,

décrit une survie à 5 ans dite relative (ratio de la survie observée sur la survie attendue en population générale), de 59% pour les patients porteurs d'une tumeur du larynx, 43% pour la cavité buccale, 39% pour l'oropharynx, et de 25% pour l'hypopharynx<sup>12</sup>. Les données américaines du NHI référencées entre 2012 et 2016, rapportent une survie relative à cinq ans, particulièrement élevée pour l'oropharynx à 70% - possiblement expliquée par une forte proportion de tumeurs HPV induites -, de 60% pour le larynx et 65% pour la cavité buccale. Une autre étude ayant analysé la survie des patients qui ont présenté une première localisation tumorale des VADS entre 2006 et 2012, aux Etats-Unis, rapporte une SG de 64% pour les lésions de la cavité buccale et du pharynx (trois étages) contre 61% pour les cancers laryngés<sup>13</sup>. Les données Françaises de survie à cinq ans mises à jour par l'INCa en 2021, à partir des données de patients pris en charge entre 2015 et 2020, rapportent une survie observée (SO) de 54% pour les tumeurs du larynx, contre 45% pour la cavité buccale, 40% pour l'oropharynx, et enfin 26% pour l'hypopharynx (Tableau 2). Nous notons un impact majeur du sexe au sein de ce groupe, puisque les patientes sont vivantes dans 56% des cas cinq ans après le diagnostic, contre 41% pour les patients<sup>14</sup>.

Tableau 2 : Synthèse des données de SG à cinq ans des cancers des VADS dans le monde

	Cavité buccale	Oropharynx	Hypopharynx	Larynx
Monde <sup>2</sup>	50,3%	41,1%	35%	63,9%
Europe <sup>12</sup>	43%	39%	25%	59%
USA <sup>13</sup>	65%	70%		60%
France	45%	40%	26%	54%

### 3. Les particularités de la région des Hauts de France

Il est important de mentionner que la région des Hauts-de-France (HdF), au sein de laquelle nous avons réalisé notre étude, est une région d'endémie des cancers des VADS. En effet, les estimations régionales publiées par l'INCa, pour la localisation lèvre-bouche-pharynx,

donnent une moyenne annuelle dans les HdF, entre 2007 et 2016, de 1571 nouveaux cas dont 81% chez l'homme, avec 541 décès. La surincidence comparée à la moyenne nationale est de 50% dans le Nord, et de 77% dans le Pas-de-Calais. Les chiffres d'incidence des cancers laryngés n'ont pas pu être estimés avec fiabilité par l'INCa, cependant le rapport décrit 144 décès annuels en lien avec cette localisation<sup>11</sup>. Ces chiffres classent les HdF en première position à l'échelle nationale en termes de mortalité et d'incidence pour le groupe lèvre-bouche-pharynx et en première position de la mortalité en lien avec les cancers laryngés<sup>11</sup>. De plus, le diagnostic territorialisé des HdF, publié par l'Agence Régionale de Santé en 2017, montre au sein même des Hauts-de-France, un gradient d'incidence et de mortalité particulièrement marqué sur les départements du Nord et du Pas-de-Calais, comme nous pouvons le voir sur la Figure 1.

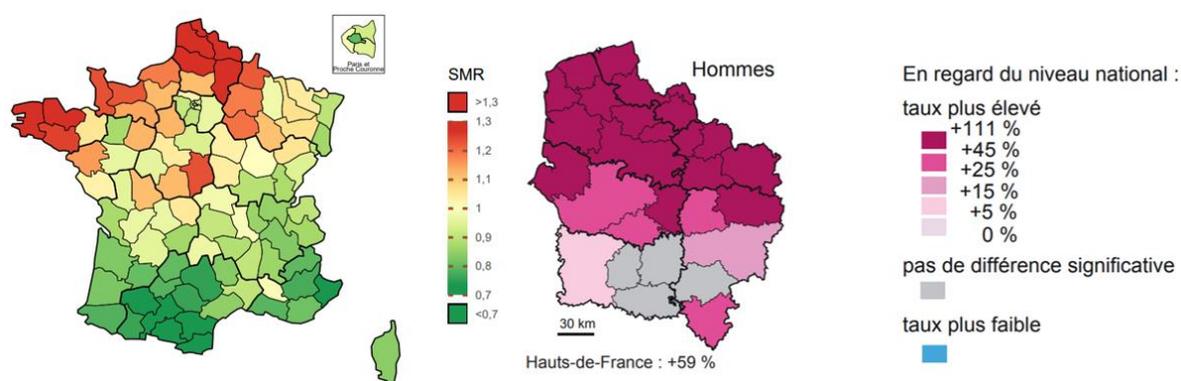


Figure 1: A gauche : Données de la période 2007-2016 pour les localisations lèvre-bouche-pharynx chez l'homme : rapports standardisés de mortalité (SMR) lissés, par sexe et département de France métropolitaine, avec pour référence la moyenne nationale (SMR=1)<sup>11</sup>  
A droite : Différentiel de mortalité par cancers des VADS dans les HdF sur la période 2006-2013 chez l'homme, en comparaison à la moyenne nationale.

#### 4. Relation entre les délais de prise en charge et la survie globale

Plusieurs études ont montré que l'allongement du délai entre le Diagnostic histologique du cancer et l'Initiation du Traitement (DIT), quelle que soit sa modalité, affecte la survie globale<sup>15-20</sup>. L'une d'elles s'est appuyée sur la base de données nationales du cancer américaines (NCDB) et a collecté entre 2004 et 2016 les données de 37 730 patients pris en charge par chirurgie exclusive, pour un cancer des VADS (cavité buccale, oropharynx, larynx, hypopharynx). Ce travail a permis d'établir le seuil de 67 jours pour le DIT, au-delà duquel la mortalité augmente significativement. Les auteurs mentionnent une augmentation de 4,7% de la mortalité lorsque le DIT est allongé de 30 jours. Cependant la date de diagnostic du cancer demeure imprécise, puisque d'après les auteurs, il peut s'agir de la date du diagnostic histologique ou bien de la date à laquelle le diagnostic de cancer a été évoquée par le médecin référent. L'explication apportée par les auteurs, est celle de la sous-estimation du stade tumoral. En effet, l'évolutivité de la tumeur entre le bilan et le temps thérapeutique, expose au risque d'une prise en charge inadaptée qui retentit sur la SG<sup>18</sup>. Deux études américaines publiées en 2017 et 2018 ont montré l'influence du délai d'initiation de l'irradiation après chirurgie, sur la SG à cinq ans des patients. La première étude, parue en 2017, portait sur plus de 40 000 patients pris en charge entre 2006 et 2014, par chirurgie puis irradiation adjuvante. Celle-ci a pu montrer que l'initiation de la radiothérapie plus de 6 semaines après la date d'intervention, était associée à une baisse de 5% de la survie à 5 ans, comparé à un patient ayant débuté son irradiation moins de six semaines après sa chirurgie<sup>21</sup>. La seconde étude, parue en 2018, a confirmé que l'allongement de la durée séparant le jour de la chirurgie, du premier jour d'irradiation, notamment au-delà de 50 jours était associée à une diminution de la médiane de survie<sup>22</sup>. Enfin, une revue de la littérature publiée par Graboyes *et al.* en 2019 qui reprend 18 études recherchant l'influence des délais de prise en charge sur la survie, rapporte pour le délai d'initiation du traitement une influence significative sur la survie dans neuf des treize publications analysées. Un retentissement sur la survie était aussi mis en évidence dans quatre études sur cinq analysées, pour le délai chirurgie/initiation de la radiothérapie, ainsi que

pour le délai CHirurgie/Fin de Traitement (CHFT). Les auteurs décrivent pour le délai CHFT des seuils influant sur la survie compris entre 77 et 100 jours<sup>23</sup>.

## 5. Cancers des VADS : histoire naturelle et facteurs de risque

Plus de 90% des cancers des VADS se développent aux dépens de l'épithélium de la muqueuse<sup>10</sup>. L'intoxication chronique tabagique, alcoolique, ou mixte, l'exposition à certaines molécules (noix d'arec, poussières de bois...), ou encore l'infection chronique aux Human Papilloma Viruses (HPV) oncogènes, ou à l'Epstein Barr Virus (EBV) vont conduire à l'intégration de mutations dans le génome de cellules épithéliales<sup>24</sup>. Le tabac contient plus de 5000 molécules, dont une douzaine sont carcinogènes. Le tabac fumé contient notamment des hydrocarbures polycycliques aromatiques. Ces carcinogènes vont activer des enzymes de détoxification, et des voies de signalisation qui ont pour finalité de les excréter. Cependant, les réactifs métaboliques que ces voies impliquent, vont former des liaisons covalentes avec les zones nucléophiles de l'ADN (adduits de l'ADN), lesquelles seront réparées ou intégrées dans l'ADN de la cellule épithéliale<sup>24</sup>. L'intégration de ces mutations pourra aboutir à l'acquisition de capacités d'auto-renouvellement de la cellule. La cellule cancéreuse pourra ensuite se différencier ou non en une cellule souche cancéreuse, qui sera à elle seule capable de générer la tumeur, et présentera des capacités de résistance à la radiothérapie et à la chimiothérapie qui lui sont propres. Le tabac va d'autre part être à l'origine d'une inflammation chronique locale muqueuse, impliquant la sécrétion de cytokines, de chimiokines et de facteurs de croissance qui vont aussi promouvoir la carcinogénèse<sup>24</sup>. L'alcool va lui jouer un rôle de solvant pour les carcinogènes du tabac, et majorer ainsi l'exposition des cellules épithéliales à ces molécules. Nous savons également que l'éthanol est métabolisé en acétaldéhyde qui va lui aussi induire la formation d'adduits de l'ADN<sup>24</sup>.

La famille des HPV, dont l'HPV16 est le sérotype le plus fréquemment impliqué dans le développement des carcinomes épidermoïdes oropharyngés (amygdales palatines et linguales),

est une famille de petits virus à ADN circulaire double brin. Les HPV oncogènes vont avoir la capacité, à l'occasion d'une chronicisation de l'infection virale de la muqueuse oropharyngée, d'intégrer le génome de la cellule hôte épithéliale. Cette intégration va aboutir à l'inhibition de la protéine TP53 « gardienne du génome », et ainsi provoquer des divisions cellulaires incontrôlées qui conduisent à l'hyperplasie, à la dysplasie et enfin au carcinome invasif. La protéine p16 a une fonction d'inhibition de la progression du cycle cellulaire, elle est donc surexprimée dans ce contexte de prolifération cellulaire incontrôlée. C'est cette protéine qui est recherchée en routine par immunohistochimie pour tous les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx<sup>24</sup>.

## 6. Classification topographique des cancers des VADS

Une classification en sept localisations anatomiques des VADS est communément admise, et distingue la cavité buccale, l'oropharynx, le nasopharynx, l'hypopharynx, le larynx, les glandes salivaires, ainsi que les fosses nasales et sinus paranasaux (Figure 2). Ces régions anatomiques présentent des facteurs de risque, des pronostics, des drainages lymphatiques, des prises en charge, et des histologies qui peuvent être très différentes<sup>24</sup>. Parmi ces sept localisations, quatre représentent une large proportion des patients pris en charge pour des cancers ORL, à savoir : la cavité buccale, l'oropharynx, le larynx et l'hypopharynx<sup>24</sup>. Elles représentent un groupe relativement homogène, dont l'exposition au tabac et/ou à l'ingestion d'alcool est directe. Néanmoins, depuis une vingtaine d'années, il est reconnu que pour la sous localisation particulière que constitue l'oropharynx, l'infection chronique à certains HPV oncogènes est responsable de la carcinogénèse d'une proportion croissante des carcinomes épidermoïdes qui s'y développent<sup>25</sup>. Ces données ont justifié en janvier 2020, la recommandation puis le remboursement de la vaccination anti-HPV chez les garçons par la

Haute Autorité de Santé ; l'objectif est la prévention primaire de ces tumeurs oropharyngées viro induites.

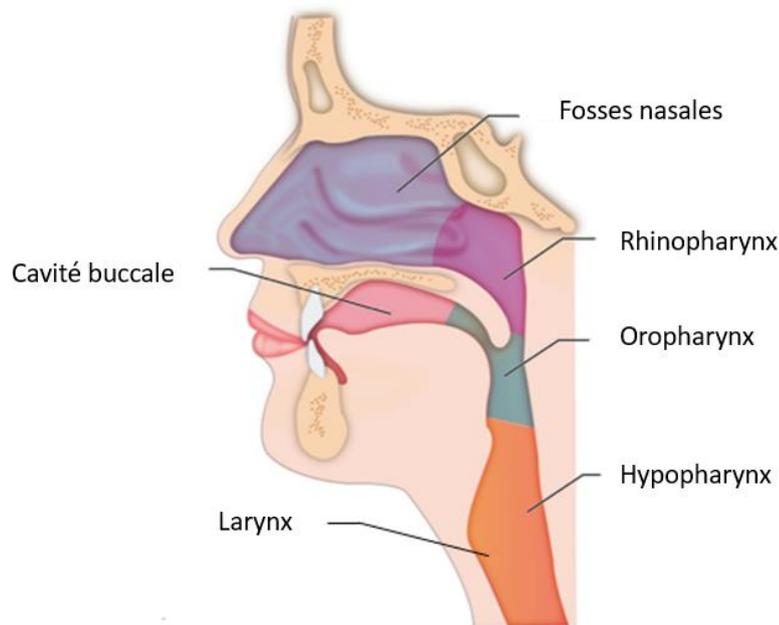


Figure 2: Schéma anatomique des VADS.

## 7. Prise en charge des cancers des VADS

Nous pouvons, de manière synthétique, dire que la prise en charge des cancers des VADS est unimodale dans les stades précoces (T1 et T2) et multimodale dans les stades avancés (T3 et T4)<sup>24</sup>. La validation du protocole thérapeutique proposé à chaque patient, fait l'objet d'une discussion, après un bilan clinique et radiologique exhaustif, en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). La décision dépend d'un certain nombre de critères dont les principaux sont : la localisation, le stade TNM, les comorbidités et l'âge du patient. Si les carcinomes épidermoïdes oropharyngés uniquement induits par une exposition aux virus HPV, sans autre facteur de risque (non associés à une intoxication alcoolique et/ou tabagique), sont de meilleur pronostic<sup>26</sup>, leur prise en charge implique, comme pour les autres cancers des VADS, une approche multimodale, associant ou non, chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. A ce jour, aucune déflation thérapeutique n'est envisageable dans le cadre de leur prise en

charge<sup>27,28</sup>. La création des Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) avec le premier Plan Cancer (2003-2007) avait pour objectif de systématiser la prise en charge des patients présentant une pathologie cancéreuse. Ces réunions sont désormais obligatoires pour proposer un traitement personnalisé à chaque patient présentant une tumeur maligne (dont les cancers des VADS), elles réunissent au minimum un quorum de trois médecins de spécialités différentes (dont en ORL, un chirurgien, un onco-radiothérapeute et un radiologue) intervenant directement dans la prise en charge. Les cancers des VADS demeurent des cancers dont le pronostic est péjoratif<sup>2</sup> et la prise en charge mutilante, tant sur le plan des fonctions vitales (respiration, nutrition et hydratation), que sur le plan des interactions sociales, avec la perte de la voix parlée pour certains cancers du larynx, ou encore la gestion d'une trachéotomie et/ou d'une gastrostomie. La guérison se fait donc parfois au prix d'une altération importante de la qualité de vie des patients. En effet, les cancers des VADS se classent au 2<sup>ème</sup> rang des suicides chez les patients atteints de cancers survivants à leur pathologie, derrière les patients pris en charge pour un cancer du pancréas<sup>29</sup>.

## 8. Les objectifs de notre étude

L'objectif principal de notre étude est d'obtenir une mise à jour des données épidémiologiques des cancers des VADS pris en charge dans notre centre, à partir des données de la RCP des VADS du CHU de Lille. Les données épidémiologiques, oncologiques, les délais de prise en charge, ainsi que les données de survie à 5 ans seront analysées. L'objectif secondaire est d'étudier la corrélation entre trois délais de prise en charge et la SG à cinq ans.

## Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique, menée au CHU de Lille, s'intéressant à des patients pris en charge, en primo-traitement, pour un cancer des VADS. Pour la mise à jour des données épidémiologiques et de survie (objectif principal), les critères d'inclusion étaient la présentation en RCP des VADS au CHU de Lille, pour prise en charge initiale d'un cancer des VADS, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 30 juin 2017, chez tout patient de plus de 18 ans ayant donné son consentement pour l'utilisation de ses données médicales à visée de recherche. Les critères de non-inclusion étaient : un antécédent de cancer des VADS traité quel que soit sa localisation, une localisation autre que les quatre topographies suivantes : cavité buccale, oropharynx, larynx, hypopharynx et enfin une histologie autre qu'un carcinome épidermoïde.

Pour l'étude de l'association entre les délais de prise en charge et la SG à cinq ans (objectif secondaire), les critères d'inclusion et de non-inclusion étaient les mêmes que pour l'objectif principal. Cependant deux critères d'exclusion y ont été ajoutés : un traitement incomplet (la définition du traitement complet est détaillée dans le paragraphe suivant), une prise en charge non curative, ce qui inclut les soins de support exclusifs dans un contexte palliatif et les protocoles de chimiothérapie à visée palliative.

Le recueil des données s'est fait à l'aide du logiciel Sillage<sup>®</sup> en place au CHU de Lille, et du fichier national de l'Institut National des Statistiques et des Etudes Economique (INSEE), qui collecte les lieux, dates de naissance et de mort des personnes résidentes en France depuis 1980.

Les données recueillies étaient les suivantes : l'âge, le sexe, le statut vital du patient. Pour ce dernier relevé, les patients pour lesquels un courrier de consultation datant de moins de trois mois était consultable sur Sillage<sup>®</sup>, étaient considérés vivants. Pour les patients dont le statut

vital ne pouvait pas être déterminé sur Sillage<sup>®</sup>, le fichier national des décès de l'INSEE était consulté. En cas de statut vital non déterminé à l'issue de la consultation des deux bases de données, nous contactons le médecin traitant puis en dernier recours le patient et/ou sa famille. A l'issue de ces démarches, l'absence d'informations sur la survie ou le décès du patient le classait dans la catégorie des perdus de vue, et nous collectons alors la date des dernières nouvelles. Nous avons relevé les différents status selon la classification de l'OMS, le sevrage tabagique, les antécédents significatifs pouvant influencer sur la survie du patient. Dans ce dernier cas, quatre catégories d'antécédents ont été particulièrement considérées, compte tenu de leur association fréquente avec les cancers des VADS : les antécédents neurologiques (démences, pathologies neurovasculaires...), les antécédents pulmonaires (insuffisance respiratoire avec oxygénorequérance, pathologie oncothoracique...), les antécédents cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, anévrisme aortique...), et les antécédents oncologiques (tout cancer pris en charge depuis moins de cinq ans)<sup>8</sup>. Le stade tumoral selon la 7<sup>ème</sup> classification de la TNM, la localisation tumorale (cavité buccale, oropharynx, larynx, hypopharynx) et le type histologique de la tumeur étaient relevés.

Le caractère complet ou non de la prise en charge a été relevé. Pour la plupart des patients, les courriers de consultation de radiothérapie, ou d'oncologie médicale étaient numérisés sur le logiciel Sillage<sup>®</sup>, et décrivaient le traitement médical effectué. Nous avons choisi de définir comme patient traité de manière incomplète, un patient n'ayant pas reçu la totalité de son traitement par radiothérapie et /ou chimiothérapie, ou n'ayant pas eu sa chirurgie. Pour le type de prise en charge les patients ont été classés en cinq catégories, afin d'homogénéiser leurs durées de traitement, pour des raisons que nous développons dans le paragraphe suivant (chirurgie exclusive, irradiation exclusive, chirurgie associée à une radiothérapie ou une radio-chimiothérapie adjuvante, radio-chimiothérapie concomitante, chimiothérapie

d'induction puis radio-chimiothérapie). La modalité de reconstruction après chirurgie d'exérèse était également notée.

La récurrence locale et/ou régionale, la poursuite évolutive et l'évolution métastatique étaient recherchées. Le statut p16 pour les patients présentant un carcinome épidermoïde oropharyngé était collecté. La présence d'une tumeur métachrone ou de tumeurs synchrones était identifiée.

Notre objectif était également de recueillir les dates clés de la prise en charge du patient, à savoir la date de première consultation, la date de RCP, la date de début de traitement (quelle que soit la modalité retenue), et la date de fin de traitement. La date des premiers symptômes n'a pas été recueillie compte tenu de biais de mémorisation importants des patients, et de données manquantes majeures. Ces informations nous ont permis de calculer les trois délais suivants : (Figure 3)

- le délai entre le Premier rendez-vous de Consultation pour la prise en charge oncologique et la Fin du Traitement (PCFT), nous avons retenu comme date de première consultation le premier rendez-vous médical au CHU, ou dans tout autre centre prenant en charge les tumeurs des VADS, ayant pour motif un symptôme lié à la tumeur, quel que soit le praticien consulté (urgentiste, chirurgien maxillo-facial, chirurgien ORL). La date de fin de traitement était considérée pour les patients ayant bénéficié d'un traitement complet, en effet les patients ayant interrompu leur traitement pour des problèmes de tolérance étaient exclus de notre étude statistique. En revanche les patients pour lesquels le traitement a dû être différé, quelle qu'en soit la raison, y ont été maintenus. Cette date de fin de traitement était consignée précisément dans le premier courrier de consultation post thérapeutique.
- le délai entre la date de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire et le Début de Traitement (RCPDT). Pour les patients opérés, nous retenons la date de chirurgie effective à l'aide du compte rendu opératoire. Pour les patients traités par radiothérapie potentialisée

ou non, était collectée la date du premier jour d'irradiation ou à défaut du scanner de centrage. Si ces dates n'étaient pas disponibles, le centre d'irradiation était contacté par téléphone ou par mail. Nous avons pu avec l'accord de certains centres de radiothérapie et du service de gestion des données médicales, nous rendre sur place afin d'obtenir certaines données manquantes.

- le délai entre la date de CHirurgie et la Fin du Traitement adjuvant pour les patients concernés (CHFT).

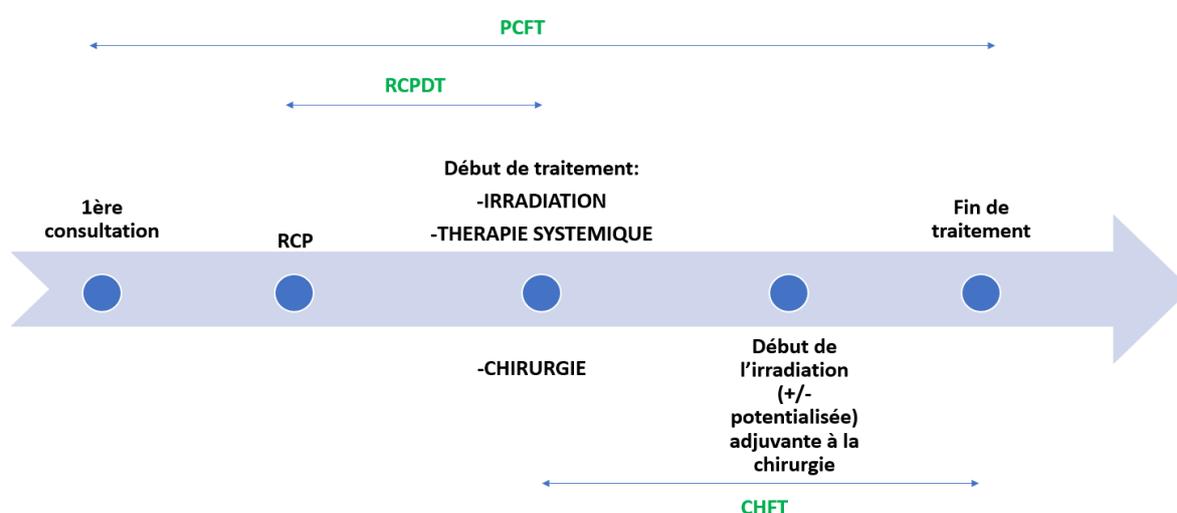


Figure 3 : Représentation schématique du parcours de soins, et des délais de prise en charge en oncologie cervico-faciale.

Pour l'étude de la survie à cinq ans, la date d'origine était celle du jour de la RCP. Pour les patients décédés nous consignons la date de décès, pour les patients perdus de vue nous avons relevé la date des dernières nouvelles, afin de pouvoir les prendre en compte dans notre analyse. Compte tenu de plusieurs paramètres indépendants des délais de prise en charge, pouvant influencer sur la survie des patients <sup>12,30</sup>, nous avons fait le choix de tenir compte de trois facteurs de confusion recueillis au sein de notre base de données : le performans status (OMS), le stade tumoral selon la 7<sup>ème</sup> classification TNM, et la présence d'antécédents significatifs. Une étude statistique de l'influence de ces trois données sur la survie à cinq ans a été réalisée afin

de confirmer ou non leur pertinence comme facteurs de confusion (Figures supplémentaires 1,2 et 3 en Annexes). Nous précisons également que leur prise en compte est conditionnée par un nombre de patients, et d'événements (décès) minimum dans chaque sous-groupe. C'est pourquoi certains sous-groupes n'ont pas pu bénéficier de l'ajustement sur les trois facteurs de confusion mais sur un seul, ou sur aucun des trois facteurs lorsque cela n'était pas possible d'un point de vue statistique (risque de surajustement).

Nous avons étudié l'influence de la durée de chacun des trois délais de prise en charge sus-cités, sur la SG à cinq ans, en prenant pour date d'origine, la date de fin de traitement. Le délai PCFT se heurtant à la variabilité de la durée de traitement selon la modalité retenue, nous avons classé les patients en cinq sous-catégories de durées de prise en charge homogènes : chirurgie exclusive, chirurgie associée à une irradiation potentialisée ou non, radiothérapie exclusive, radio-chimiothérapie, et enfin chimiothérapie d'induction suivie de radio-chimiothérapie. Pour le délai RCPDT, l'étude de Vanderaeghen et al, avait montré que le délai médian nécessaire à l'initiation du traitement après RCP, était de 20 jours pour une chirurgie contre 40 jours pour une irradiation<sup>31</sup>. L'analyse statistique de l'influence de ce délai sur la survie à cinq ans a été faite sur l'ensemble de la population. Le délai CHFT était lui étudié chez les patients pris en charge par chirurgie associée à un traitement adjuvant, et nous avons voulu déterminer si le seuil de 77 jours, du délai CHFT, proposé par Graboyes et al. dans une revue de la littérature de 2019, influait ou non sur la survie à cinq ans, au sein de notre cohorte<sup>23</sup>.

L'analyse statistique a été effectuée par le service de data management et biostatistique du CHU de Lille. Les variables qualitatives ont été exprimées en termes de fréquence et de pourcentage. La survie globale a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier, et comparée entre les localisations et les antécédents par le test du Log-rank, entre les stades tumoraux et le statut OMS par un test de tendance. Pour l'ensemble des analyses suivantes, les patients avec un traitement incomplet ou une prise en charge palliative ont été exclus. Le modèle à risque

proportionnel de Cox a été utilisé pour évaluer l'impact du délai PCFT sur la survie globale à partir de la fin du traitement. Un test d'interaction entre ce délai et le type de traitement a été réalisé. Les Hazard Ratios (HR) ont été estimés par type de traitement en cas d'interaction significative. L'ensemble des HR rapportés sont exprimés pour un accroissement de 30 jours. Pour les patients traités par chirurgie et radiothérapie ou radio-chimiothérapie, le HR a été estimé sans et avec ajustement sur le statut OMS, le stade tumoral et les antécédents. En raison d'effectifs insuffisants pour les autres types de traitement, le HR a été estimé sans et avec ajustement sur les antécédents chez les patients traités par chirurgie exclusive et a été estimé sans ajustement pour les autres. Le modèle à risque proportionnel de Cox a été utilisé pour évaluer l'impact du délai RCPDT sur la survie globale. Un test d'interaction entre ce délai et le type de traitement a été réalisé. Les HR ont été estimés globalement en cas d'interaction non significative, mais en tenant compte de la stratification par type de traitement, sans et avec ajustement sur le statut OMS, le stade tumoral et les antécédents. Le modèle à risque proportionnel de Cox a été utilisé pour évaluer l'impact du délai CHFT sur la survie globale uniquement chez les patients traités par chirurgie et radiothérapie ou radio-chimiothérapie. Les HR ont été estimés sans et avec ajustement sur le statut OMS, le stade tumoral et les antécédents. Les tests statistiques ont été effectués selon le risque  $\alpha$  bilatéral de 5% et les analyses statistiques à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute, Cary, NC, version 9.4).

## Résultats

Au total 703 patients ayant présenté une tumeur inaugurale des VADS entre le 01/01/2015 et le 30/06/2017 ont été inclus dans cette étude, 567 d'entre eux étaient des hommes soit 80,7%. L'âge médian était de 61,4 ans et 573/703 patients étaient classés OMS 0 ou 1 (81,5%). Deux patients ont été exclus car perdus de vue depuis la RCP (Figure 4). Sur les 460 patients pour lesquels nous avons pu recueillir la donnée du sevrage tabagique, 45% avaient interrompu leur intoxication au moment de la RCP (207/460). Les antécédents significatifs étaient retrouvés chez 305/664 patients soit 45,9%.

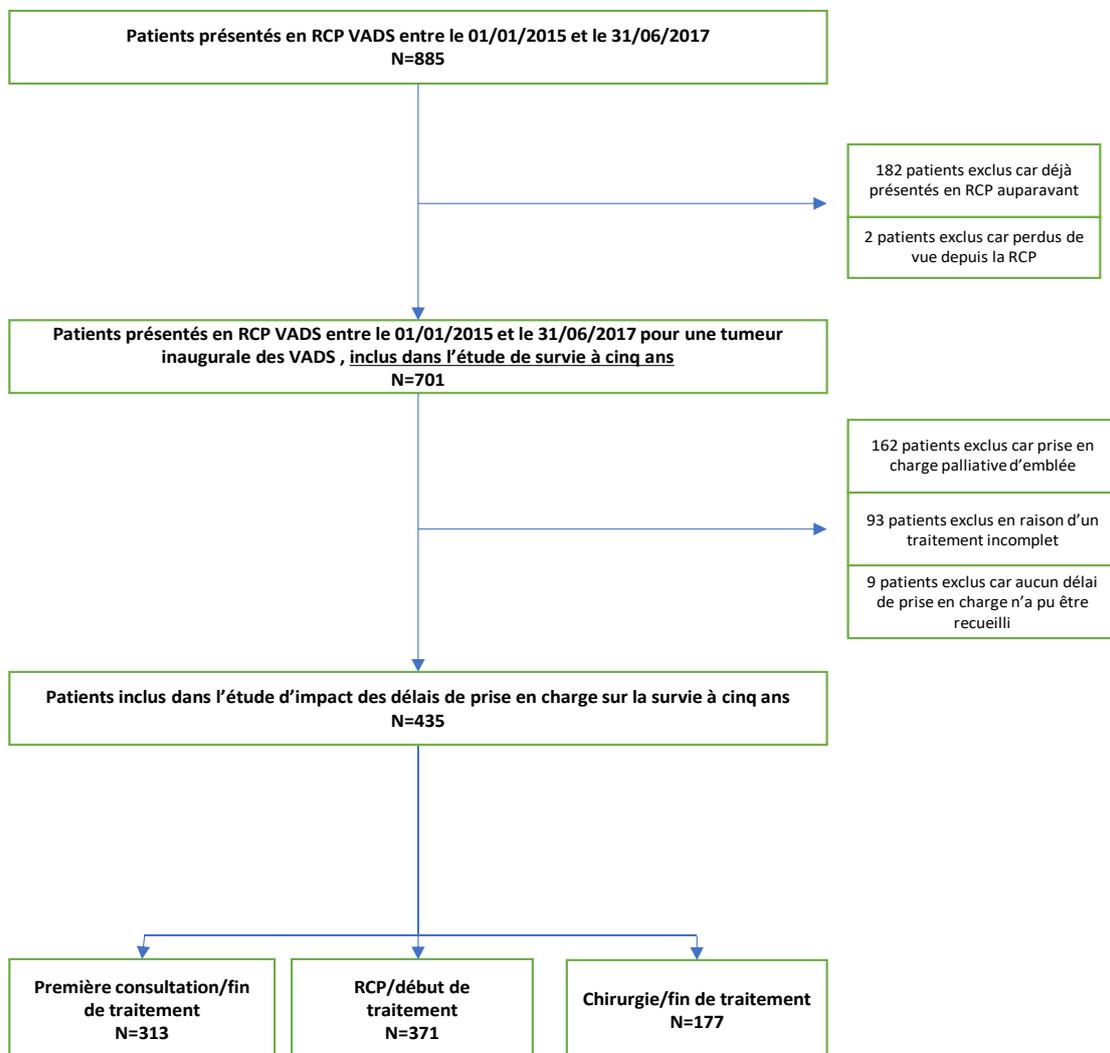


Figure 4: Flow Chart de l'étude pour l'analyse de l'impact des délais de prise en charge sur la survie à 5 ans.

Les patients ont eu un traitement complet dans 444/537 cas soit 82,7% des patients.

Une seconde tumeur des VADS ou une lésion métachrone a été retrouvée chez 55/640 patients soit 8,6% des cas. Une récurrence locorégionale a été identifiée chez 154/446 patients soit 34,5% des cas et 18,5% des patients avaient une évolution métastatique (81/437). Sur les 340 patients traités par exérèse chirurgicale, 94 ont bénéficié d'une reconstruction par lambeau libre (27,6%). Nous ne sommes parvenus à récupérer le statut p16 que pour 31 patients, soit 16% des tumeurs oropharyngées de notre étude. Il n'est donc pas possible de déterminer un pourcentage pertinent concernant la proportion de tumeurs HPV induites.

La localisation tumorale a pu être déterminée pour les 703 patients inclus dans l'étude, 227 patients présentaient une tumeur de la cavité buccale (32,2%), 188 patients une tumeur de l'oropharynx (26,7%), 183 patients une tumeur du larynx (26%) et 105 patients une tumeur de l'hypopharynx (14,9%). Sur les 645 patients pour lesquels le stade tumoral a pu être déterminé, 125 patients présentaient une tumeur de stade I (19%), 102 patients présentaient une tumeur de stade II (16%), 111 patients présentaient une tumeur de stade III (17%) et 307 patients présentaient une tumeur de stade IV (48%). Sur les 677 patients pour lesquels nous avons pu recueillir le type de traitement, 116 patients ont été pris en charge par chirurgie exclusive (17%), 224 patients ont été traités par chirurgie associée à une radiothérapie ou une radio-chimiothérapie adjuvante (33%), 39 patients ont été traités par radio-chimiothérapie concomitante (5,8%), 90 patients ont eu une irradiation exclusive (13,3%), 46 patients ont été traités par chimiothérapie d'induction puis radio-chimiothérapie (6,8%), 162 patients étaient en indication de prise en charge palliative (23,9%) (Tableau 3).

Tableau 3: Description épidémiologique et oncologique de la cohorte

<b>Variable</b>	<b>Unité</b>	<b>Modalité</b>	<b>Cohorte (N=703)</b>
<b>Sexe</b>	N (%)	Homme	567 (80,65)
		Femme	136 (19,35)
		Données manquantes	0
<b>Age</b>	(années)	Moyenne+/-écart type	62.3 +/- 10,6
		Médiane (IQR)	61.4 (55,3 ; 68,7)
		Minimum/Maximum	23,4/96,6
		Données manquantes	0
<b>Score OMS</b>	N (%)	0	283 (40,3)
		1	290 (41,2)
		2	89 (12,7)
		3	31 (4,4)
		4	10 (1,4)
		Données manquantes	0
<b>Localisation tumorale</b>	N (%)	Cavité buccale	227 (32,2)
		Oropharynx	188 (26,9)
		Larynx	183 (26)
		Hypopharynx	105 (14,9)
		Données manquantes	0
<b>cStade tumoral</b>	N (%)	I	125 (19,3)
		II	102 (15,8)
		III	111 (17,2)
		IV	307 (47,7)
		I/II	227 (35,1)
		III/IV	418 (64,9)
		Données manquantes	58
<b>Sevrage tabagique</b>	N (%)	0	253 (55)
		1	207 (45)
		Données manquantes	243
<b>Antécédents significatifs</b>		0	305
		1	359
		Données manquantes	39

<b>Variable</b>	<b>Unité</b>	<b>Modalité</b>	<b>Cohorte (N=703)</b>
Modalité de traitement	N (%)	Chirurgie exclusive	116 (17)
		Chirurgie et traitement adjuvant	224 (33,1)
		Radiothérapie exclusive	39 (5,8)
		Radiochimiothérapie	90 (13,3)
		Chimiothérapie d'induction + radiochimiothérapie	46 (6,8)
		Palliatif	162 (24)
		Données manquantes	26
Traitement complet	N (%)	0	93 (17,3)
		1	444 (82,7)
		Données manquantes	4
Tumeurs des VADS synchrone et/ou métachrone	N (%)	0	585 (91,7)
		1	55 (8,3)
		Données manquantes	65
Récidive locorégionale	N (%)	0	292 (65,5)
		1	154 (34,5)
		Données manquantes	95
Evolution métastatique	N (%)	0	356 (81,5)
		1	81 (18,5)
		Données manquantes	104
Reconstruction par un lambeau libre	N (%)	0	255 (75)
		1	85 (25)
		Données manquantes	0

Nous observons pour le délai PCFT une prise en charge médiane de 39 jours pour la chirurgie exclusive, 107 jours pour la radio-chimiothérapie, 109 jours pour la radiothérapie exclusive, 135 jours pour la chirurgie associée à un traitement adjuvant et 176 jours pour la chimiothérapie d'induction suivie d'une radio-chimiothérapie adjuvante. Pour le délai RCPDT les valeurs médianes sont de 17 jours pour le groupe chirurgie exclusive, 20 jours pour le groupe chirurgie avec traitement adjuvant, 35 jours pour le groupe radiothérapie exclusive, 31 jours pour le groupe radio-chimiothérapie et 24 jours pour le groupe chimiothérapie d'induction puis radio-chimiothérapie. Pour le délai CHFT qui ne concerne de fait que la modalité de traitement chirurgie associée à un traitement adjuvant, la durée médiane était de 95 jours (Figure 5).

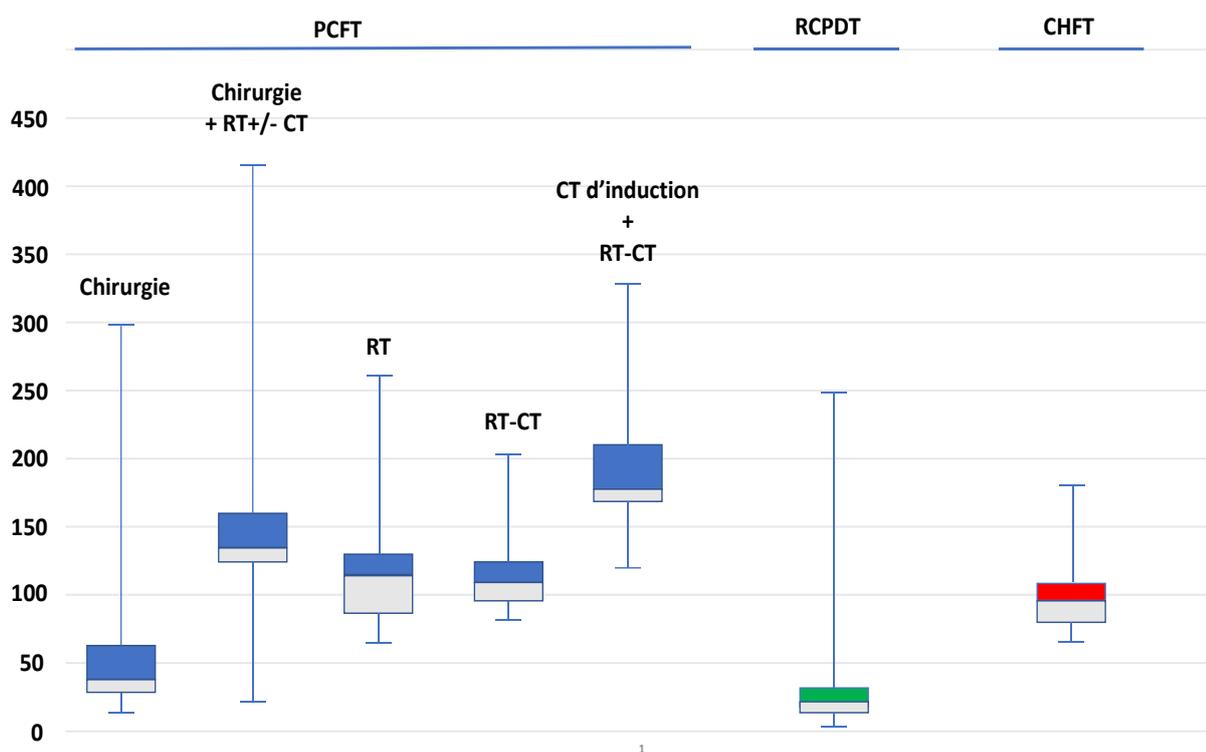


Figure 5: Box plot des médianes des trois délais de prise en charge étudiés.

L'étude de la SG à cinq ans, tous patients confondus, montre une SG de 41,1%. Cette étude a concerné 701 patients, et 405 patients sont décédés au cours des cinq ans qui ont suivi la RCP.

La moitié des décès surviennent dans la première année. La SG à cinq ans, excluant les patients dont la prise en charge est palliative, est de 53,3% (Figure 6).

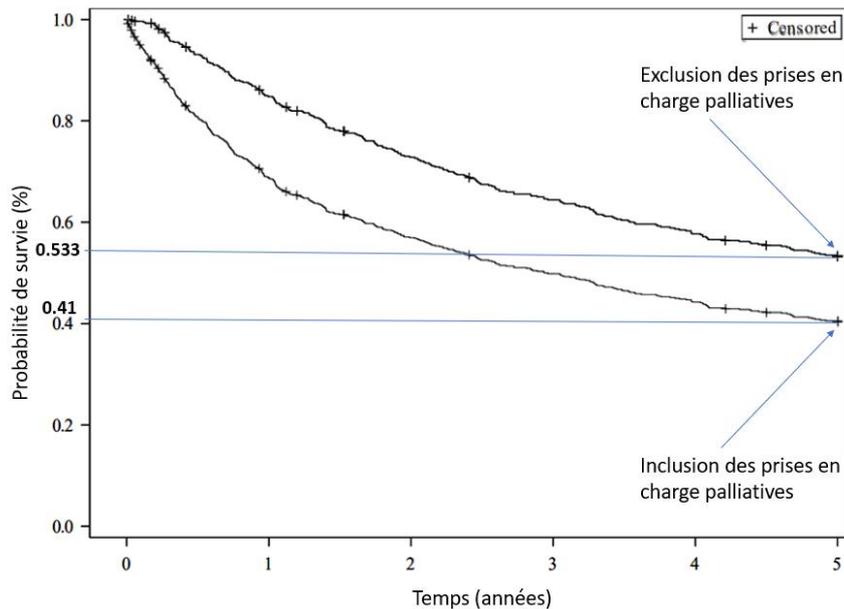


Figure 6: : Analyses de survie à cinq ans avec inclusion (courbe du bas) et exclusion (courbe du haut) des patients dont la prise en charge est palliative selon la méthode de Kaplan Meier.

La SG à cinq ans par localisation tumorale incluant les patients en prise en charge palliative est de : 34,8 % pour l'oropharynx (188 patients), de 41,7% pour la cavité buccale (227 patients), de 54,3% pour le larynx (183 patients) et enfin de 28,8% pour l'hypopharynx (103 patients) (Figure 7).

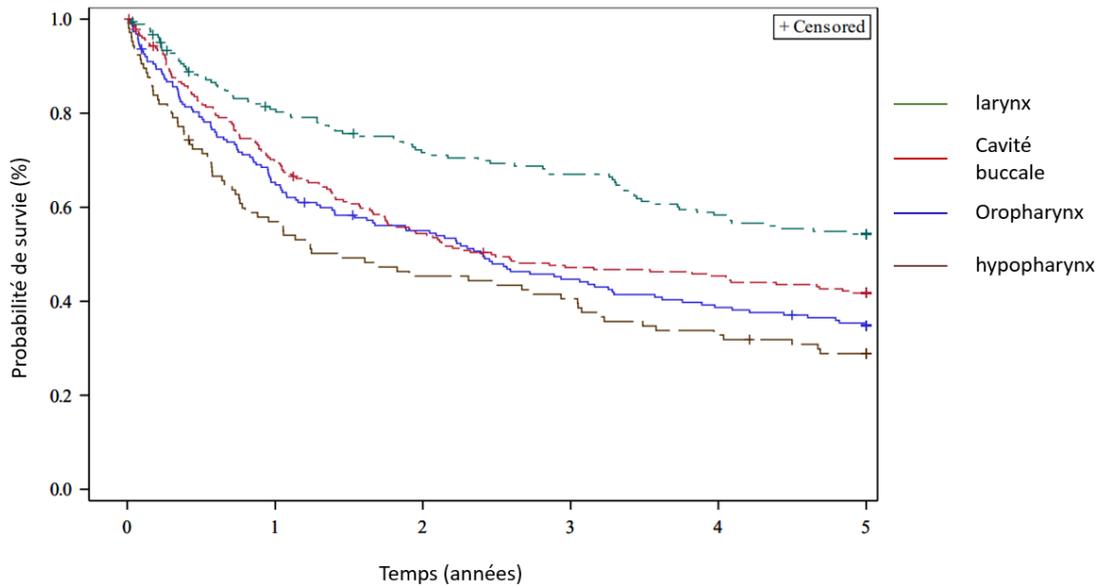


Figure 7: Analyses de survie à cinq ans par localisation, incluant les patients dont la prise en charge est palliative selon la méthode de Kaplan Meier.

La SG par localisation excluant les patients pris en charge en palliatif retrouve une SG de 47,2% pour l'oropharynx (138 patients), 54,1% pour la cavité buccale (175 patients), 63,7% pour le larynx (155 patients) et 41,4% pour l'hypopharynx (Figure 8).

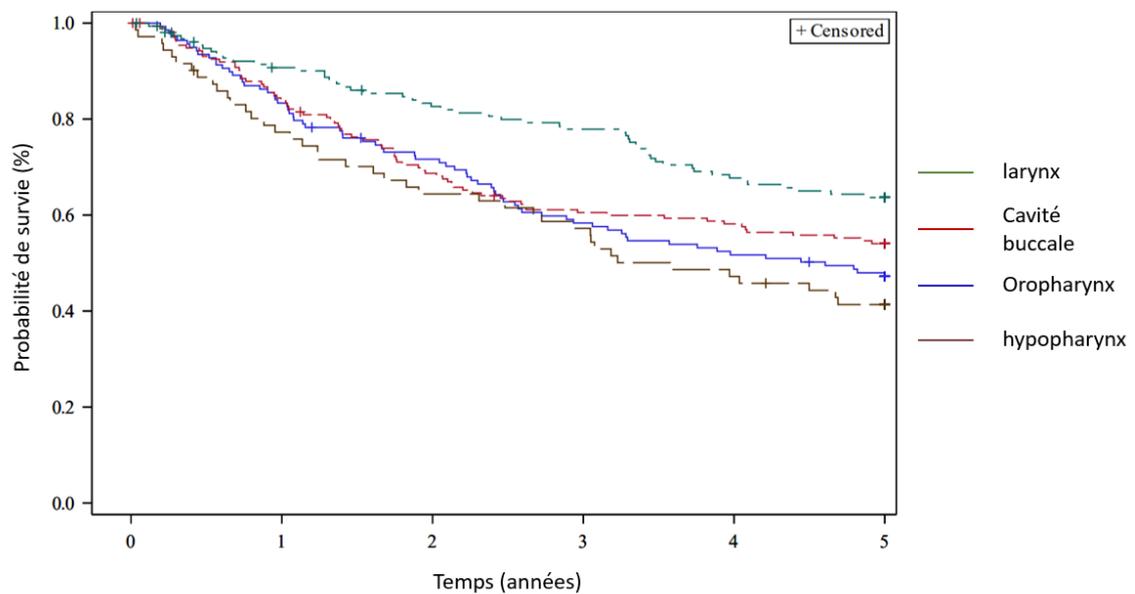


Figure 8: Analyses de survie à cinq ans par localisation, excluant les patients dont la prise en charge est palliative selon la méthode de Kaplan Meier.

L'analyse des délais retrouve pour les patients pris en charge par chirurgie exclusive un délai PCFT dont l'association est statistiquement significative ( $p=0,0043$  ;  $HR=1,302$ ) et linéaire entre l'allongement de ce délai et la diminution de la SG. Après ajustement sur les antécédents, la significativité statistique de l'association n'est plus retrouvée ( $p=0,0768$  ;  $HR=1,19$ ). Pour les patients pris en charge par chimiothérapie d'induction puis radio chimiothérapie l'analyse montre une association statistiquement significative ( $p=0,0279$  ;  $HR=1,625$ ), entre l'allongement de ce délai et la diminution de la survie. Cependant, compte tenu du faible nombre de patients, et de l'absence d'ajustement, il convient de rester prudent quant à l'interprétation de ces résultats. Pour les trois autres groupes de patients : irradiation exclusive, radio chimiothérapie, et chirurgie associée à un traitement adjuvant, il n'a pas pu être mis en évidence de corrélation statistiquement significative (Tableau 4).

Tableau 4: Analyse de l'influence des délais de prise en charge sur la survie à cinq ans, les hazard ratio (HR) sont présentés ajustés lorsque l'ajustement était possible, pour un accroissement de 30 jours. HR non ajustés dans le Tableau supplémentaire 2 en annexes.

	Ajustement	PCFT	RCPDT	CHFT
<b>Chirurgie exclusive</b>	Ajusté	HR 1,19 IC95 0,98-1,43 $p=0,077$		
<b>Chirurgie + radio(chimio)thérapie</b>	Ajusté*	HR 1,05 IC95 0,87-1,28 $p=0,6031$		
<b>Radiothérapie exclusive</b>	Non ajusté	HR 1,08 IC95 0,77-1,51 $p=0,6436$	Ajusté HR 1,18 ; IC95 0,95-1,45 $p=0,127$	<b>Ajusté</b> <b>HR 1,46</b> <b>IC 1,07-1,99</b> <b><math>p=0,0174</math></b>
<b>Radiochimiothérapie</b>	Non ajusté	HR 1,78 IC95 0,88-3,59 $p=0,1052$		
<b>Chimiothérapie d'induction + radiochimiothérapie</b>	Non ajusté	<b>HR 1,63</b> <b>IC95 1,05-2,50</b> <b><math>p=0,028</math></b>		

\*ajusté sur un facteur de confusion : antécédents significatifs

L'analyse de corrélation entre le délai RCPDT et la SG à cinq ans n'a pas mis en évidence d'influence statistiquement significative de ce délai sur la survie. L'étude en sous-groupes n'a pas montré d'influence de la modalité de traitement sur ces résultats restant non significatifs (Tableau 4). L'analyse de corrélation entre le délai CHFT et la SG montre une association statistiquement significative ( $p=0,0173$  ;  $HR=1,438$ ) entre l'allongement de ce délai et la diminution de la SG. Après ajustement sur les trois facteurs de confusion mentionnés précédemment cette association statistique est maintenue ( $p=0,0174$  ;  $HR=1,460$ ). Compte tenu de l'influence du délai CHFT sur la survie à cinq ans après ajustement, nous avons scindé ce groupe en deux. Un sous-groupe de 40 patients dont le délai CHFT était inférieur à 77 jours, et un sous-groupe de 137 patients dont le délai CHFT était supérieur à 77 jours (comme décrit dans la partie méthodologie). L'analyse de survie montre une différence statistiquement significative entre les deux groupes en faveur du groupe dont le délai CHFT était inférieur à 77 jours ( $p=0,0428$ ) (Figure 9).

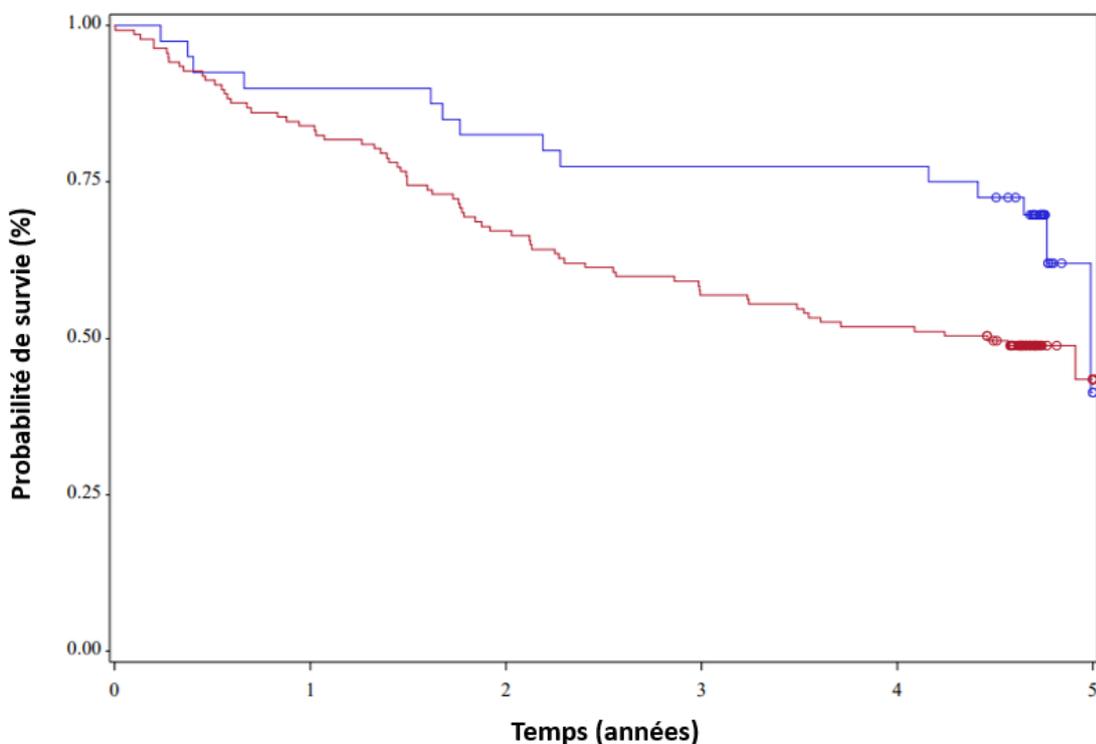


Figure 9: Analyse de SG à cinq ans selon le délai CHFT >77 jours (en rouge) ou  $\leq$  à 77 jours (en bleu) selon la méthode de Kaplan-Meier ( $p=0,0428$ ).

## Discussion

L'épidémiologie mondiale des cancers des VADS a montré des évolutions importantes ces deux dernières décennies, avec une tendance à la diminution du nombre total de cancers des VADS, malgré l'augmentation du nombre de cancers de l'oropharynx<sup>2</sup>. Nous observons la même tendance en France, bien que nous demeurions le premier pays européen en termes d'incidence de cancers des VADS<sup>8</sup>. Notre travail montre des données similaires aux données locales<sup>11</sup>, mais qui se distinguent sur certains points des chiffres européens ou nationaux<sup>12</sup>.

En premier lieu, nous rapportons une proportion de 80,6% d'hommes contre 19,4% de femmes toutes tumeurs confondues, cette répartition est concordante avec les estimations régionales<sup>11</sup>. En revanche, elle révèle une sous-représentation de la population féminine, en comparaison aux données nationales qui décrivent des taux oscillants entre 21,4% et 26%<sup>5,11</sup>. La répartition des différentes localisations tumorales de notre étude classe la cavité buccale en première position devant l'oropharynx ce qui est le cas au niveau national et à l'échelle régionale comme en témoignent deux études réalisées sur les données de la RCP du CHU de Lille en 2018 et 2019<sup>31,32</sup>. Nous notons une proportion plus importante de tumeurs laryngées (26%) égale à celle des tumeurs oropharyngées (26,9%), cette sur-représentation des tumeurs glottiques s'explique probablement par une intoxication tabagique qui demeure particulièrement intense dans les HDF<sup>33</sup>, avec la encore une première place nationale chez l'homme en ce qui concerne les décès attribuables au tabagisme (23,2%).

La proportion de patients qui ont présenté une localisation synchrone ou métachrone au cours des cinq ans de suivi est d'un peu moins de 9% ce qui est concordant avec les données de la littérature qui varient entre 2 et 10%<sup>34,35</sup>. Un tiers des patients ont présenté une récurrence locorégionale, ce qui est également en accord avec les données de la littérature montrant un taux de récurrence variable de 15 à 35%<sup>36,37</sup>. En effet les patients de notre cohorte rapportent un

sevrage tabagique de moins de 50%, la poursuite de l'intoxication participant au risque de lésion métachrone et au risque de récurrence et/ou d'évolution métastatique<sup>35</sup>.

Les données de SG sont très variables en fonction de la localisation et du stade tumoral, ainsi que des caractéristiques de la population étudiée (facteurs de risques, antécédents, région géographique...). La surmortalité liée aux tumeurs des VADS, qui par ailleurs surpasse leur surincidence (Figure 1), est particulièrement marquée dans les départements du Nord et du Pas de Calais, ce qui est concordant avec les données de survie observées dans notre cohorte. En effet la SG, tous patients confondus, est mesurée à 41,1%. Les données européennes de Survie Observée (SO) à cinq ans de Angelis et al.,<sup>12</sup> sont très semblables à celles de l'INCa<sup>14</sup> qui ont étudié les patients pris en charge de 2010 à 2015 en France. En reprenant par localisation, nous observons que la SG de notre cohorte est plus faible pour la cavité buccale et pour l'oropharynx (respectivement 41,7% et 34,8%) que les estimations nationales de l'INCa (respectivement 45% et 40%). En revanche les données de survie de l'INCa pour les tumeurs laryngées et hypopharyngées (respectivement 54% et 26%) sont similaires à celles retrouvées dans notre étude (respectivement 54,3% et 28,8%). Les auteurs des estimations de survie de l'INCa expliquent le pronostic péjoratif des tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx par une proportion importante de tumeurs de stades III et IV au moment du diagnostic<sup>14</sup> (respectivement entre 46% et 69%, et plus de 82%). Nous remarquons deux éléments d'explication à la faible survie des patients atteints d'un cancer de l'oropharynx (COP) ou de la cavité buccale (CB) dans notre étude. D'abord le gain de plus de 12 points de survie à cinq ans, après exclusion des patients incurables (respectivement 34,8% à 47,2% pour les COP, et 41,7% à 54,1% pour les CB). Ce gain confirme qu'une proportion importante de nos décès implique des patients dont la prise en charge était trop tardive pour pouvoir envisager une guérison après traitement. De plus, la comparaison de nos données aux chiffres français apporte trois arguments en faveur d'une faible prévalence des COP viro induits (de meilleur pronostic) dans notre cohorte: la

surconsommation alcoolique et tabagique dans les HdF, la faible proportion des COP que nous observons (26%) en regard des données nationales (33%), et surtout leur plus faible survie à cinq ans.

La France est le premier pays européen en termes d'incidence des cancers des VADS<sup>8</sup> et la région des Hauts de France est elle-même la première région en ce qui concerne l'incidence et la mortalité des cancers des VADS<sup>11</sup>. Cette surmortalité régionale (+111%) comparée aux valeurs nationales semble être en partie liée à une surincidence qui demeure moins marquée que la surmortalité (Figure 1), mais aussi à une plus grande proportion de tumeurs avancées (65%), et dépassées (23%) qui impliquent de fait une moindre survie. Cela constitue un différentiel non négligeable avec les observations rapportées par plusieurs articles issus de la littérature américaine qui décrivent une répartition par stade tumoral en faveur des stades III et IV qui représentent environ 60% des tumeurs, contre 30 à 40% pour les néoplasies de stades I et II<sup>38-40</sup>. Un différentiel de survie important est rapporté par les auteurs entre ces deux groupes<sup>38</sup>. Un autre article concordant avec cette répartition par stades, évalue à 10% la proportion de patients dont la tumeur est jugée incurable<sup>39</sup>. Le contexte socio-économique régional difficile<sup>40</sup>, la démographie médicale déclinante ainsi qu'un retard à la consultation dans un contexte de tumeurs dont le volume peut doubler en trente jours<sup>41</sup>, conduisent à des retards de prise en charge considérables notamment entre l'apparition des symptômes et le premier lien avec un médecin quel qu'il soit. De plus, les cancers des VADS s'associent fréquemment à des comorbidités<sup>42</sup> dans un contexte d'addictions souvent intenses et anciennes, parfois marginalisantes<sup>43</sup>. La littérature nous montre que chacun de ces éléments est associé à une mortalité accrue<sup>41-43</sup>.

Les délais de prise en charge principalement rapportés aux Etats-Unis d'Amérique sont : le délai d'initiation du traitement ou TTI correspondant au délai entre date du diagnostic et date de début de traitement et le délai entre chirurgie et initiation de la radiothérapie adjuvante ou

S-PORT<sup>17,19,23</sup>. Nous avons choisi pour notre part d'étudier trois délais, plus adaptés à la prise en charge française et européenne. Le premier délai se situe entre la première consultation et la fin du traitement (PCFT), il caractérise l'ensemble de la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Le second délai est entre la RCP et le début du traitement, il reflète la capacité à initier la thérapie retenue (RCPDT) proche du TTI américain. Enfin le dernier délai s'étend de la chirurgie à la fin du traitement (CHFT), il comptabilise donc la convalescence post opératoire, et le temps nécessaire à l'irradiation adjuvante (égal au Treatment Package Time). Nous avons pu, assez logiquement, observer que le délai médian RCPDT est plus court pour une prise en charge par chirurgie (17 jours) que pour une prise en charge en radiothérapie (35 jours). Cette différence s'explique par un parcours de soins plus chronophage pour initier une radiothérapie (consultation en radiothérapie, consultation dentaire, scanner de centrage et dosimétrie) que pour une chirurgie (consultation d'anesthésie, +/- bilan complémentaire et consultation avec le chirurgien)<sup>31,36</sup>. Par ailleurs, plusieurs recommandations ont été établies concernant les délais de prise en charge : la Haute Autorité de Santé et l'INCa ont publié en 2009 le guide de l'affection longue durée qui définit un délai maximum entre la chirurgie et l'initiation de la radiothérapie de 49 jours<sup>44</sup>. Aux USA le délai recommandé entre chirurgie et radiothérapie est désormais de moins de six semaines (42 jours)<sup>37</sup>. Les recommandations pour la pratique clinique de la SFORL conseillent un délai le plus restreint possible entre la première consultation et la RCP, mais aussi entre la RCP et le début de traitement, sans formaliser de délai seuil<sup>45</sup>. Notre travail montre que quelle que soit la modalité thérapeutique, nos délais médians respectent les recommandations françaises (Tableau supplémentaire 2 en annexe).

Pour le délai CHFT, la revue de Graboyes et al. propose un intervalle de 77 à 100 jours à partir de quatre études américaines ayant associé l'allongement du Treatment Package Time ou TPT (égal au CHFT) à une réduction de la survie globale<sup>22</sup>. Nous avons observé une association statistiquement significative entre le raccourcissement du délai PCFT (par période de 30 jours)

et l'amélioration de la survie à cinq ans pour la chimiothérapie d'induction suivie de radio-chimiothérapie (HR=1,63 ; p=0,028). Pour la modalité chirurgie exclusive, l'association n'était plus retrouvée après ajustement sur les antécédents significatifs (HR=1,19 ; p=0,077). Nous n'avons pas retrouvé de corrélation pour les trois autres modalités de traitement que sont la radiothérapie exclusive, la radio-chimiothérapie, et la chirurgie associée à un traitement adjuvant. Une des explications est le faible nombre de patients, notamment pour les groupes radiothérapie exclusive, et radio-chimiothérapie. En effet, la nécessité impérative de séparer les patients en sous-groupes dont la durée de prise en charge est homogène, a réduit la puissance de notre étude. Nous avons décidé de réaliser cette étude sur 30 mois de RCP, afin d'obtenir une cohorte suffisamment conséquente pour que chacune des cinq catégories de traitement puisse être analysée, cela n'a pas été suffisant pour tous les sous-groupes. Une étude sur un plus grand nombre de patients aurait permis un ajustement sur le stade tumoral et le statut OMS. De plus, nous n'avons pas retrouvé, dans la littérature, d'étude ayant montré l'association de ce délai PCFT à la survie à cinq ans.

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le raccourcissement du délai RCPDT et une amélioration de la survie à cinq ans après ajustement sur nos trois facteurs de confusion (HR=1,18 ; p=0,127). L'étude de Murphy et al. montre cependant que le TTI qui sépare le diagnostic histologique de l'initiation du traitement (et qui est donc très semblable au RCPDT) influe significativement sur la SG, au-delà de 46 à 52 jours et de manière plus marquée à partir de 60 jours<sup>16</sup>. L'absence de significativité dans notre travail, peut être liée à un défaut de puissance, et nous observons que l'ajustement renforce l'association entre ce délai et la survie à cinq ans, sans atteindre la pertinence statistique (p=0,127).

L'analyse du délai CHFT et de son influence sur la SG montre après ajustement sur les trois facteurs de confusion une significativité (HR=1,438 ; p=0,0173). Cela se traduit de la façon suivante : un allongement du délai CHFT de 30 jours s'associe à 43,8% de risque de décès

supplémentaire à cinq ans de la fin de la prise en charge. La revue de la littérature de Graboyes et al. publiée en 2019 rapporte un impact significatif du TPT (égal au CHFT) sur la survie. Ces études retrouvent une surmortalité significative au-delà d'un délai entre 77 et 100 jours<sup>23</sup>. Par conséquent, nous avons fait le choix de diviser notre cohorte en deux sous-groupes : un groupe de patients présentant un délai CHFT  $\geq$  à 77 jours et un groupe  $<$  à 77 jours, afin de rechercher une différence de survie entre les deux groupes. Ce seuil de 77 jours a été choisi après analyse de la littérature, et de nos données statistiques qui montrent une relation linéaire entre l'allongement du délai CHFT et l'altération de la survie, plus le seuil était bas, meilleure était la survie. Nous avons observé une différence de survie significative entre les patients dont le délai était inférieur à 77 jours et les autres. Cependant, 40 patients seulement, sur 217 avaient un délai CHFT inférieur à 77 jours, soit 18,4% du total. De plus, les sociétés savantes américaines recommandent un délai entre chirurgie et début d'irradiation inférieur à 42 jours<sup>46</sup>, légitimant de ce fait un délai CHFT jusqu'à plus de 13 semaines. Dans la pratique courante, ce seuil de 77 jours est possiblement adapté à une exérèse chirurgicale limitée, sans complications majeures, nécessitant un traitement adjuvant. Il implique effectivement une initiation de la radiothérapie moins de quatre semaines après la chirurgie, l'étalement de l'irradiation postopératoire étant de 6 à 7 semaines<sup>44</sup>. Un tel délai semble trop court pour des chirurgies complexes avec reconstruction, situation majoritaire dans les prises en charge des patients de notre étude, ce qui explique probablement la faible proportion de patients avec un délai CHFT inférieur à 77 jours.

Une des difficultés que nous avons rencontrée au cours de ce travail a été le recueil de la date de première consultation et plus encore la datation de l'apparition des premiers symptômes impossible du fait du biais de remémoration des patients et de l'absence de cette donnée spécifique dans les courriers de consultation analysés en rétrospectif. C'est essentiellement pour les patients ayant consulté initialement en ville ou dans des hôpitaux de

premier recours que ces données étaient manquantes. En effet, ces patients étaient adressés directement à la RCP régionale de recours (notre centre) munis de leur bilan initial sans que ces données (date de première consultation et date d'apparition des symptômes) ne soient précisées. De plus, cette date de première consultation était parfois ancienne et le biais de remémoration ne permettait pas de retrouver celle-ci précisément. Les données manquantes, inhérentes au travail rétrospectif, sont un autre biais de notre étude, elles ont eu un impact sur l'exhaustivité des données de survie à cinq ans et des délais de prise en charge. Nous avons alors recueilli la date des dernières nouvelles afin d'analyser la survie et d'atténuer l'effet de ce manque sur notre analyse. Les délais manquants étaient fréquemment les dates de début et de fin d'irradiation exclusive ou adjuvante. Nous avons donc sélectionné les deux centres de traitement par radiothérapie des Hauts de France pour lesquels nous avons le plus grand nombre de carences. Nous nous sommes rendus sur place afin de recueillir ces dates de manière anonyme en accord avec les praticiens référents et l'équipe de gestion des données confidentielles de l'établissement. Néanmoins, ce manque de données concernait un faible nombre de patients, puisque la plupart du temps les dates étaient inscrites dans les courriers de fin de traitement.

## Conclusion

Notre travail a permis d'actualiser les données épidémiologiques et de SG à cinq ans pour les principales localisations de cancers des VADS pris en charge dans notre centre. Nous avons mis en évidence une survie inférieure à celle décrite dans la littérature nationale et internationale. Cette survie inférieure pourrait s'expliquer à la fois par une incidence nettement supérieure à la moyenne nationale, une proportion très importante de tumeurs de stade IV (48%) et de patients dont la prise en charge est palliative d'emblée (23%). L'analyse des principaux délais médians de prise en charge montre qu'ils respectent les recommandations nationales. Nous avons également montré qu'un délai CHFT au-delà de 77 jours avait un impact péjoratif sur la SG comme le suggérait la littérature. Ce délai était difficilement tenable dans une cohorte de patients avec des tumeurs avancées nécessitant une prise en charge chirurgicale lourde, allongeant la durée d'hospitalisation. Une optimisation des soins de support avant et pendant la prise en charge, et une réduction du délai qui sépare les premiers symptômes de la première consultation, permettraient probablement de réduire ce délai CHFT.

## Références bibliographiques

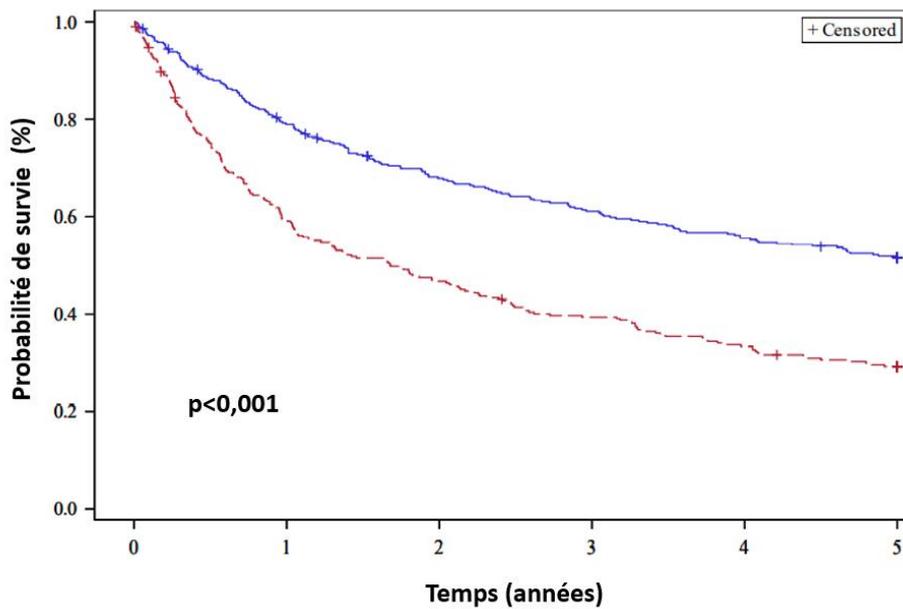
1. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. avr 2014;62(2):95-108.
2. Bravi F, Lee YCA, Hashibe M, Boffetta P, Conway DI, Ferraroni M, et al. Lessons learned from the INHANCE consortium: An overview of recent results on head and neck cancer. *Oral Dis*. janv 2021;27(1):73-93.
3. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration, Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol*. 1 mars 2022;8(3):420-44.
4. Mathur P, Sathishkumar K, Chaturvedi M, Das P, Sudarshan KL, Santhappan S, et al. Cancer Statistics, 2020: Report From National Cancer Registry Programme, India. *JCO Glob Oncol*. juill 2020;6:1063-75.
5. Données Globocan 2020.
6. Bosetti C, Carioli G, Santucci C, Bertuccio P, Gallus S, Garavello W, et al. Global trends in oral and pharyngeal cancer incidence and mortality. *Int J Cancer*. 15 août 2020;147(4):1040-9.
7. Jéhannin-Ligier K, Belot A, Guizard AV, Bossard N, Launoy G, Uhry Z, et al. Incidence trends for potentially human papillomavirus-related and -unrelated head and neck cancers in France using population-based cancer registries data: 1980-2012: Incidence trends for potentially human papillomavirus-related and -unrelated head and neck cancers in France. *Int J Cancer*. 1 mai 2017;140(9):2032-9.
8. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. nov 2018;103:356-87.
9. Mirghani H, Bellera C, Delaye J, Dolivet G, Fakhry N, Bozec A, et al. Prevalence and characteristics of HPV-driven oropharyngeal cancer in France. *Cancer Epidemiol*. août 2019;61:89-94.
10. Deneuve S, Pérol O, Dantony E, Guizard AV, Bossard N, Virard F, et al. Diverging incidence trends of oral tongue cancer compared to other head and neck cancers in young adults in France. *Int J Cancer*. 15 avr 2022;150(8):1301-9.
11. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016.

12. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* janv 2014;15(1):23-34.
13. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* janv 2021;71(1):7-33.
14. Données de l'Institut National du Cancer.
15. Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, Wang L, Mehra R, Flieder DB, et al. Increasing time to treatment initiation for head and neck cancer: an analysis of the National Cancer Database. *Cancer.* 15 avr 2015;121(8):1204-13.
16. Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, Egleston BL, Wang LS, Mehra R, et al. Survival Impact of Increasing Time to Treatment Initiation for Patients With Head and Neck Cancer in the United States. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 janv 2016;34(2):169-78.
17. Cheraghlou S, Kuo P, Judson BL. Treatment delay and facility case volume are associated with survival in early-stage glottic cancer. *The Laryngoscope.* mars 2017;127(3):616-22.
18. Xiao R, Ward MC, Yang K, Adelstein DJ, Koyfman SA, Prendes BL, et al. Increased pathologic upstaging with rising time to treatment initiation for head and neck cancer: A mechanism for increased mortality. *Cancer.* 1 avr 2018;124(7):1400-14.
19. Ho AS, Kim S, Tighiouart M, Mita A, Scher KS, Epstein JB, et al. Quantitative survival impact of composite treatment delays in head and neck cancer. *Cancer.* 1 août 2018;124(15):3154-62.
20. Rygalski CJ, Zhao S, Eskander A, Zhan KY, Mroz EA, Brock G, et al. Time to Surgery and Survival in Head and Neck Cancer. *Ann Surg Oncol.* févr 2021;28(2):877-85.
21. Graboyes EM, Garrett-Mayer E, Ellis MA, Sharma AK, Wahlquist AE, Lentsch EJ, et al. Effect of time to initiation of postoperative radiation therapy on survival in surgically managed head and neck cancer. *Cancer.* 15 déc 2017;123(24):4841-50.
22. Harris JP, Chen MM, Orosco RK, Sirjani D, Divi V, Hara W. Association of Survival With Shorter Time to Radiation Therapy After Surgery for US Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 1 avr 2018;144(4):349-59.
23. Graboyes EM, Kompelli AR, Neskey DM, Brennan E, Nguyen S, Sterba KR, et al. Association of Treatment Delays With Survival for Patients With Head and Neck Cancer: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 1 févr 2019;145(2):166-77.
24. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer.* 26 nov 2020;6(1):92.
25. Stein AP, Saha S, Kraninger JL, Swick AD, Yu M, Lambert PF, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review. *Cancer J Sudbury Mass.* juin 2015;21(3):138-46.

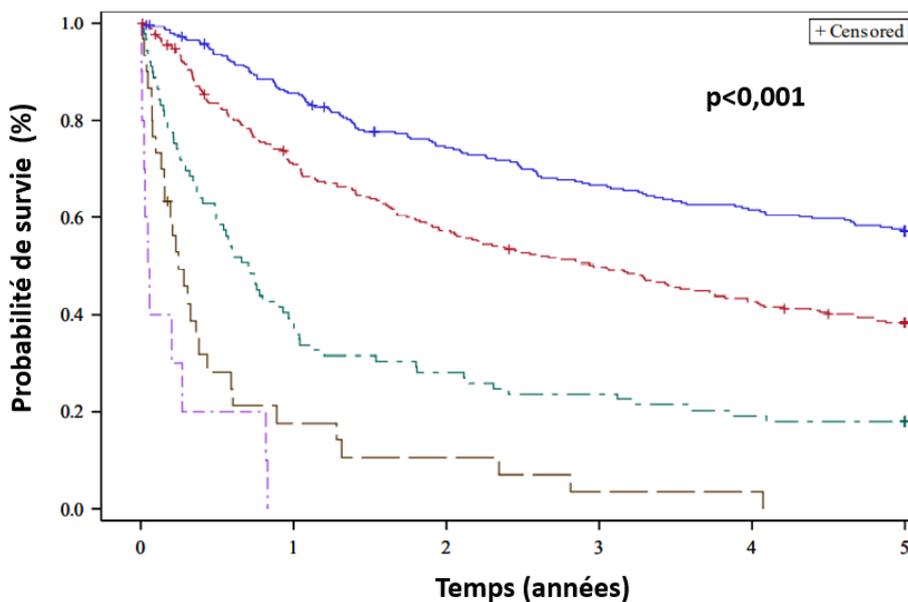
26. Salazar CR, Smith RV, Garg MK, Haigentz M, Schiff BA, Kawachi N, et al. Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma survival: a comparison by tumor site and initial treatment. *Head Neck Pathol.* mars 2014;8(1):77-87.
27. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *The Lancet.* janv 2019;393(10166):40-50.
28. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 5 janv 2019;393(10166):51-60.
29. Osazuwa-Peters N, Simpson MC, Zhao L, Boakye EA, Olomukoro SI, Deshields T, et al. Suicide risk among cancer survivors: Head and neck versus other cancers. *Cancer.* 15 oct 2018;124(20):4072-9.
30. Du E, Mazul AL, Farquhar D, Brennan P, Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, et al. Long-term Survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status. *The Laryngoscope.* nov 2019;129(11):2506-13.
31. Vanderhaegen T, Pierache A, Mortuaire G, Rysman B, Nicot R, Chevalier D, et al. The first wave of COVID-19 did not cause longer wait times in head and neck cancer. Experience of a French expert center. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 22 avr 2022;S1879-7296(22)00034-5.
32. Alkasbi J, Mortuaire G, Rysman B, Nicot R, Chevalier D, Mouawad F. Match between therapeutic proposal in multidisciplinary tumor board and actual treatment in head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* sept 2021;138(4):247-52.
33. Bulletin de santé publique, Hauts de France, janvier 2019.
34. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* juill 2015;24(3):379-96.
35. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mars 2001;19(5):1358-62.
36. Kothari P, Trinidad A, Hewitt RJD, Singh A, O'Flynn P. The follow-up of patients with head and neck cancer: an analysis of 1,039 patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* août 2011;268(8):1191-200.
37. de Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* sept 1994;120(9):934-9.
38. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* nov 2018;30(4):381-95.

39. Roland NJ, Bradley PJ. The role of surgery in the palliation of head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* avr 2014;22(2):101-8.
40. Vartanian JG, Carvalho AL, Toyota J, Kowalski ISG, Kowalski LP. Socioeconomic effects of and risk factors for disability in long-term survivors of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* janv 2006;132(1):32-5.
41. Jensen AR, Nellesmann HM, Overgaard J. Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juill 2007;84(1):5-10.
42. Mukerji SS, Duffy SA, Fowler KE, Khan M, Ronis DL, Terrell JE. Comorbidities in head and neck cancer: agreement between self-report and chart review. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* avr 2007;136(4):536-42.
43. Howren MB, Christensen AJ, Adamowicz JL, Seaman A, Wardyn S, Pagedar NA. Problem alcohol use among rural head and neck cancer patients at diagnosis: Associations with health-related quality of life. *Psychooncology.* mai 2021;30(5):708-15.
44. Guide Affection Longue Durée – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatiques ou hématopoïétique – Cancer des voies-aérodigestives supérieures – HAS et INCa, 2009.
45. Recommandation pour la pratique Clinique – bilan pré thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS – Société Française d’Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou, 2012.
46. Graboyes EM, Divi V, Moore BA. Head and Neck Oncology Is on the National Quality Sidelines No Longer-Put Me in, Coach. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 1 août 2022;148(8):715-6.

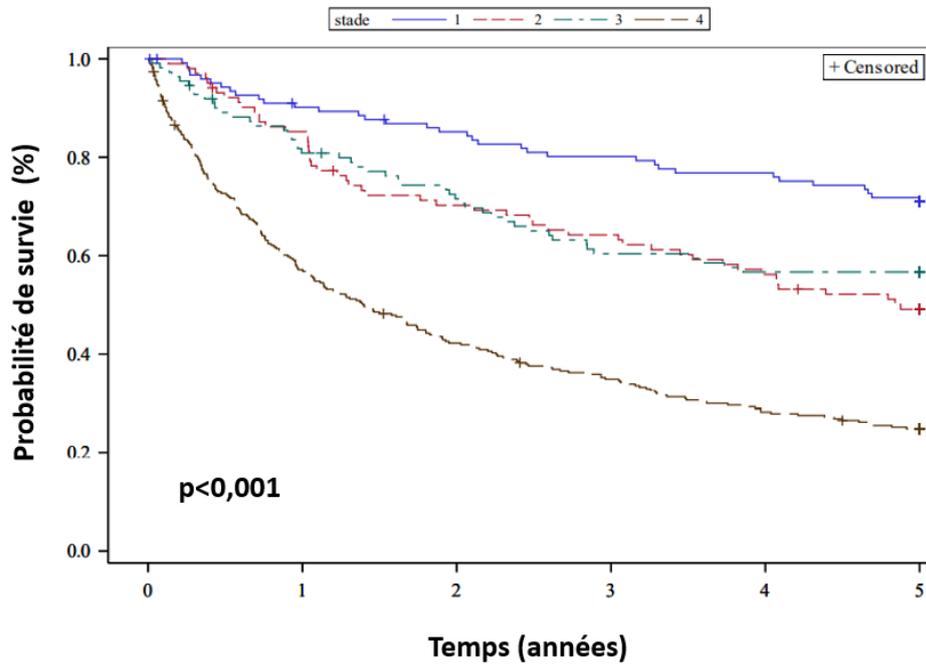
## Annexes



**Figure supplémentaire 1** : Analyse de survie à cinq ans selon la présence ou l'absence d'antécédents significatifs (courbe bleue : absence d'antécédents, courbe rouge : présence d'antécédents).



**Figure supplémentaire 2** : Analyse de survie à cinq ans selon le statut OMS (courbe bleue : OMS 0, courbe rouge : OMS 1, courbe verte : OMS 2, courbe marron : OMS 3, courbe violette : OMS 4).



**Figure supplémentaire 3** : Analyse de survie à cinq ans selon le stade tumoral (courbe bleue: stade I, courbe rouge: stade II, courbe verte: stade III, courbe violette: stade IV).

**Tableau supplémentaire 1 :** Analyse de l'influence des délais de prise en charge sur la survie à cinq ans, les hazard ratio (HR) sont présentés non ajustés, et ajustés lorsque l'ajustement était possible, pour un accroissement de 30 jours.

	Ajustement	PCFT	RCPDT	CHFT
Chirurgie exclusive	Non ajusté	HR 1,30 IC95 1,08-1,56 p= 0,0043		
	Ajusté	HR 1,19 IC95 0,98-1,43 p=0,0768		
Chirurgie + radio(chimio)thérapie	Non ajusté	HR 1,04 IC95 0,86-1,25 p= 0,7139	Non ajusté HR 1,106 ; IC95 0,91-1,35 p=0,3194	HR 1,44 IC95 1,07-1,94 p=0,0173
	Ajusté	HR 1,05* IC95 0,87-1,28 p= 0,6031		Ajusté HR 1,46 IC95 1,07-1,99 p=0,0174
Radiothérapie exclusive	Non ajusté	HR 1,08 IC95 0,77-1,51 p=0,6436	HR 1,18 ; IC95 0,95- 1,45 p=0,127	
	Ajusté			
Radiochimiothérapie	Non ajusté	HR 1,78 IC95 0,88-3,59 p= 0,1052		
	Ajusté			
Chimiothérapie d'induction + radiochimiothérapie	Non ajusté	HR 1,63 IC95 1,05-2,50 p= 0,028		
	Ajusté			

**Tableau supplémentaire 2 :** Comparaison des valeurs moyennes et médianes de deux des trois délais de prise en charge par rapport aux recommandations de la SFORL et à la revue de la littérature de Graboyes et al.

	PCFT (Moyenne/Médiane)	RCPDT	CHFT
Chirurgie exclusive	50,7 / 39,5 (n=90)		
Chirurgie + traitement adjuvant	141,28 / 135 (n=158)		94,74/95 (n=183) SFORL 98 (49+49) USA 77-100j
Radiothérapie exclusive	117,76 / 109 (n=46)		
Radiochimiothérapie	115,1 / 107 (n=21)		
Chimiothérapie d'induction + Radiochimiothérapie	191,68 / 176 (n=25)		
Tous types de prise en charge		28,29 / 21 (n=427)	USA 20-100

**AUTEUR : Nom : SUZZONI**

**Prénom : Edouard**

**Date de soutenance : 30 septembre 2022**

**Titre de la thèse : Mise à jour des données épidémiologiques et oncologiques et délais de prise en charge entre 2015 et 2017 dans une cohorte de patients traités pour un cancer des VADS.**

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement : Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale**

**DES + FST/option : Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale**

**Mots-clés : cancers des VADS, survie à cinq ans, épidémiologie, délais de prise en charge**

**Contexte :** Les cancers des VADS sont des cancers au pronostic péjoratif dont l'épidémiologie a évolué ces deux dernières décennies. Notre étude avait pour objectif de décrire les caractéristiques épidémiologiques, oncologiques et la survie à cinq ans d'une cohorte de patients et d'analyser l'influence de trois délais de prise en charge sur cette même survie.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective des patients présentés pour une tumeur inaugurale à la RCP des VADS du CHU de Lille entre le 01/01/2015 et le 30/06/2017. Les données épidémiologiques principales et de survie à cinq ans étaient recueillies, ainsi que les trois délais suivants : première consultation/fin de traitement (PCFT), RCP/début de traitement (RCPDT) et chirurgie/fin de traitement (CHFT). L'association entre ces délais et la survie à cinq ans a été évaluée au moyen d'un modèle de Cox.

**Résultats :** 703 patients ont été inclus, 227 d'entre eux présentaient une tumeur de la cavité buccale (32,2%) ce qui en fait donc la première localisation. Près de 65% des patients présentaient des tumeurs de stades III et IV. Une prise en charge palliative était indiquée chez 24% des patients. La survie globale à 5 ans était de 41,1%. Les délais médians de prise en charge respectaient les recommandations des sociétés savantes. Une association statistiquement significative après ajustement a été retrouvée entre le délai CHFT et la survie à cinq ans ( $p=0,0173$  ;  $HR=1,438$ ). Un seuil de 77 jours au-delà duquel un impact péjoratif sur la SG était retrouvé ( $p=0,043$ ).

**Conclusion :** L'étude de notre cohorte a mis en évidence des particularités liées à la position centrale du CHU de Lille au sein des Hauts de France. Une forte proportion de tumeurs dépassées (24%) semble expliquer la surmortalité à cinq ans que nous avons observée. En effet l'étude de nos délais de prise en charge a montré qu'ils respectaient les recommandations françaises. De plus l'allongement du délai CHFT était associé à une baisse de la survie à cinq ans.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER**

**Asseseurs : Monsieur le Professeur Pierre FAYOUX, Monsieur le Professeur Geoffrey MORTUAIRE, Madame le Docteur Bénédicte RYSMAN**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur François MOUAWAD**

