



HAL
open science

Evaluation de la sarcopénie en tant que facteur pronostique indépendant de survie sans progression chez les patients suivis pour des carcinomes épidermoïdes localement avancés de la tête et du cou

Jean-Baptiste Aisenfarb

► **To cite this version:**

Jean-Baptiste Aisenfarb. Evaluation de la sarcopénie en tant que facteur pronostique indépendant de survie sans progression chez les patients suivis pour des carcinomes épidermoïdes localement avancés de la tête et du cou. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298361

HAL Id: hal-03298361

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298361v1>

Submitted on 18 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2019

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Jean-Baptiste AISENFARB

Le jeudi 10 octobre 2019 à Nancy

**Evaluation de la sarcopénie en tant que facteur pronostique indépendant de
survie sans progression chez les patients suivis pour des carcinomes
épidermoïdes localement avancés de la tête et du cou**

Membres du jury :

Monsieur le professeur Frédéric MARCHAL

Président du jury

Monsieur le professeur Roger JANKOWSKI

Juge

Monsieur le professeur Guillaume VOGIN

Juge

Monsieur le docteur Lionnel GEOFFROIS

Juge et Directeur

Monsieur le docteur Aurélien LAMBERT

Juge



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Laure JOLY

SIDES : Dr Julien BROSEUS

Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Pr Guillaume VOGIN

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Pr Mathias POUSSEL

International : Pr Jacques HUBERT

Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT

Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ -

Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUJEL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie, et cytogénétique*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN -

Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2^e sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4^e sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^e sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicola SETTEMBRE

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5^e sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A mon maître et président de jury,

Monsieur le Professeur Frédéric Marchal,

Professeur des Universités – Praticien hospitalier de Chirurgie,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Je vous remercie sincèrement pour votre aide et votre disponibilité.

Merci pour votre gentillesse et pour votre pédagogie, que ce soit au quotidien ou lors des cours dispensés aux internes.

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

A mon maitre et juge,

Monsieur le Professeur Roger JANKOWSKI,

Professeur des Universités – Praticien hospitalier d’Oto-Rhino-Laryngologie

Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger cette thèse.

Je vous remercie de votre pédagogie et de votre accompagnement sur les travaux réalisés en commun, particulièrement sur la rédaction du mémoire de DES. J’espère que de nombreux autres projets en commun suivront.

Veillez recevoir l’expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A mon maitre et juge,

Monsieur le Professeur Guillaume VOGIN

Professeur des Universités – Praticien hospitalier d’Oncologie Radiothérapie

Je vous remercie sincèrement d’avoir accepté d’être jury de cette thèse.

Merci pour votre implication et votre dévouement dans notre formation, ainsi que pour tous les conseils donnés durant ces années au centre.

J’espère que ce travail aura su vous intéresser.

Soyez assuré de mon plus grand respect.

A mon juge et directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Lionnel GEOFFROIS

Praticien en Oncologie Médicale

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse.

Merci pour votre disponibilité au quotidien, pour tout ce que vous m'avez appris durant ces cinq dernières années et pour votre implication auprès des internes. On vous doit tellement ! Grâce à vous, les posologies de Cetuximab n'auront plus aucun secret pour moi !

C'est une réelle chance de travailler à vos côtés.

Je vous prie très sincèrement de recevoir l'expression de ma sincère admiration et considération.

A mon juge,

Monsieur le Docteur Aurélien LAMBERT,

Praticien en Oncologie Médicale

Je te suis très reconnaissant de m'avoir accompagné et soutenu dans la réalisation de ce travail.

Merci de m'avoir conseillé et guidé depuis mes premiers pas à l'ICL et jusqu'à la fin de mon internat. Ton expérience a toujours été très précieuse pour moi ! J'ai hâte de travailler avec toi sur de nouveaux projets et de nouveaux défis à relever !

Reçois l'expression de mon profond respect.

A ma famille,

A Papa et Maman : Merci pour tout. Pour votre présence, votre éducation, votre confiance et pour votre soutien indéfectible (sauf durant les réunions « parents-profs »). C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. Ces quelques lignes sont évidemment bien trop courtes pour vous exprimer toute ma gratitude. J'espère vous rendre fier de votre grand garçon.

A Diane : Merci pour toutes ces années, depuis ce 27 juin 1991 ! On se souviendra de cette période au « 3 place de la gare », les premiers sushis de chez Osaka, les partages « équitables », les cailloux retombant malencontreusement sur la carrosserie de la nouvelle voiture et j'en passe... Merci pour tous les fous rires, passés et futurs ! Et enfin le plus important, coin coin, coin coincoin, coin coiiiiiiiiin (toi seule peut comprendre ce message)!

A Astrid : Merci pour cette année charnière de P1/D4 qui nous a plutôt pas mal réussi, pour ta cuisine qui m'a permis de garder la ligne cette année-là et pour tous les bons moments qui ont suivi ! 5 ans plus tard, c'est toi qui t'apprête à commencer ton internat ! Promis, on viendra te voir à Nice !! Maintenant on prend date dans 6 ans pour la thèse de Ptite Kik!

A Catherine, la meilleure des marraines : Merci pour ta présence, ton soutien, ton aide si précieuse, ta passion contagieuse des montres... Je te dois tellement !! C'est aussi grâce à toi que j'en suis là aujourd'hui ! Je ne l'oublierai jamais!

A Patrice et Florence : Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre accueil sans faille lors de mes passages à Paris ! J'ai déjà hâte de vous y retrouver!!

A Grand-Mère : Merci pour tous ces souvenirs d'enfance à Ecoen ou à Saint-Ouen, qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire ! Merci pour tous ces bons moments passés en famille!!

A Mamie Paule et Papa Jean : Merci pour votre profonde gentillesse, votre écoute, votre éducation, les sorties en mer à Nieuport et tous les bons souvenirs avec les cousins à Marcq!

A toute la famille : A Agnès, Béatrice, Bruno, Isabelle, Alain, Pierre, Manou, Pierre-Michel, Dominique, Odile, tous les cousins et les cousines... Merci pour tous les moments passés ensemble et pour tous les souvenirs depuis ma plus petite enfance et jusqu'à aujourd'hui!

A Grand-Père : Tu n'es plus là aujourd'hui mais tu seras toujours présent avec nous. Je n'oublierai jamais tous les moments passés à tes côtés, ta gentillesse sans égale, tout ce que tu m'as apporté... Tu es un véritable modèle, tu es mon modèle. Je te dédie cette thèse.

A Mathilde, « El Zombinos » :

Voilà près de 10 ans que tu as changé ma vie. Alors merci...
Pour avoir perdu ce pari un soir de novembre 2009,
Pour m'avoir suivi à Nancy,
Pour me supporter au quotidien,
Pour me laisser gagner à tous les jeux de société et à Mario Kart,
Pour avoir partagé ta passion (peu contagieuse) pour le Guide Vert et le Routard,
Pour ton sens de l'organisation, qui compense un peu le mien,
Pour avoir trouvé Stanounet (des croquettes ? des croquettes ??? mais ouiii des croquettes !!!),
Pour ta patience, parce qu'il en faut parfois...
Pour ta complicité,
Pour tous ces moments aux quatre coins du monde,
Pour ton soutien dans les moments difficiles,
Pour ta présence au quotidien,
Pour toutes ces années à venir...

A Brigitte et Pierre : Merci pour votre bienveillance et votre gentillesse depuis le 1^{er} jour où vous m'avez accueillis dans votre famille. Je suis heureux de vous avoir rencontré !

A Estouille, Romaille et Denis : Merci pour les débriefs passionnés de Koh Lanta, pour m'avoir fait découvrir la Ville Rose et pour votre bonne humeur à chacune de nos retrouvailles !

Aux amis :

A Valentin et Julie : Val, ami de la 1^{ère} heure, tu sais bien toute la profonde amitié que j'ai pour toi. De nos premiers pas au tennis jusqu'à nos thèses respectives, nous avons toujours affronté les épreuves ensemble ! Notre solidarité n'a pas de limite, jusque dans la calvitie ! A bientôt pour de nouveaux matchs de tennis, de squash, de Smash Bross ou autre ! Julie, tu es super, ne change surtout pas ! Je ne vous souhaite que du bonheur !!

A tous les Hipsters :

Marie et Ben : c'est grâce à vous que j'ai pu monter sur un double poney, que j'ai découvert de magnifiques frontons d'églises ou des sites archéologiques inattendus... Que de soirées mémorables passées ensemble ! Merci pour tous ces souvenirs et ceux à venir au Mexique... ou au Pérou ? (je ne sais plus, je verrai ça avec Mathilde !).

Momo : ami devenu beau-frère, je suis heureux de pouvoir te compter dans la famille ! Je te souhaite bon courage car partager la vie d'un Aisenfarb est un honneur mais qui n'est pas toujours facile au quotidien (parles-en à Mathilde !!). Merci pour ton amitié précieuse !

Manon et Jul' : sans vous, les vacances n'auraient pas la même saveur et les vitres de douche n'auraient même pas peur ! Ne changez surtout pas, vous êtes géniaux !

Max et Oliv' : vous êtes un peu les parents des Hipsters !! Maîtres des cocktails et du barbeuc, les soirées parfaitement réussies ne peuvent pas se passer sans vous ! Merci à Max pour m'avoir initié à la bière et merci à Oliv' pour m'avoir récemment expliqué le fondement de mon attachement à Stanounet !

Sarah et Martin : Papillon de lumière et grand réalisateur de plats, vous êtes la définition même des Hipsters ! C'est toujours un plaisir de vous retrouver !! A bientôt pour de nouvelles soirées « un peu mouvementées » !!

Alexis et Claire : à tous ces bons souvenirs dans le Périgord, le Pays Basque ou à Avène ! J'ai hâte de vous revoir ! Peut-être au Cap Ferret ?

A Laurent et Margaux : Laurent, merci pour tous les bons moments passés ensemble et pour nos aventures d'enfance plus ou moins intelligentes ! Margaux, c'est un vrai plaisir d'avoir fait ta connaissance !

A Constance et Guillaume : Nous avons vécu d'excellents moments ensembles qui resteront gravés dans ma mémoire ! Parfois, le temps et la distance nous éloignent, mais le lien n'est pas rompu. J'espère sincèrement vous revoir prochainement et rattraper le temps perdu.

A tous les amis de Lille : Amélie, Samuel, Eloïse, Caroline, Bizuth, Marine, Sarah, Mathilde et tous les autres. Merci pour toutes ces années étudiantes, pour les fous rires en ED, les soirées, les vacances... Je n'oublierai jamais cette période, je ne vous oublierai jamais !!

A Laurène : Tu as été là depuis le tout premier jour de l'internat, depuis le secteur protégé de l'hémato ! A tous ces moments de rire, de stress, de doute, de peur puis de rire qu'on a pu traverser !! Au final, je n'en n'ai que des bons souvenirs !! Je suis heureux de t'avoir rencontré et de pouvoir te compter parmi mes amis !

A Aurore (alias Chef), Lauriane et Sophie (bref, à l'Elite) : Merci pour votre présence, votre confiance, votre pédagogie, votre soutien ! Je ne serai pas l'interne que je suis actuellement sans vous ! C'est avec vous que j'ai grandi et que j'ai découvert Nancy ! Votre amitié m'est précieuse ! A bientôt à Nancy ou à Toulouse !

A Anne-So et Théo : Je me rappellerai de tous ces moments à Nancy, Lille, Dunkerque ou Prague, à pied ou à vélo (!!!), autour de bières ou de cul sec de champagne ! Merci de m'avoir fait découvrir les stouts, la fondue bourguignonne, « de veiller à ma distraction » et bien d'autre encore ! Merci d'être là tout simplement !

A Guillaume et Camille, les Grosdésirs : Guillaume, toi le Laurent Gerra de l'ICL, le Nicolas Canteloup de l'HDJ, tes imitations n'ont d'égal que ta maîtrise de langue française et tes bons mots ! Nous avons beaucoup de points communs, notamment notre père spirituel (NS). Camille, merci pour ton sourire, ta gentille et ta bonne humeur permanente ! J'ai hâte de vous retrouver, dans l'Est comme dans l'Ouest !

Aux tous les amis Nancéens et Lorrains et tous les co-internes : merci pour tous les bons moments passés ensemble !

Et à tous les autres que je ne peux citer aujourd'hui !

Aux collègues :

Au Professeur CONROY : Merci pour votre pédagogie auprès des internes d'oncologie, merci pour votre soutien et votre aide, notamment lorsqu'il a fallu trouver un président de jury. Je souhaite vous exprimer ma profonde gratitude et reconnaissance.

Au Docteur Céline GAVOILLE : Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité, tes conseils avisés et tout ce que tu nous apportes au quotidien ! C'est un plaisir de travailler avec toi ! A bientôt, ou plutôt « A pluche ! »

Au Docteur Vincent MASSARD : Merci pour ces discussions médicales, sociétales, religieuses, politiques et bien souvent tout ça à la fois ! Merci aussi pour ta pédagogie, passée, présente et future !

Au Docteur Dominique SPAETH : Merci pour ce semestre à Gentilly où j'ai beaucoup appris ! Merci également de m'avoir remis au squash, pour subir une première lourde défaite avant une série de victoires ! Je te laisserai gagner notre prochain match pour fêter ça !

Au Dr Mathilde DEBLOCK : Merci pour ta gentillesse, ton sourire et tes explications toujours précieuses !

Au Docteur Maria RIOS : Merci pour votre disponibilité et votre rigueur au quotidien.

Au Docteur Marie-Christine KAMINSKY : Merci d'avoir pu me former à vos côtés.

Au Docteur Lionel UWER : Merci pour votre présence, votre gentillesse et votre bienveillance dès mes premiers jours à l'ICL.

Au Docteur Pierre LEHAIR : Merci pour votre gentillesse et votre humour.

Au Docteur Camille SIMON : Merci pour ton aide, pour ces quelques jours où on a été co-interne, pour ta gentillesse et ta rigueur.

Au Docteur Christelle CLEMENT-DUCHENE : Merci pour toutes ces anecdotes et vos conseils.

Au Docteur Yolanda FERNANDEZ : Merci pour ta bonne humeur de tous les jours, ton sourire, ton accent latin et ton humour !

Au Docteur Anne KIEFFER : Merci pour ton implication, pour ta gentillesse et ta bienveillance ! Nous avons de la chance de t'avoir avec nous !

Au Docteur Marie FRANCOIS : Merci pour ta gentillesse, pour les M&M's, les Maltesers (à moins que ça ne soit des Kit Kat Balls...) et de m'avoir si bien accueilli à mon arrivée à l'ICL !

Aux Docteurs Nathalie CRETINEAU, Cécile DELATTRE, Aline HENRY, Hubert ROUSSELOT, Catherine LAMOUILLE : Merci pour ces mois passés ensemble au 1G ou au SSSPO, pour votre disponibilité, votre humanité... C'est une joie de rejoindre votre équipe !

Au Docteur Fabien BROCARD : Merci pour ta pédagogie parfois musclée et pour ton humour ! Grâce à toi, je sais ce qu'est le nodule de Sœur Marie-Josèphe !

Au Docteur Jean-Christophe FAIVRE : Merci pour tout ce que tu fais, pour ton implication hors-norme, ta disponibilité à toute épreuve, ta gentillesse permanente ! C'est une véritable chance de travailler avec toi !

Au Docteur Duc Trung NGUYEN : Merci pour ton aide précieuse, tes critiques constructives en mode reviewer et ces anecdotes en sortie de garde à Flavigny !

A Julia et Florian : Merci pour votre accompagnement, vos explications, votre disponibilité... Sans vous, ce travail n'aurait pas été possible ! Julia, merci de trouver les bons mots pour nous rassurer : « Toi c'est bon, tu ne fais plus parti de mes problèmes ! ».

Aux équipes médicales et paramédicales de l'ICL, de l'hémato, de la radiothérapie d'Epinal, des USP et EMSP du CHR de Metz-Thionville, de Gentilly : c'est avec vous que j'ai débuté, grandi, progressé ! Merci à toutes et à tous d'avoir été présents durant ces 5 années !

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

I – INTRODUCTION	20
1. Les cancers de la tête et du cou	21
1.1. Généralités	21
1.1.1. Rappels anatomiques	21
1.1.2. Epidémiologie et facteurs de risque.....	22
1.1.3. Histologie et HPV.....	23
1.2. Principes de prise en charge des CEDEC non métastatiques.....	25
1.2.1. Bilan radiologique pré-thérapeutique.....	25
1.2.2. Prise en charge des tumeurs localisées.....	26
1.2.3. Prise en charge des tumeurs localement avancées	27
1.2.4. Prise en charge globale et multidisciplinaire.....	30
1.3. Facteurs pronostiques en cancérologie cervico-faciale.....	31
2. Sarcopénie.....	33
2.1. Définition.....	33
2.2. Méthodes d'évaluation de la sarcopénie	34
2.2.1. Mesure de la masse musculaire.....	34
2.2.2. Mesure de la force musculaire	37
2.2.3. Mesure de la performance physique.....	38
2.3. Sarcopénie en oncologie.....	38
3. Problématique	40
4. Rationnel de l'étude.....	41
II – ARTICLE SCIENTIFIQUE.....	43
1. Abstract	45
2. Introduction	46
3. Material and methods	47
4. Results	51
5. Discussion	53
6. Conclusion.....	56
7. Tables.....	57
8. Figures	62

9. References.....	66
III – DISCUSSION	70
1. Reprise des principaux résultats de l'étude	71
2. Comparaison avec les données de la littérature	72
3. Perspectives.....	73
4. Conclusion	75
IV – BIBLIOGRAPHIE	76
AUTORISATION D'IMPRIMATUR	85

I - INTRODUCTION

1. LES CANCERS DE LA TÊTE ET DU COU

1.1. Généralités

1.1.1. Rappels anatomiques

Les cancers de la tête et du cou désignent un groupe hétérogène de tumeurs malignes principalement développées au dépend de l'épithélium de revêtement des voies aéro-digestives supérieures (VADS). Ces tumeurs sont séparées, selon leurs limites anatomiques, en différentes sous-localisations :

- les lèvres et la cavité buccale,
- le pharynx : conduit aéro-digestif séparé lui-même en trois étages :
 - o *le nasopharynx* (ou cavum ou rhinopharynx),
 - o *l'oropharynx*,
 - o *l'hypopharynx*
- le larynx : organe de la phonation subdivisé en région supra-glottique, glottique et sub-glottique.
- les cavités nasales, paranasales et sinus de la face incluant les sinus maxillaires, éthmoïdiens, frontaux et sphénoïdaux.
- les glandes salivaires, regroupant les glandes salivaires principales (parotides, submandibulaires et sublinguales) et accessoires qui ont une localisation diffuse, sous-muqueuse, sur l'ensemble de l'épithélium des VADS.

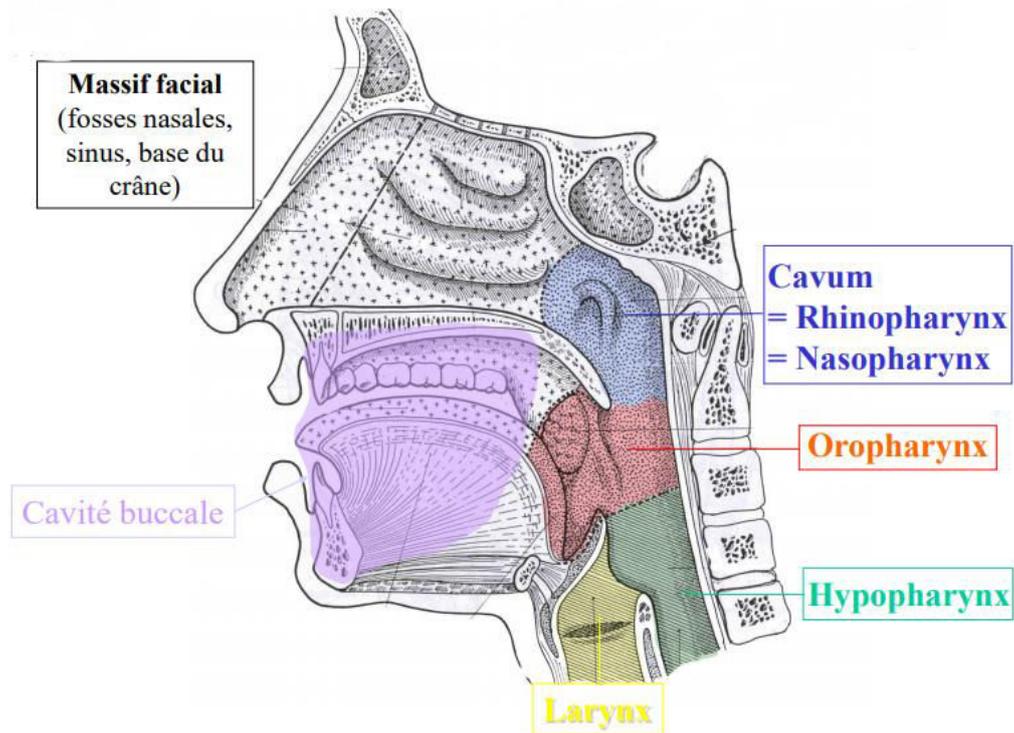


Figure 1 : Schéma des localisations anatomiques de la tête et du cou (Dr TEMAM, IGR)

1.1.2. Epidémiologie et facteurs de risque

En 2018, l'Organisation Mondiale de la Santé recensait au niveau international 887 659 nouveaux cas de cancers de la sphère ORL et 453 307 décès liés à ces cancers¹. En France, ce sont 19 974 nouveaux cas et 5 449 décès imputés à ces tumeurs qui ont été rapportés cette même année. Le diagnostic est le plus souvent réalisé vers l'âge de 60 ans et chez le patient de sexe masculin. Le sexe ratio est de 2.5/1. Ce ratio varie fortement en fonction des localisations et atteint 7/1 pour les cancers du larynx. Récemment, l'incidence au diagnostic a fortement diminué chez les hommes alors qu'elle a tendance à se majorer chez les femmes¹. Tous sexes confondus, les cancers ORL se classent au 5^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France et au 9^{ème} rang des causes de décès par cancer¹. Ces tumeurs représentent un enjeu de santé public majeur.

Historiquement, les deux principaux facteurs de risque conduisant au développement de ces tumeurs sont la consommation de tabac et d'alcool. Un effet synergique multiplicatif carcinogène entre ces deux facteurs a été clairement établi².

Depuis près de 15 ans, l'exposition à l'Human Papilloma Virus (HPV) a également été identifiée comme un facteur de risque, très majoritairement pour les localisations oropharyngées³. La majoration de l'exposition à ce virus oncogène dans la population générale a entraîné une nette augmentation du nombre de carcinomes épidermoïdes oropharyngés HPV-positifs. On estime actuellement que 35 à 40% des carcinomes oropharyngés sont HPV-positifs en France, contre 50 à 55% aux Etats-Unis⁴.

1.1.3. Histologie et HPV

Sur le plan histologique, 85 à 95% des tumeurs de la tête et du cou sont des carcinomes épidermoïdes, développés au dépend du revêtement épithélial tapissant la muqueuse des voies aéro-digestives supérieures. Cependant, d'autres sous-types histologiques existent, représentés par :

- les adénocarcinomes de l'éthmoïde, se développant principalement après une exposition aux poussières de bois,
- les carcinomes indifférenciés du cavum (UNCT), avec un pic d'incidence dans les pays du Maghreb et d'Asie du sud-est et dont le principal facteur de risque est l'exposition à l'Epstein Barr Virus (EBV),
- les autres tumeurs naso-sinusiennes et des glandes salivaires : adénocarcinomes de type intestinal, mélanomes, neuroblastomes olfactifs, carcinomes naso-sinusiens indifférenciés et neuroendocrines, carcinomes adénoïdes kystiques, lymphomes...

- les sarcomes des structures osseuses et des tissus mous.

Dans la suite de ce travail, nous nous concentrerons uniquement sur les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETEC).

L'HPV est un virus à ADN transmis par voie sexuelle et ayant un tropisme préférentiel pour les tissus cutanés et les muqueuses du col utérin, anogénitales et oropharyngées. Concernant les carcinomes épidermoïdes oropharyngés, seul le sérotype HPV-16 est considéré à fort potentiel oncogène. Chez les patients infectés par ce virus et présentant une réponse immunitaire inadéquate, l'ADN viral est intégré au génome de la cellule hôte. Lors de la transcription et traduction de l'ADN viral, deux oncoprotéines (E6 et E7) sont produites. Ces protéines conduisent à l'inhibition de l'apoptose et à l'activation des cyclines dépendantes des kinases (CDK), permettant une prolifération cellulaire non contrôlée⁵.

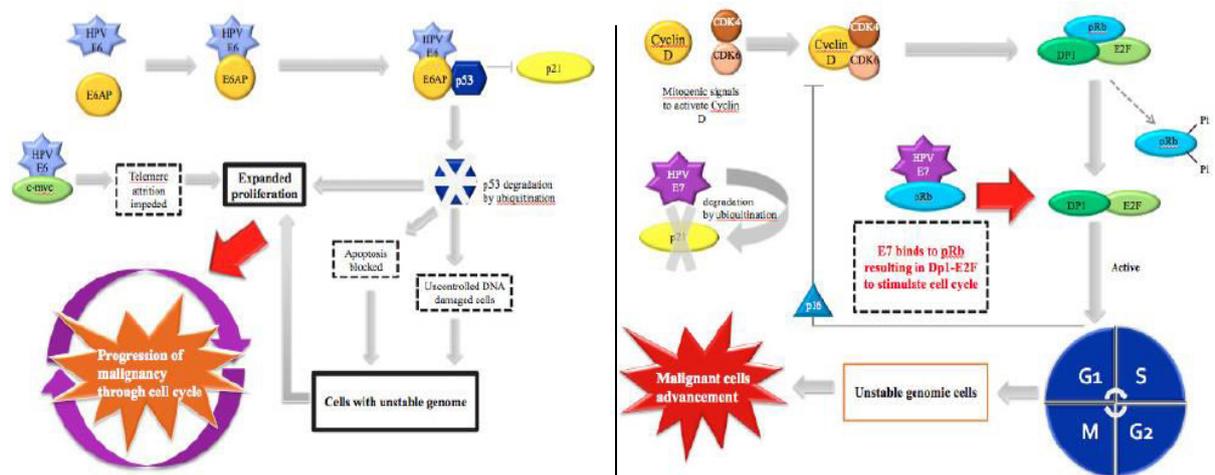


Figure 2 : Mécanismes carcinogènes des oncoprotéines E6 et E7 (Sritippho et al, APJCP 2015)

L'oncoprotéine E7 génère également une surexpression de la protéine p16 INK4A, dont le marquage et l'analyse en immunohistochimie sont utilisés pour détecter les cellules HPV-positives⁵. De même, ces cellules peuvent être identifiées par détection de l'ADN viral par PCR ou par hybridation in situ.

1.2. Principes de prise en charge des CETEC non métastatiques

Au diagnostic, 50 à 60% des patients présentent des tumeurs de stade localement avancé, avec une atteinte ganglionnaire et des pathologies classées de stade III, IVA ou IVB³. En effet, les symptômes initiaux sont souvent aspécifiques, entraînant un retard de diagnostic et de prise en charge. Cependant, seulement 5 à 10% des patients sont diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique (stade IVC).

1.2.1. Bilan radiologique pré-thérapeutique

Le bilan radiologique pré-thérapeutique doit permettre d'évaluer la tumeur, son extension ganglionnaire locorégionale et son extension à distance. Il repose sur :

- une tomodensitométrie (TDM) ORL et thoracique : examen primordial dans la prise en charge initiale et le suivi, devant être réalisé avec injection de produit de contraste. Des manœuvres de phonation sont réalisées pour les cancers du larynx. Des manœuvres d'hyperpression à glotte fermée (manœuvre de Valsalva) sont quant à elle nécessaires pour les cancers du pharynx.
- une IRM cervico-faciale : cet examen est recommandé pour les tumeurs localement avancées avec une atteinte de contiguïté des structures musculaires ou osseuses.
- un TEP-scanner : non systématiquement réalisé. Il est principalement recommandé pour les tumeurs localement avancées, uniquement en pré-thérapeutique, afin d'évaluer l'atteinte ganglionnaire et métastatique à distance. Son autre indication est la recherche d'une tumeur primitive lors de la découverte d'une atteinte ganglionnaire cervicale sans porte d'entrée retrouvée.

1.2.2. Prise en charge des tumeurs localisées

Actuellement, la prise en charge des tumeurs localisées repose sur une approche chirurgicale et/ou sur la réalisation d'une radiothérapie externe.

Une radiochimiothérapie concomitante (RT-CT) post-opératoire est réalisée si l'examen anatomopathologique retrouve des facteurs histopronostiques péjoratifs : atteinte ganglionnaire avec rupture capsulaire ou marges de résection positives. Une RT-CT dans ce contexte augmente le contrôle locorégional et la survie sans progression mais son impact sur la survie globale reste plus discuté⁶⁻⁸. La seule chimiothérapie validée pour potentialiser la radiothérapie dans cette indication est le Cisplatine administré à la posologie de 100mg/m² à J1, J22 et J43.

Concernant les tumeurs laryngées ou hypopharyngées non accessibles à une chirurgie partielle et qui nécessiteraient une laryngectomie totale ou une pharyngo-laryngectomie totale, une tentative de préservation laryngée est envisageable. Cette option peut être proposée chez certains patients sélectionnés, présentant un état général satisfaisant. La stratégie de préservation laryngée repose sur un traitement médical exclusif qui associe :

- soit une radiochimiothérapie concomitante potentialisée par le Cisplatine à 100 mg/m² à J1, J22, J43⁹,
- soit une chimiothérapie d'induction par TPF (Docetaxel 75mg/m² à J1, Cisplatine 75mg/m² à J1 et 5-Fluorouracile en continu 750mg/m²/j de J1 à J5, 3 cycles espacés de 3 semaines) suivie d'une radiothérapie externe en cas de bonne réponse tumorale^{10, 11}.

Le critère de succès de cette stratégie repose sur la notion de fonctionnalité laryngée : maintien d'un larynx en place, fonctionnel, sans récurrence tumorale, sans trachéotomie, sans chirurgie de rattrapage et sans nutrition entérale.

1.2.3. Prise en charge des tumeurs localement avancées

Ces tumeurs, non accessibles à une prise en charge chirurgicale, bénéficient d'une **radiochimiothérapie concomitante exclusive**. Cette modalité de traitement a confirmé sa supériorité par rapport aux autres stratégies associant chimiothérapie et radiothérapie dans la méta-analyse de Pignon et al¹².

(a) Hazard ratio of death.

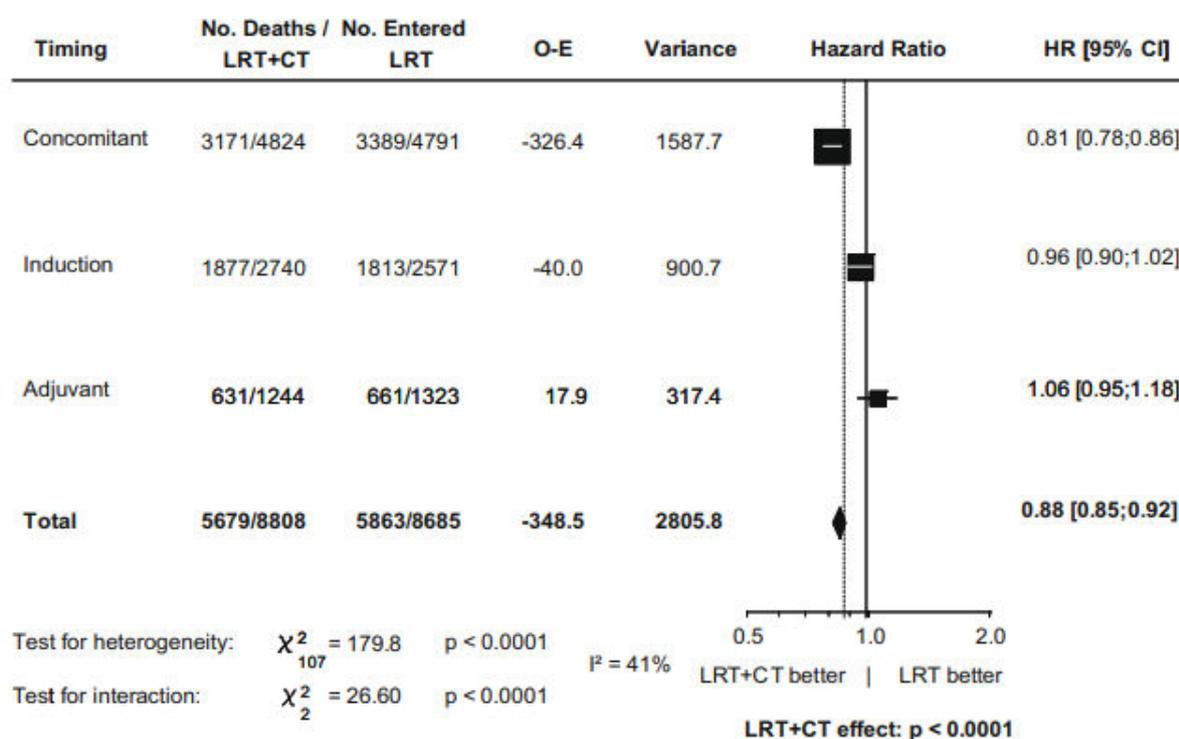


Figure 3 : Supériorité en survie globale de la RT-CT dans les CÉTEC localement avancées (Pignon et al. *Radiotherapy and Oncology*).

Depuis 2003, cette RT-CT exclusive repose sur une radiothérapie **potentialisée par le Cisplatine** 100mg/m² à J1, J22 et J43¹³.

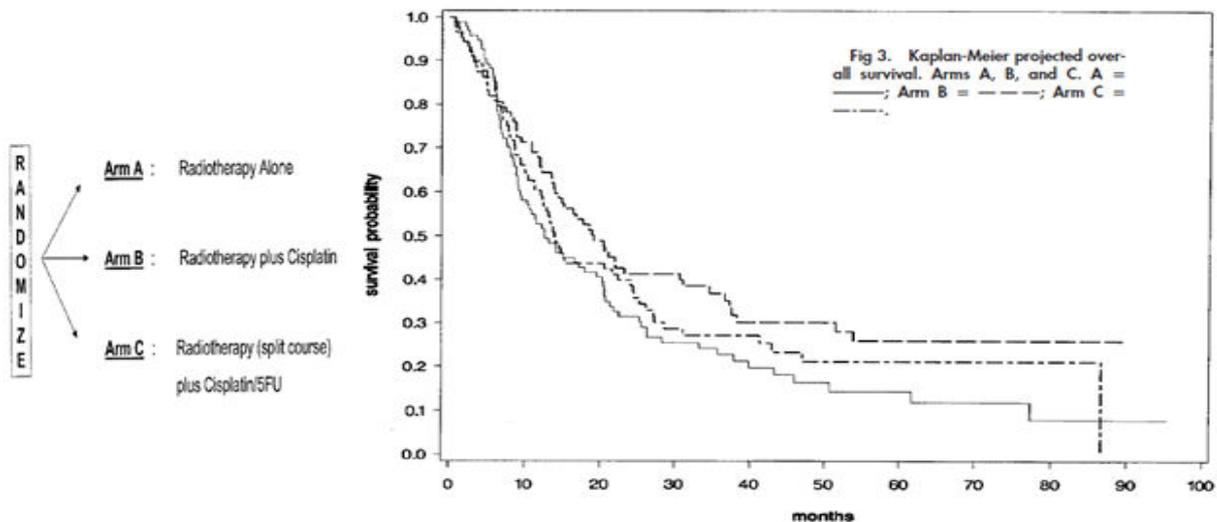


Figure 4 : Evaluation du Cisplatine en RT-CT exclusive (Adelstein et al, JCO 2003)

En cas d'insuffisance rénale ou d'altération de l'état général contre-indiquant l'usage du Cisplatine, les **protocoles à base de Carboplatine associé au 5-Fluorouracile (5FU)** peuvent être utilisés (Carboplatine 70mg/m²/j de J1 à J4, 5FU continu 600mg/m²/j de J1 à J4, séquence répétée à J1, J22 et J43)^{14, 15}.

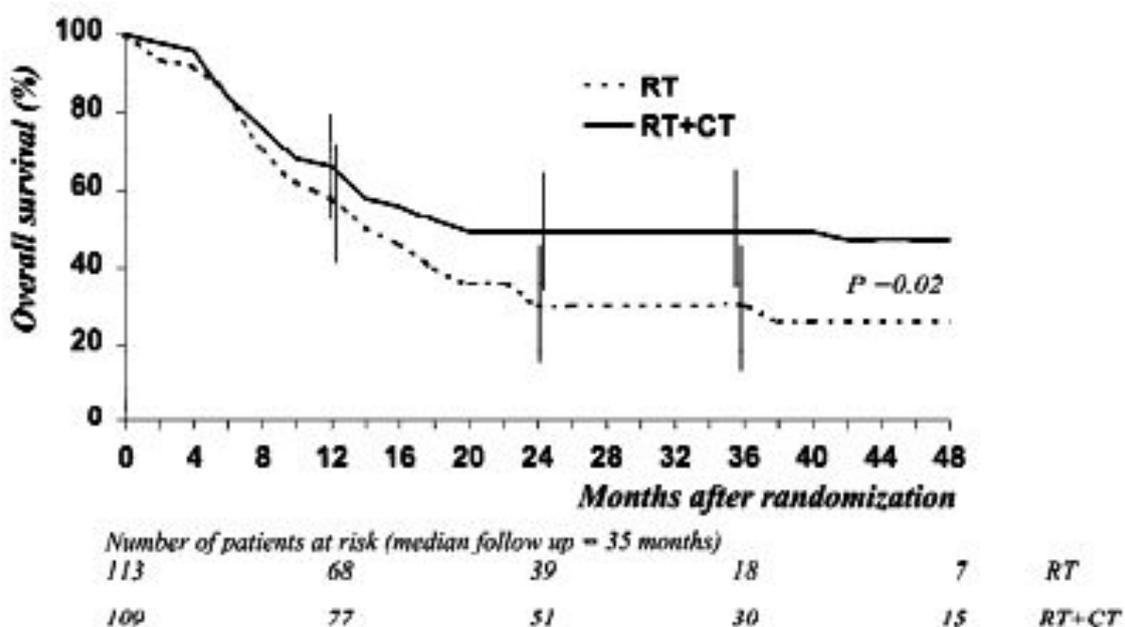


Figure 5 : Evaluation du Carboplatine 5FU en RT-CT exclusive (Calais et al, JNCI 1999)

Chez les patients dont l'âge, l'état général ou les comorbidités contre-indiquent l'utilisation du Cisplatine et du Carboplatine 5FU, une **potentialisation de la radiothérapie par le Cetuximab** est possible¹⁶.

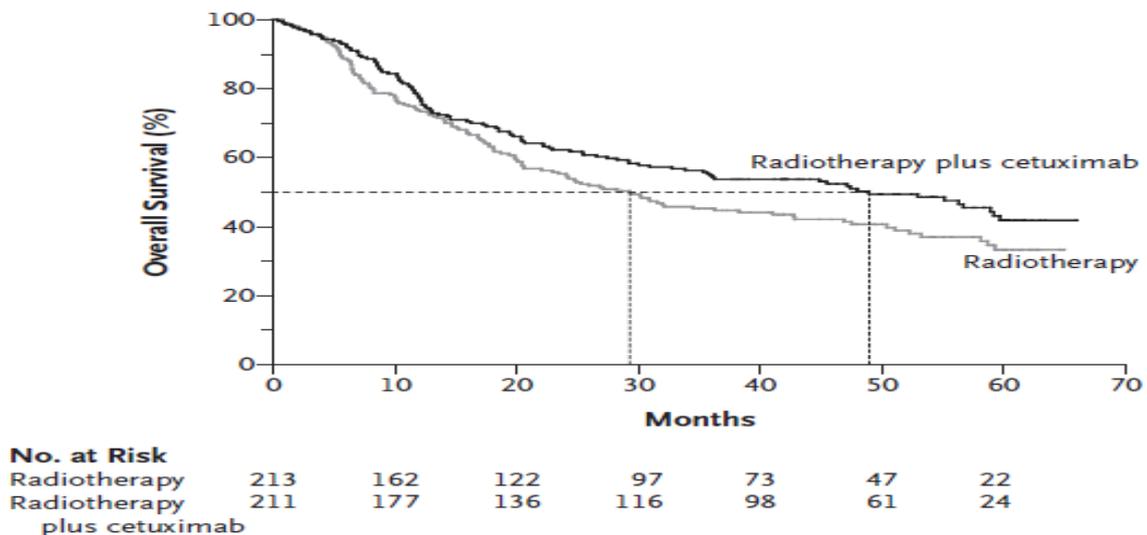


Figure 6 : Evaluation du Cetuximab en RT-CT exclusive (Bonner et al, NEJM 2006)

Dans le cadre d'une RT-CT exclusive, la radiothérapie consiste en une irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité, délivrant 70Gy en 35 fractions (2Gy/fraction) ou 69.96Gy en 33 fractions (2.12Gy/fraction) selon les localisations. Cette irradiation est délivrée sur la tumeur en place ainsi que sur les aires ganglionnaires envahies.

Concernant ces tumeurs localement avancées non résécables , en dehors des situations de préservation laryngée, la réalisation d'une chimiothérapie d'induction est controversée¹⁷⁻²⁰. Récemment, Geoffrois et al. ont démontré, dans l'étude GORTEC 2007-02, qu'une chimiothérapie d'induction par TPF suivie d'une radiothérapie potentialisée par du Cetuximab (réalisée uniquement pour les patients présentant une réponse ou une stabilité tumorale) n'apportaient pas de bénéfice significatif sur le contrôle locorégional, sur la survie sans progression, ou sur la survie globale par rapport à une radiochimiothérapie concomitante exclusive avec

Carboplatine 5FU²¹. Les toxicités de grade 3/4 étaient significativement plus importantes dans le bras TPF. La chimiothérapie d'induction pour les tumeurs localement avancées non résecables n'est actuellement pas recommandée en dehors d'essais thérapeutiques.

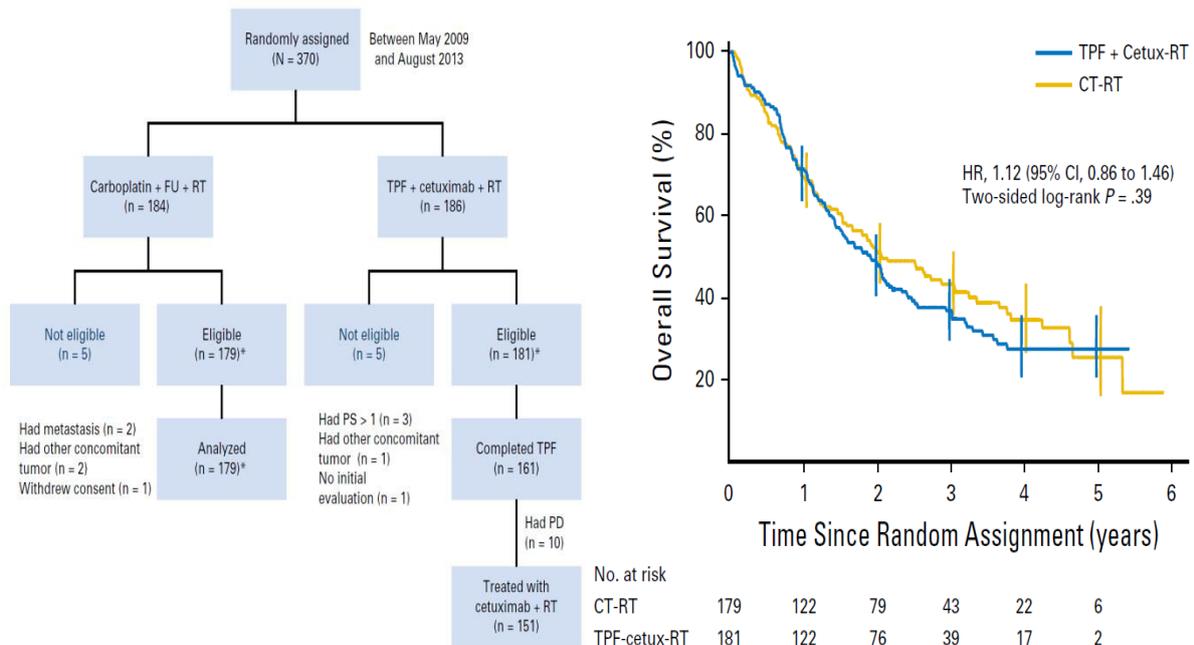


Figure 7 : Evaluation de la chimiothérapie d'induction dans les CEDEC localement avancés (Geoffrois et al, JCO 2018)

Les patients présentant des tumeurs localisées mais dont les comorbidités contre-indiquent la chirurgie bénéficient également d'une RT-CT exclusive. Il en est de même pour les patients avec des tumeurs localisées mais refusant la chirurgie.

1.2.4. Une prise en charge globale et multidisciplinaire

Une approche multidisciplinaire est indispensable au vu des comorbidités associées à ces tumeurs. Cette prise en charge repose sur :

- le dépistage et le traitement des pathologies cardiologiques, broncho-pulmonaires, neurologiques et hépatiques liées au tabac et à l'alcool,

- un suivi odontologique, orthophonique, psychologique, social et addictologique,
- un suivi et une prise en charge nutritionnelle spécifique,
- la prise en charge des effets secondaires liés aux traitements : dysphagie secondaire, ostéo-radionécrose mandibulaire, fibrose des tissus mous, xérostomie, douleurs.

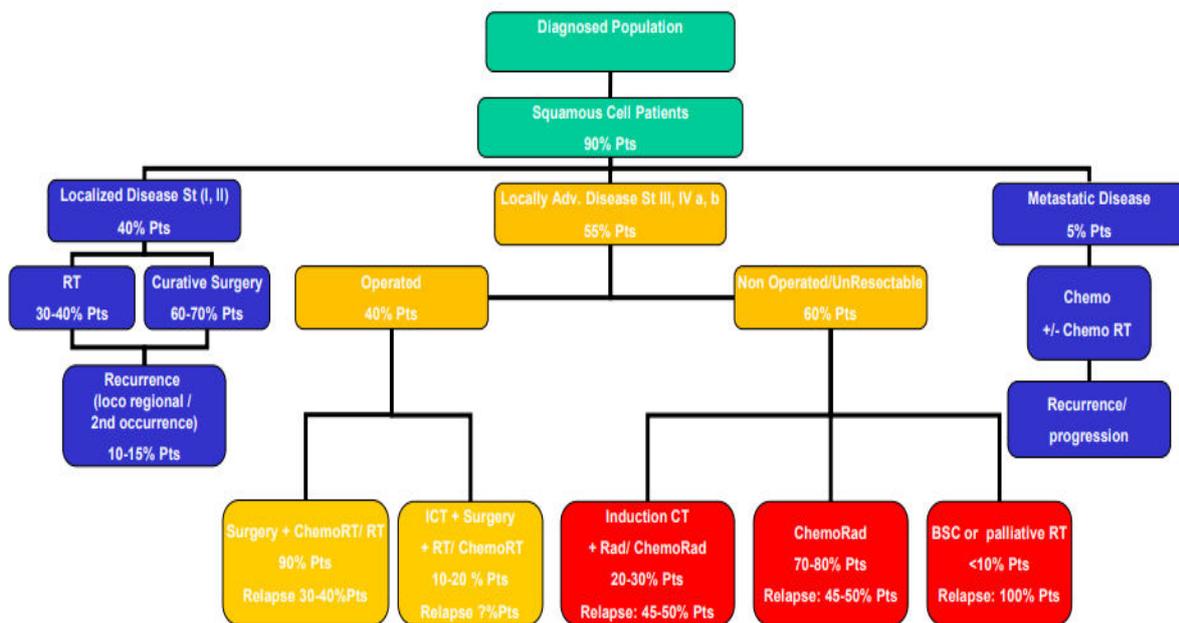


Figure 8 : Prise en charge des CETEC à l'Institut Gustave Roussy en 2016 (Dr TEMAM, IGR)

1.3. Facteurs pronostiques en cancérologie cervico-faciale

Historiquement, les principaux facteurs prédictifs de survie sans progression et de survie globale chez les patients suivis pour des CETEC sont :

- le stade TNM,
- la localisation anatomique,
- la consommation d'alcool,
- l'âge au diagnostic,

- l'atteinte ganglionnaire cervicale : nombre de ganglions envahis, présence d'une effraction capsulaire,
- les marges post-chirurgicales²².

La recherche du statut HPV est systématique. Les tumeurs HPV-positives sont de meilleur pronostic avec une plus grande sensibilité à la radiothérapie et à la chimiothérapie^{3, 23, 24}. De nombreuses investigations sont en cours concernant des stratégies de désescalade thérapeutique chez ces patients²⁵. C'est dans ce contexte qu'une actualisation de la classification TNM selon l'American Joint Committee of Cancer (AJCC) a été réalisée en 2018, notamment pour tenir compte du statut HPV²⁶.

D'autres marqueurs biologiques et moléculaires ont été décrits comme des facteurs pronostiques, notamment l'augmentation du nombre de copies de gènes codant pour les protéines PIK3CA et MET ou l'augmentation de l'expression de protéines impliquées dans la voie mTOR. Ces dernières sont associées à une diminution de la survie²⁷⁻³¹. La complexité de leur recherche implique qu'aucun de ces marqueurs ne soit utilisé en pratique quotidienne.

Dans cette optique, il semblerait intéressant d'étudier d'autres facteurs pronostiques de survie, évaluables rapidement et simplement au quotidien.

Dans d'autres localisations tumorales, la sarcopénie a été définie comme un facteur pronostique de survie. Cependant, peu de données sont actuellement disponibles en oncologie cervico-faciale.

2. SARCOPENIE

2.1. Définition

Le terme sarcopénie, venant du grec « sarx » (chair) et « penia » (perte), est utilisé pour la première fois par Irwin Rosenberg en 1989 pour décrire une perte de masse musculaire liée à l'âge^{32, 33}. Il a été ensuite utilisé pendant de nombreuses années sans définition clinique précise ni critère diagnostique consensuel.

En 2010, l'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) définit précisément la sarcopénie par la présence d'une **diminution de la masse musculaire, associée à une diminution de la force musculaire et/ou à une diminution des performances physiques**³⁴.

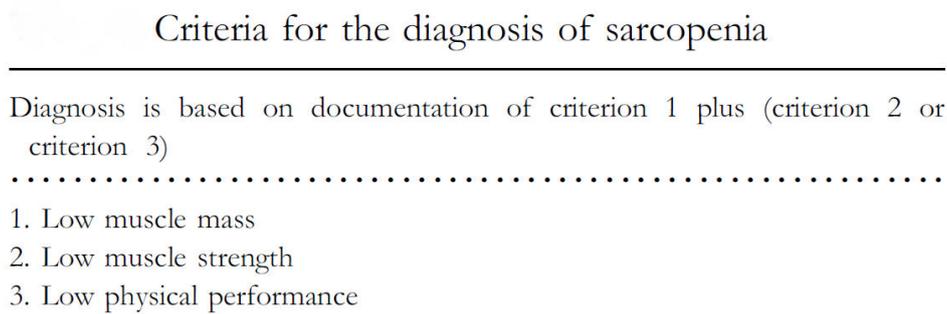


Figure 9 : Définition de la sarcopénie selon l'EWGSOP (Age and Ageing, 2010)

Les notions de pré-sarcopénie (diminution de la masse musculaire seule) et de sarcopénie sévère (présence des trois critères diagnostiques) sont également introduites. De même, une distinction entre sarcopénie primaire (liée à l'âge) et secondaire (liée à une pathologie aiguë ou chronique, à une diminution de l'activité physique ou à une dénutrition) est proposée. Cette distinction est en réalité difficilement applicable du fait d'une étiologie souvent multifactorielle de la sarcopénie.

L'International Working Group on Sarcopenia (IWGS) en 2011 et l'Asian Working Group on Sarcopenia (AWGS) en 2014 se sont basés sur les recommandations de l'EWGSOP pour proposer des définitions similaires de la sarcopénie^{35, 36}.

Ainsi, la définition la plus consensuelle actuellement est un **syndrome de diminution de la masse musculaire avec une diminution des capacités fonctionnelles, pouvant être associée à une augmentation de la masse grasseuse** (obésité sarcopénique).

2.2. Méthodes d'évaluation de la sarcopénie

2.2.1. Mesure de la masse musculaire

Différentes méthodes ont été développées pour évaluer l'**indice de masse musculaire squelettique** (Skeletal Muscle Index, SMI). Cet indice est défini par la masse musculaire corporelle totale (en kg) rapportée à la surface corporelle (en m²).

Les méthodes les plus utilisées permettant d'évaluer le SMI sont :

- la bio-impédance (ou impédancemétrie, BIA) : technique simple, rapide, reproductible et non invasive. Elle consiste à évaluer l'impédance électrique corporelle totale, permettant d'estimer le volume d'eau corporel et ainsi d'extrapoler le pourcentage de masse maigre musculaire et de masse grasse³⁷. La valeur de la masse musculaire (MM) obtenue permet d'évaluer le SMI :

$$\text{SMI (kg/m}^2\text{)} = \text{MM (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

En bio-impédance, les valeurs normales du SMI varient en moyenne selon les études de 8.87 à 10.75kg/m² chez les hommes et 6.42 à 6.75kg/m² chez les femmes.

- l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DEXA): technique reposant sur l'émission de rayons X de deux énergies différentes. L'atténuation de ces faisceaux, en traversant les différentes structures corporelles, permet d'évaluer la masse maigre (cutanée, musculaire et tendineuse) en la différenciant des structures grasses et osseuses³⁸. La valeur obtenue, appelée Appendicular Skeletal Muscle Mass (ASM), permet ensuite d'évaluer le SMI :

$$\text{SMI (kg/m}^2\text{)} = \text{ASM (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Avec la DEXA, les valeurs seuils définies sont de 7.23 à 7.26kg/m² chez les hommes et de 5.5 à 5.67kg/m² chez les femmes.

En fonction des études, une diminution significative du SMI en DEXA ou en BIA est définie par une réduction de 20% ou de 2 déviations standards³⁴.

- IRM et TDM : ces examens radiologiques sont les plus précis pour mesurer les surfaces musculaires et grasses, qu'elles soient superficielles ou profondes. Ils représentent les techniques de référence pour l'évaluation de la masse musculaire³⁴. En oncologie, ces mesures présentent l'avantage de pouvoir être facilement réalisées à posteriori sur les examens systématiquement pratiqués au diagnostic et lors du suivi du patient. Différentes méthodes sont utilisées pour évaluer la masse musculaire sur ces examens :

o *Mesure du SMI en L3* : cette méthode consiste à délimiter l'ensemble des muscles présents sur une coupe scannographique passant par la 3^{ème} vertèbre lombaire (L3). Cette technique est longue et ne peut être réalisée que par un radiologue en l'absence de matériel permettant la mesure automatique de ces données³⁹.

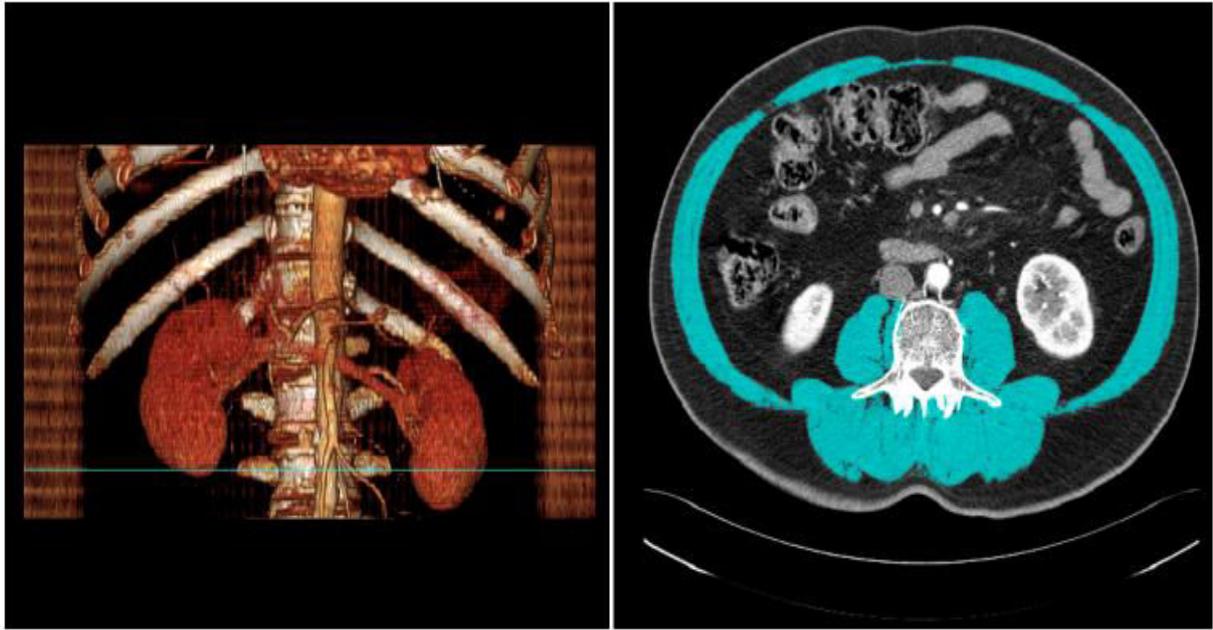


Figure 10 : Exemple de mesure du SMI en L3 (Choi et al, PloS One 2015)

○ *Mesure du Total Psoas Area (TPA)* : cette technique évalue la surface des muscles psoas sur une coupe scannographique passant par L3 lorsque les 2 pédicules rénaux sont visibles. Ainsi :

$$\text{TPA (mm}^2\text{)} = \frac{\text{AirePsoasdroit(mm}^2\text{)} + \text{AirePsoasgauche(mm}^2\text{)}}{(\text{Taille(m}^2\text{)})^2}$$

Cette technique a l'avantage d'être rapide, de pouvoir être effectuée par des médecins non spécialistes en radiologie et ne nécessite pas de matériel supplémentaire⁴⁰.

○ *Mesure du Total Psoas Volume (TPV)* : cette méthode évalue l'ensemble de la superficie des muscles psoas. Elle est réalisée en délimitant le TPA au niveau des crêtes iliaques, puis en effectuant 3 nouvelles mesures manuelles en 3 dimensions le long du muscle psoas⁴¹. Cette technique, plus longue qu'une mesure isolée du TPA, est principalement réalisée par un médecin radiologue.

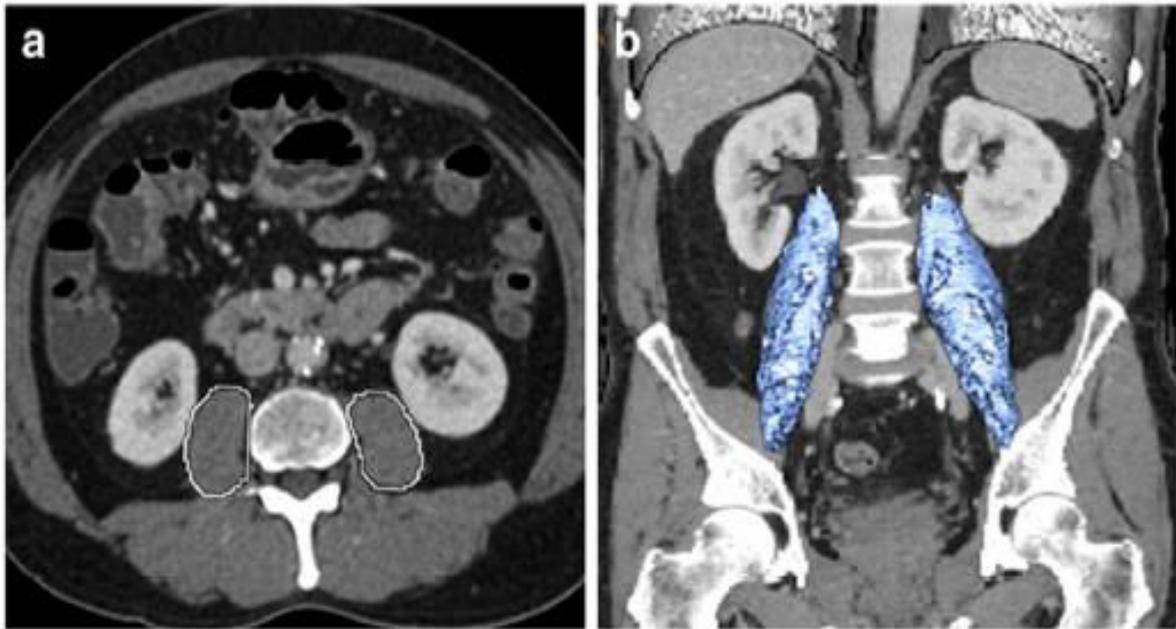


Figure 11 :Exemple de mesure du TPA (a) et du TPV (b) (Amini et al, Journal of GastrointestinalSurgery 2015)

2.2.2. Mesure de la force musculaire

Peu de méthodes sont validées pour l'évaluation de la force musculaire. La technique de référence est la mesure de la force de préhension (Handgrip Test) à l'aide d'un dynamomètre à main. Cette mesure isométrique est simple, rapide, reproductible et peu coûteuse.



Figure 12 : Exemple d'un dynamomètre à main

De nombreuses corrélations ont été démontrées entre la diminution de la force de préhension et :

- la diminution de la motricité⁴²,
- la diminution des activités quotidiennes⁴³,
- la diminution du SMI chez des patients atteints de tumeur digestive, en cours de chimiothérapie⁴⁴.

2.2.3. Mesure de la performance physique

La mesure de la performance physique se base sur des tests utilisés et validés en gériatrie tels que le test de marche de 6 minutes, le « Get up and go test » ou l'évaluation de la vitesse de marche³⁴. Cependant, ces tests manquent d'évaluation en dehors du domaine gériatrique.

2.3. Sarcopénie en oncologie

Les cancers sont la principale cause de sarcopénie secondaire⁴⁴. Tout cancer confondu, on estime que la prévalence de la sarcopénie au diagnostic varie entre 15 et 74%. La sarcopénie dans ce contexte est le plus souvent définie comme une diminution de la masse musculaire, sans tenir compte de la force musculaire ou des performances physiques.

En cancérologie digestive, de nombreuses études ont démontré une association significative entre sarcopénie et :

- majoration des complications infectieuses en post-opératoire^{40, 45-54},
- majoration de la mortalité en post-opératoire,
- augmentation de la toxicité en cours de chimiothérapie néo-adjuvante^{55, 56},

- augmentation des durées d'hospitalisation,
- diminution de la survie globale en cours de chimiothérapie palliative³⁹.

Des résultats similaires ont été obtenus en oncologie thoracique et onco-urologie^{54, 57-61}.

Les données disponibles en cancérologie cervico-faciale sont moins nombreuses. En effet, les examens radiologiques réalisés n'intègrent généralement pas de coupe abdominale. Les mesures ou évaluations du SMI ne peuvent donc pas être réalisées par des méthodes radiologiques. De plus, les patients ne bénéficient pas de DEXA ou de bio-impédancemétrie pour évaluer la sarcopénie durant leur prise en charge.

Les données disponibles dans la littérature objectivent une dénutrition chez 46 à 50% des patients^{62, 63} et une cachexie chez 15 à 31% des patients suivis pour des cancers de la tête et du cou^{64, 65}. La cachexie est associée à une diminution de la survie sans progression dans cette population⁶⁵. Cependant, les notions de dénutrition et de cachexie sont différentes de la sarcopénie et ne regroupent pas les mêmes patients. L'étude de la cachexie comme facteur pronostique semble moins intéressante. En effet, la cachexie se focalise sur une population plus restreinte, avec des pathologies plus évoluées ou agressives et possédant un pronostic intrinsèquement plus péjoratif⁶⁶.

Table 1 Diagnostic criteria for wasting disease (cachexia) in adults
Weight loss of at least 5%* in 12 months or less in the presence of underlying illness**, PLUS THREE of the following criteria:
– Decreased muscle strength (lowest tertile ^{38,39})
– Fatigue***
– Anorexia ^{27****}
– Low fat-free mass index ^{40,41,#}
– Abnormal biochemistry
a) increased inflammatory markers CRP (>5.0 mg/l), IL-6 >4.0 pg/ml ⁴²
b) Anemia (<12 g/dl)
c) Low serum albumin (<3.2 g/dl)

Figure 13 : Critères diagnostiques de la cachexie (Evans et al, Clinical Nutrition 2008)

3. PROBLEMATIQUE

La sarcopénie est donc un puissant facteur pronostique dans de nombreuses localisations tumorales mais son évaluation reste difficile en oncologie cervico-faciale.

En 2016, Swartz et al ont démontré une forte corrélation entre la superficie musculaire délimitée sur une coupe scannographique passant par L3 et celle délimitée sur une coupe passant par C3⁶⁷. Ces superficies, appelées CSA (Cross-Sectional Area), sont reliées par la formule suivante :

$$CSA \text{ en } L3 \text{ (cm}^2\text{)} = 27.304 + 1.363 * CSA \text{ en } C3 \text{ (cm}^2\text{)} - 0.671 * Age \text{ (années)}$$

$$+0.640 * poids \text{ (kg)} + 26.442 * Sexe$$

$$Sexe = 1 \text{ pour les hommes, } 2 \text{ pour les femmes}$$

Il devient alors possible d'évaluer la masse musculaire en L3, et donc la sarcopénie, à partir de coupes scannographiques passant par C3. Ces coupes sont disponibles chez l'ensemble des patients suivis pour des cancers de la tête et du cou.

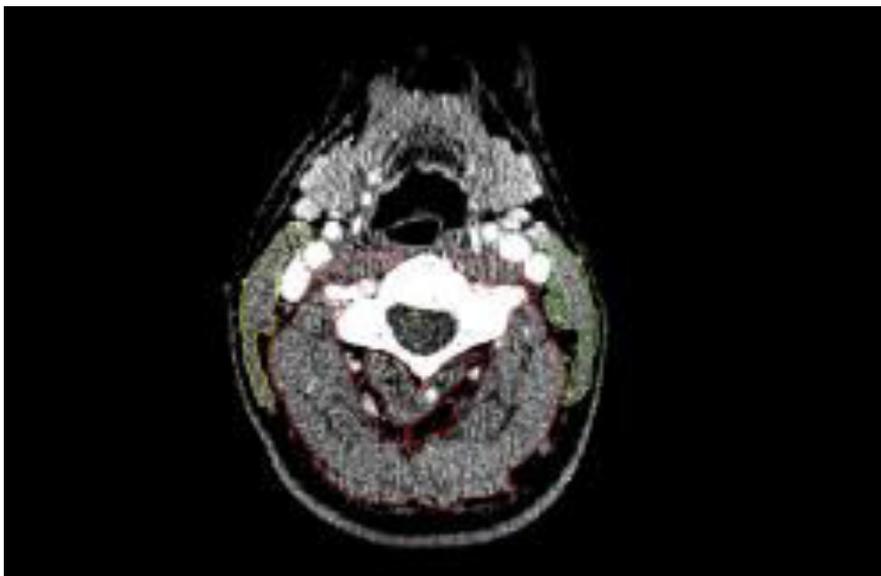


Figure 14 : Mesure du CSA en C3 (Swartz et al, Oral Oncology 2016)

Se basant sur cette nouvelle technique d'évaluation de la masse musculaire, Wendrich et al ont mis en évidence qu'une faible masse musculaire au diagnostic est associée à une plus grande toxicité chimio-induite chez les patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou et traités par radiochimiothérapie concomitante exclusive⁶³.

Notre objectif est d'**étudier la corrélation entre la masse musculaire évaluée par le CSA en C3 et la survie sans progression** chez cette même population.

4. RATIONNEL DE L'ETUDE

Une étude rétrospective, observationnelle a été réalisée chez les patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, pris en charge à l'Institut de Cancérologie de Lorraine et dans le service d'ORL - chirurgie cervico-faciale du CHRU de Nancy.

Les critères d'inclusion étaient :

- un diagnostic de carcinome épidermoïde de la tête et du cou réalisé entre janvier 2010 et décembre 2015,
- avec un stade tumoral localement avancé, non résécable (stade III et IVA-B),
- traité par radiochimiothérapie concomitante exclusive associée au Cisplatine, Carboplatine 5FU ou Cetuximab.
- Les patients de stade localisé, refusant la prise en charge chirurgicale et traités par radiochimiothérapie concomitante exclusive ont été inclus.

Les critères d'exclusion étaient :

- les autres types histologiques,
- les patients traités par chirurgie, radiothérapie exclusive ou chimiothérapie d'induction,
- les stades métastatiques à distance (stade IVC)

Mesures du CSA en C3:

La mesure du CSA a été réalisée sur des coupes scannographiques passant par la 3^{ème} vertèbre cervicale (C3). Elle consistait en la délimitation séparée des muscles paravertébraux (CSA PV) et des muscles sterno-cléido-mastoïdiens bilatéraux (CSA SCM), additionnés dans un second temps pour obtenir le CSA total (CSA total = CSA PV + CSA SCM).

Cette délimitation était réalisée sur 3 coupes différentes :

- sur le scanner pré-thérapeutique,
- sur le 1^{er} scanner de contrôle, effectué 3 mois après la fin de la radiochimiothérapie,
- et sur le dernier scanner disponible si le patient ne présentait pas de récurrence tumorale ou sur le 1^{er} scanner objectivant cette récurrence.

L'objectif principal de l'étude était double :

- étudier la **corrélation entre la sarcopénie au diagnostic**, définie comme une faible masse musculaire en C3 au diagnostic, **et la survie sans progression**,
- étudier la **corrélation entre l'évolution de la sarcopénie** (entre le scanner du diagnostic et le premier scanner de contrôle) **et la survie sans progression.**

II – ARTICLE SCIENTIFIQUE

**Sarcopenia as an independent prognostic factor of progression free survival
among patients with locally advanced Head and Neck Squamous Cell
Carcinoma**

Jean-Baptiste AISENFARB¹, Aurélien LAMBERT MD¹, Julia SALLERON², Lionnel
GEOFFROIS MD¹

¹Department of Medical Oncology, Lorraine Cancer Institute, Vandoeuvre-lès-Nancy,
France

²Biostatistics Unit, Lorraine Cancer Institute, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Corresponding author :

Jean-Baptiste AISENFARB

Service d'oncologie médicale, Institut de Cancérologie de Lorraine

6 avenue de Bourgogne, CS 30519, 54519 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

Phone : (33) 383.59.84.00; Fax: (33) 383.59.84.14.

E-mail : j.aisenfarb@nancy.unicancer.fr

<https://orcid.org/0000-0001-8033-2002>

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma, sarcopenia, prognostic, factor,
cross-section area

ABSTRACT (233 words)

Objectives: Sarcopenia or loss of skeletal muscle mass (SMM) is a poor prognostic factor of survival for a wide variety of cancers. We investigated sarcopenia as a prognostic factor for progression-free survival (PFS) in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) treated with radiochemotherapy.

Patients and method: We retrospectively included consecutive patients with locally advanced HNSCC who underwent exclusive radiochemotherapy (RCT) in our center between January 2010 and December 2015. Medical records were reviewed and SMM was assessed by the cross sectional area (CSA) of paravertebral (PV) and sternocleidomastoid (SCM) muscles at the third cervical vertebra. CSA was measured on pre-therapeutic CT-scan, first control CT-scan after RCT and on the last CT-scan available when no recurrence occurs or on the imaging that shows this recurrence.

Results: Among the 113 patients included, low SMM on pre-therapeutic scan was not prognostic of PFS. However, on the 88 patients alive and without progression at the first control CT-scan, the parameters associated with PFS in multivariate analysis were a full radiation dose (HR 0.19 [0.06-0.66], $p=0.008$), a PV CSA at diagnosis $\geq 2300\text{mm}^2$ with a PV CSA increase from diagnosis to control CT-scan (HR 2.69 [1.12-6.49], $p=0.028$) and a PV CSA $< 2300\text{mm}^2$ at diagnosis (HR 4.41 [1.72-11.29]).

Conclusion: Sarcopenia, defined by low SMM, and its evolution are potential independent prognostic factor of PFS for patients with locally advanced HNSCC treated with RCT.

INTRODUCTION

Worldwide, an estimated 887,659 new cases of head and neck cancers (HNC) are diagnosed each year¹. In 2018, HNC were responsible for 5,449 deaths in France. HNC encompasses a heterogeneous group of upper aerodigestive tract malignancies, mainly squamous cell carcinomas, which originate in the lips, oral cavity, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx, and the larynx. Smoking and alcohol are the most common etiological factors². More recently, HPV has been recognized as a growing cause of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), especially in oropharyngeal squamous cell cancer³.

HNSCC are mostly detected at an advanced stage (III or IV A/B)⁴ but 5% to 10% of patients present with metastatic disease at diagnosis (IV C)⁵. The 5-year survival rate is estimated to be between 30 and 40 % due to locoregional and/or distant disease failures and varies considerably according to anatomic site. Concomitant chemoradiotherapy proved its beneficence in unresectable or locally advanced HNSCC⁶ and chemotherapy in recurrent or metastatic diseases⁷.

Actually, the recognized progression free survival (PFS) and overall survival (OS) prognostics factors are TNM stage (including tumor and node stage), specific HNSCC site, age, alcohol consumption⁸ and HPV⁹ status. Recent study assess the possible prognostic role of MET or PIK3CA copy number gain¹⁰ and immunoexpression of others mTOR pathway proteins¹¹.

Moreover, malnutrition is frequently observed among patients with HNSCC¹². The consequences on patient survival, chemotherapy toxicities and quality of life need to be identified and treated appropriately¹³. Many tools are available for quantification¹⁴.

Cachexia evaluated by nutritional status, anthropometric data, body composition and muscle function is associated with lower OS and PFS ¹⁵.

Evaluation of sarcopenia by using CT-imaging at level of the L3 vertebra is validate, notably in pancreatic, colorectal or esophageal cancers ¹⁶⁻¹⁹. The cross-sectional area (CSA) of the skeletal muscles mass (SMM) at the level of L3 is well correlated with total-body skeletal muscle mass ²⁰. However, abdominal CT-scan is not routinely performed for patients with HNSCC. A recent study validated the use of a head and neck CT-scan to assess SMM in HNSCC patients ²¹. The authors demonstrate a strong correlation between muscle CSA at C3 and L3. Using this new assessment procedure, a decreased SMM at diagnosis is demonstrated to be a risk factor of chemotherapy dose-limiting toxicity in patients with locally advanced HNSCC²². The aim of this retrospective study is to assess sarcopenia, with using a head and neck CT-scan, like an independent prognostic factor of progression free survival among patients with locally advanced HNSCC treated with radiochemotherapy.

MATERIAL AND METHODS

Ethical considerations

All data, medical and radiological, were collected anonymously. This study has been reported to our institution's data protection center. The data collection was performed in respect of the legislative guidelines.

Patients

We, retrospectively, included patients over 18 years of age, treated in Institut de Cancérologie de Lorraine, France, for histologically documented HNSCC. Patients were recruited in Institut de Cancérologie de Lorraine and in the department of

Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery at the university hospital of Nancy. The diagnosis was carried out between January 2010 and December 2015. The tumors were locally advanced, unresectable or inoperable (stage III-IV). Patients received concomitant radiochemotherapy (RCT) with cisplatin, cetuximab or carboplatin with 5-fluorouracil (5FU). We also included patients with localized disease but refusing surgical management and receiving RCT. All patients had received an initial CT-scan or MRI of the head and neck and a whole body FDG-PET CT-scan or a chest CT-scan to exclude metastatic disease at the beginning of their treatment. A functional or radical lymph node cleaning may have been performed.

The exclusion criteria were other histological types, patients who received surgical treatment on the tumor, radiotherapy without chemotherapy, induction chemotherapy and metastatic disease. Were also excluded tumors of the nasopharynx, nasal and para-nasal cavities that are treated differently from other locations.

CSA measurements

The muscle CSA measurements were performed as described by Swartz et al²¹ on FDG-PET CT-scan or CT-scan slides of head and neck . The C3 muscle CSA measurements were manually contoured with the delimitation tools of the radiology software used in our center. Image selection was performed by scrolling the C3 vertebra through caudal to cephalal direction, the first CT-slide to completely show the entire vertebral arc was selected. All muscle delimitations were performed manually by the same researcher, excluding the trapezoid muscle (Figure 1). We didn't performed an automatic delimitation in this study.

The CSA of the paravertebral muscles (PV) and sternocleidomastoid muscles (SCM) were performed separately and then added in a second step to obtain the total CSA

at C3 (total CSA at C3 = PV CSA at C3 + both SCM CSA at C3). In patients with radical lymph node cleaning or with tumor infiltration of one SCM, the total CSA at C3 was obtained by the rule: total CSA at C3 = PV CSA + one SCM CSA (remaining or not infiltrated) x2.

CSA measurements were performed on the slides of three CT-scans for each patient: on the slides of pre-therapeutic CT-scan, on the first control CT-scan after the end of RCT and on the last CT-scan available when no recurrence occurs or on the imaging that shows this recurrence (Figure 2). In patients with continuation disease on the first control scanner, only two measurements were performed, on the pre-therapeutic CT-scan and on the first CT-scan after the end of the treatment. Similarly, in patients who died before the first control CT-scan, only one measurement was performed, at diagnosis.

Treatment protocol

All patients were treated with exclusive RCT. Radiotherapy was planning to deliver 69.96Gy in 33 fractions or 70Gy in 35 fractions, 5 fractions a week. The radiation delivery was intensity modulated radiation therapy (IMRT). If no contraindication, chemotherapy was Cisplatin 100mg/m² at day 1, 22 and 43 of treatment. In case of initial contraindication or complication during treatment that failed to continue Cisplatin, chemotherapy was Carboplatin 5FU with Carboplatin 70mg/m² and 5FU 600mg/m² every day for 4 successive days, delivered at day 1, 22 and 43 of radiotherapy. Cisplatin could also be substituted by weekly Cetuximab, 400mg/m² for the loading dose at first administration then 250mg/m², starting one week before the start of radiotherapy and continuing until the end of the radiotherapy, for a total of eight doses, including the loading dose.

Nutritional management

All patients received nutritional monitoring. This management began at the first medical visit to our center. Patients received enteral nutrition by percutaneous gastrostomy, by nasogastric tube or simply received oral food supplements. A reassessment was performed during hospitalizations or consultations by a pluridisciplinary team, including medical doctors and dieticians. Reports on the progress of enteral nutrition in patients' homes were produced by health care provider.

Statistical analysis

Quantitative parameters were described as frequency and percentage, qualitative parameters as mean and standard deviation or median and interquartile range according to the distribution. Normality assumption was assessed by the Shapiro-Wilks test.

PFS was defined as the time-lapse from diagnosis to progression or death, whichever occurs first. PFS was described with the Kaplan Meier method. Prognostic factors of PFS were investigated by univariate and multivariate Cox proportional hazard models. Parameters with a p-value less 0.1 were included in the multivariate analysis with backward selection. Stability of the final model was investigated by the Bootstrap resampling method.

In a second time, PFS was defined as the time-lapse from first control CT-scan after the end of concomitant radiochemotherapy to progression or death within the subgroup of patients without progression at the end of treatment. The previously described analysis was performed on this endpoint.

Comparison of PV CSA at first control CT-scan according to the reduction of chemotherapy doses was performed with a covariance analysis in order to adjust on pre-therapeutic values.

Statistical analyses were performed by SAS software, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The level of significance was set at 0.05.

RESULTS

Patient characteristics

We included 113 patients from January 2010 to December 2015. Initial characteristics are reported in Table 1.

In the whole population, median follow up time was 33 months (interquartile range from 18 to 50). Progression free survival (PFS) was 65.2%, 95% CI [55.6%; 73.2%] at 12 months and 56.2% [46.5%; 64.8%] at 24 months. The median PFS was 35 months [16; 57]. Overall survival was 90.0% [82.7%; 94.3%] at 12 months and 72.2% [62.7%; 79.7%] at 24 months. The median OS was 56 months [42; 85] (Figure 3).

PFS since the pre-therapeutic CT-scan

.At the same time of the first CT-scan, the mean weight was 65.0kg (+/-13.9) and mean BMI was 22.2kg/m² (+/-4.0).

Mean PV CSA, mean SCM CSA and mean total CSA were respectively 2756.2mm² (SD=622.2), 554.2mm² (SD=173.0) and 3310.5mm² (SD=754.0)(Table 1).

From the 113 patients, univariate analyses were performed on the clinical, tumor and treatment characteristics to predict PFS (Table 2). In univariate analyses, the total

CSA at C3 on the pre-therapeutic scan was not prognostic of PFS. In multivariate, two factors were significantly associated with PFS: a full radiation dose (HR=0.16 [0.08-0.31], $p<0.001$) and lymphadenectomy (HR=0.44 [0.21-0.93], $p=0.031$). At diagnosis, CSA at C3 measurements did not predict PFS.

PFS since the first control CT-scan

At time of the first control CT-scan after the end of concomitant radiochemotherapy, 88 patients were alive without progression: 6 patients died before first evaluation, 19 patients presented with progressive disease at first evaluation, 12 patients over these 19 subsequently died due to progression disease. The characteristics of the 88 patients are described in Table 3. The first control CT-scan was performed 2.5 months after the end of treatment (interquartile range from 2.1 to 2.8 months). The weight significantly decreased from diagnosis to first control CT-scan (-5.8% +/-7.2, $p<0.001$) whereas PV and total CSA significantly rose (respectively, 5.8% +/-13.3, $p=0.001$ and 5.3% +/-12.8, $p=0.003$). The evolution of SCM was not statistically significant (3.4%+/-17.5, $p=0.583$).

Median follow up time since the first control CT-scan was 31 months (interquartile range from 17 to 49). PFS at 12 and 24 months were respectively 72.9%, 95% CI [62.1%-81.1%] and 62.5% [51.1%-72.0%]. Median PFS after the first control CT-scan was 47 months [26-80]. OS was 88.2% [79.2%-93.4%] at 12 months and 72.9% [61.8%-81.3%] at 24 months with a median OS of 76 months [49 - not achieved].

Prognostic factor for PFS since the first control CT-scan are presented in Table 4. In univariate analyses, a low muscle mass at diagnosis (PV CSA $<2300\text{mm}^2$, SCM CSA $<500\text{mm}^2$ or total CSA $<2800\text{mm}^2$) was a significant risk factor of progression or death. Similarly, an increase of the PV CSA and total CSA from diagnosis to control

CT-scan were associated with lower PFS. The values of total CSA at control CT-scan were not prognostic of PFS. In multivariate analysis, the parameters that best predicted PFS were a full radiation dose (HR 0.19 [0.06-0.66], p=0.008) and a PV CSA <2300mm² at diagnosis (HR 4.41 [1.72-11.29]) or a PV CSA at diagnosis ≥2300mm² with a PV CSA increase from diagnosis to control CT-scan (HR 2.69 [1.12-6.49]) (Figure 4).

After adjustment on pre-therapeutic values, increase PV CSA at first control CT-scan was significantly higher for patients with a decrease in chemotherapy doses of more than 30%: 3012+/-610 versus 2715+/-536, p=0.022. No statistically difference on PV CSA was assessed according to mean radiation dose or localization nor duration of treatment.

DISCUSSION

In many cancers, sarcopenia is associated with poor oncological outcomes²³. We lack data on this issue in HNSCC. In this study, we did not observe a relationship between low SMM at diagnosis and PFS in all patients with locally advanced HNSCC treated with exclusive radiochemotherapy. However, among those who had a tumor response after RCT, a low SMM at diagnosis and/or an increase of the SMM from diagnosis to control CT-scan (for PV and total CSA only) was associated with lower PFS. Likewise, a low PV CSA at diagnosis was the best predictor of decreased PFS in this sub-population. To our knowledge, this study is the first to demonstrate a relationship between the assessment and evolution of SMM by the CSA at C3 and a decrease in PFS.

In patients with HNSCC, only one study had previously shown a relationship between SMM and survival²⁴. The evaluation of muscle mass was performed with CSA at L3, obtained using abdominal CT-scans or PET-FDG CT-scans. Low SMM at L3 before radiotherapy was associated with a decrease in overall survival (HR=1.92 [1.19-3.11], p= 0.007) and disease specific survival (HR=1.87 [1.03-3.36], p=0.03). Similarly, a muscle mass depletion after radiotherapy was correlated with lower overall survival (HR=2.03 [1.02-4.24], p=0.04). However, in practice, all patients with locally advanced HNSCC do not receive PET CT-scans at diagnosis, and certainly not after the end of radiotherapy. Similarly, almost no patients receive abdominal CT-scan. The main advantage of the CSA at C3 muscle mass assessment is its possible application at diagnosis for all patients with HNSCC.

Using the CSA at C3 in patients with locally advanced HNSCC and treated by primary RCT, Wendrich et al demonstrated that patients with low SMM experienced more chemotherapy dose-limiting toxicity and received a higher dose of chemotherapy/kg lean body mass²². A low SMM was not a predictor of overall survival in their study. However, SMM was only evaluated at diagnosis, its value after the end of RCT and its evolution were not investigated.

In our study, we focused on patients with locally advanced HNSCC who had not received surgical treatment but only exclusive RCT. Surgical treatment would change the value of the total CSA by changing the value of the SCM CSA. However, Swartz and al had still found a correlation between PV CSA at C3 and CSA at L3 ($r=0.778$ [0.657-0.899], $p<0.001$) but which were less significant than with total CSA at C3 ($r=0.891$ [0.803-0.980], $p<0.001$). In addition, in patients without progression after RCT, we have shown that PV CSA alone at diagnosis was predictive of PFS. At least, the PV muscles are not modified during HNSCC surgeries. Thus, there is an

interest in testing PV CSA in localized HNSCC, before and after surgical management, as a predictive factor of PFS and OS in future studies.

In patients without tumor progression after RCT, a low muscle mass at diagnosis seems to be an independent prognostic factor of PFS. These results were expected and are consistent with those described for other cancers^{18, 25-30}. As well, an increasing muscle mass from diagnosis to control CT-scan was also associated with a lower PFS. In addition, this increasing muscle mass was more frequent in patients who had a significant decrease in chemotherapy doses for toxicity and occurred concomitantly with a significant decrease in weight. A possible explanation is that the increase in muscle mass is due to a local inflammatory effect of radiotherapy, causing muscle edema. The severity of edema of the cervical muscles due to radiotherapy would be associated with an increase in the chemotherapy toxicity and a decrease in PFS. Before this study, we had no data on the evolution of cervical muscle masses and its link to oncological outcomes after primary RCT.

Therefore, we proposed these results as a potential new prognostic factor for patients without tumor progression at first evaluation after RCT. One of the next questions to consider is the practical utility of this prognostic factor. Is there a need for more frequent clinical and radiological reassessment in these patients, who have lower PFS, to detect recurrence earlier? This possibility should be investigated in a future study.

Sarcopenia, as described by EWGSOP in 2010 and then by IWGS in 2011 and AWGS in 2014, combines low muscle mass, low muscle strength and/or low physical performance. In this study, as in many others, we reduce sarcopenia to a simple decrease in SMM. However, simple tools have been validated for measuring muscle

strength, such as the handgrip test³¹. Recently, a correlation between low handgrip strength and low SMM was demonstrated in patients with digestive cancers undergoing chemotherapy³². Thus, it would be interesting to evaluate a composite score, combining C3 muscle mass and handgrip strength measurements, as a prognostic factor for overall and progression-free survival in a prospective study in patients with head and neck cancer.

CONCLUSION

We demonstrated that sarcopenia and its evolution, determined by the CSA at C3, were potential independent prognostic factors of progression-free survival in patients with locally advanced HNSCC treated with RCT. Their prognostic impact on overall survival, their oncological outcomes in localized stages and their utility in practice remain to be assessed.

Table 1: Baseline and demographic characteristics for the 113 patients at diagnosis

Clinical and tumor characteristics at diagnosis	Age (years)	59 +/- 6.5
	<60	60 (53.1%)
	Sex (Male)	93 (82.3%)
	Smoking	111 (99.1%)
	Pack-year	45.4 +/- 16.8
	Alcohol abuse	81 (71.7%)
	ECOG [†] performance status	
	0-1	99 (90%)
	2	11 (10%)
	Second cancer	33 (29.20%)
Treatment	Primary tumor localization [§]	
	Oropharyngeal	75(66.4%)
	Hypopharyngeal	27(23.9%)
	Larynx or oral cavity	17(15.0%)
Nutritional and muscle assessment at diagnosis	Clinical TNM staging [#]	
	Stage II et III	18 (16.1%)
	Stage IV	94 (83.9%)
Treatment	Lymphadenectomy	19 (16.8%)
	Chemotherapy regimens	
	Cisplatin	96 (85.0%)
	Carboplatin + 5FU	11 (9.7%)
	Cetuximab	6 (5.3%)
	Chemotherapy adaptation	
	Decrease in chemotherapy doses (> 30%)	40 (35.4%)
Change of chemotherapy	6 (5.3%)	
Nutritional and muscle assessment at diagnosis	Radiation dose (Gy)	68.8 +/- 5.3
	< Full dose	13 (11.5%)
	Duration of treatment (days)	50 +/- 7
Nutritional and muscle assessment at diagnosis	Artificial nutrition	104 (92.0%)
	Weight (kg)	65.0 +/- 13.9
	BMI (kg/m ²)	22.2 +/- 4.0
	<18.5	25 (22.1%)
	CSA at C3 on pre-treatment CT-scan (mm ²)	
PV	2756 +/- 622	
SCM	554 +/- 173	
Total	3310 +/- 754	

[†]Eastern Cooperative Oncology Group

[§] Not exclusive

[#] According by the American Joint Committee of Cancer

Results expressed as frequency and percentage or mean+/- standard deviation

Table 2: Univariate and multivariate analysis of progression free survival accord to the characteristics for the 113 patients at diagnosis

	Univariate analyses		Multivariate analysis	
	HR and 95% CI	p-value	HR and 95% CI	p-value
Characteristics at diagnosis				
Age (years) ≥60	1.80 [1.11-2.93]	0.017		
Sex (Female)	1.20 [0.65-2.20]	0.561		
Alcohol abuse	0.91 [0.46-1.80]	0.784		
ECOG [†] performance status				
0-1	1			
2	0.85 [0.34-2.12]	0.729		
Primary tumor localization				
Oropharyngeal	0.83[0.50;1.36]	0.451		
Hypopharyngeal	0.92[0.52;1.61]	0.762		
Others	1.30[0.70;5.45]	0.403		
Clinical TNM staging [#]				
Stage II-III	1			
Stage IV	1.41 [0.70-2.86]	0.337		
Treatment				
Lymphadenectomy	0.51 [0.24-1.06]	0.071	0.44[0.21-0.93]	0.031
Chemotherapy regimens				
Cisplatin	1			
Carboplatin + 5FU	0.94 [0.40-2.18]	0.886		
Cetuximab	1.18 [0.37-3.79]	0.779		
Chemotherapy adaptation				
Decrease in chemotherapy doses (> 30%)	1.18[0.72;1.94]	0.516		
Change of chemotherapy	0.96 [0.30;3.07]	0.947		
Full radiation dose (Gy)	0.18 [0.09-0.34]	<0.001	0.16 [0.08-0.31]	<0.001
Artificial Nutrition	1.07[0.43-2.67]	0.886		
Nutritional and muscle assessment				
Weight (kg)	0.99 [0.98-1.02]	0.948		
BMI (kg/m ²) ≥18.5	0.90 [0.50-1.60]	0.712		
CSA at C3 on pre-treatment CT-scan (cm ²)				
PV	0.99 [0.96-1.04]	0.903		
SCM	0.95 [0.82-1.09]	0.478		
Total	0.99 [0.96-1.09]	0.783		

[†]Eastern Cooperative Oncology Group

[#] According by the American Joint Committee of Cancer

Table 3: Baseline and demographic characteristics of the 88 patients alive without tumor progression after radiochemotherapy on the first control CT-scan

Clinical and tumor characteristics	Age <60	52 (59.1%)
	Sex (Female)	15 (17.0%)
	Smoking	86 (98.8%)
	Alcohol abuse	61 (82.4%)
	ECOG [†] performance status= 2	8 (9.3%)
	Primary tumor localization [§]	
	Oropharyngeal	59 (67.0%)
Hypopharyngeal	23 (26.1%)	
Others	11 (12.5%)	
Stage IV [#]	72 (82.8%)	
Treatment	Lymphadenectomy	17 (19.3%)
	Chemotherapy regimens	
	Cisplatin	76 (86.4%)
	Carboplatin + 5FU	8 (9.1%)
	Cetuximab	4 (4.4%)
	Chemotherapy adaptation	
	Decrease in chemotherapy dose > 30%	30 (34.1%)
	Change of chemotherapy	4 (4.5%)
Radiation dose (Gy)	69.8 +/- 1.1	
< Full dose	4 (4.6%)	
Duration of treatment (days)	50 +/- 4	
Artificial nutrition	80 (90.9%)	
Nutritional and muscle assessment	Weight (kg)	
	At diagnosis	64.7 +/-13.2
	At first control CT-scan	60.5 +/-11.9
	Variation since diagnosis	-5.8% +/-7.2
	Decrease since diagnosis ≥ 2%	27 (31.0%)
	PV CSA (mm ²)	
	At diagnosis	2728 +/-564
	< 2300 at diagnosis	19 (21.8%)
	At first control CT-scan	2822 +/-543
	Variation since diagnosis	5.8% +/-13.3
	Increase since diagnosis	55 (67.9%)
	SCM CSA (mm ²)	
	At diagnosis	546 +/-164
	< 500 at diagnosis	34 (38.6%)
At first control CT-scan	548 +/-155	
Variation since diagnosis	3.4% +/-17.5	
Increase since diagnosis	45 (53.6%)	
Total CSA (mm ²)		
At diagnosis	3274 +/-679	
< 2800 at diagnosis	20 (23.0%)	
At first control CT-scan	3372 +/-643	
Variation since diagnosis	5.3% +/-12.8	
Increase since diagnosis	52 (64.2%)	

[†]Eastern Cooperative Oncology Group

[§] Not exclusive

[#] According by the American Joint Committee of Cancer

Results expressed as frequency and percentage or mean +/- standard deviation

Table 4: Univariate and multivariate analysis of progression free survival according to the characteristics of the 88 patients alive without tumor progression after radiochemotherapy on the first control CT-scan

	Univariate analyses	
	HR [¶] and 95% CI	p-value
Characteristics at diagnosis		
Age (years) ≥60	1.80 [1.11-2.93]	0.017
Sex (Female)	1.20 [0.65-2.20]	0.561
Alcohol abuse	0.91 [0.46-1.80]	0.784
ECOG [†] performance status		
0-1	1	
2	0.85 [0.34-2.12]	0.729
Primary tumor localization		
Oropharyngeal	0.83 [0.50;1.36]	0.451
Hypopharyngeal	0.92 [0.52;1.61]	0.762
Others	1.30 [0.70;5.45]	0.403
Clinical TNM staging [#]		
Stage II-III	1	
Stage IV	1.41 [0.70-2.86]	0.337
Treatment		
Lymphadenectomy	0.51 [0.24-1.06]	0.071
Chemotherapy regimens		
Cisplatin	1	
Carboplatin + 5FU	0.94 [0.40-2.18]	0.886
Cetuximab	1.18 [0.37-3.79]	0.779
Decrease in chemotherapy doses (> 30%)	1.18 [0.72;1.94]	0.516
Full radiation dose (Gy)	0.18 [0.09-0.34]	<0.001
Artificial nutrition	1.07 [0.43-2.67]	0.886
Nutritional and muscle assessment		
Weight (kg)		
At diagnosis ^Δ	0.99 [0.97-1.02]	0.531
At first control CT-scan ^Δ	1.00 [0.97-1.03]	0.983
> 2% of decrease since diagnosis	1.85 [0.99-3.49]	0.055
PV CSA (mm ²)		
At diagnosis < 2300	2.15 [1.11-4.17]	0.023
At first control CT-scan ^Δ	1.01 [0.95-1.07]	0.667
Increase since diagnosis	2.36 [1.10-5.07]	0.027
SCM CSA (mm ²)		
At diagnosis < 500	2.32 [1.26-4.29]	0.007
At first control CT- scan ^Δ	0.86 [0.69-1.08]	0.203
Increase since diagnosis	1.67 [0.88-3.61]	0.118
Total CSA (mm ²)		
At diagnosis <2800	2.41 [1.25-4.59]	0.008
At first control CT-scan ^Δ	1.00 [0.95-1.05]	0.969
Increase since diagnosis	2.06 [1.00-4.21]	0.048

[†]Eastern Cooperative Oncology Group

[#] According by the American Joint Committee of Cancer

^Δ Increase of 1 cm² was modelled

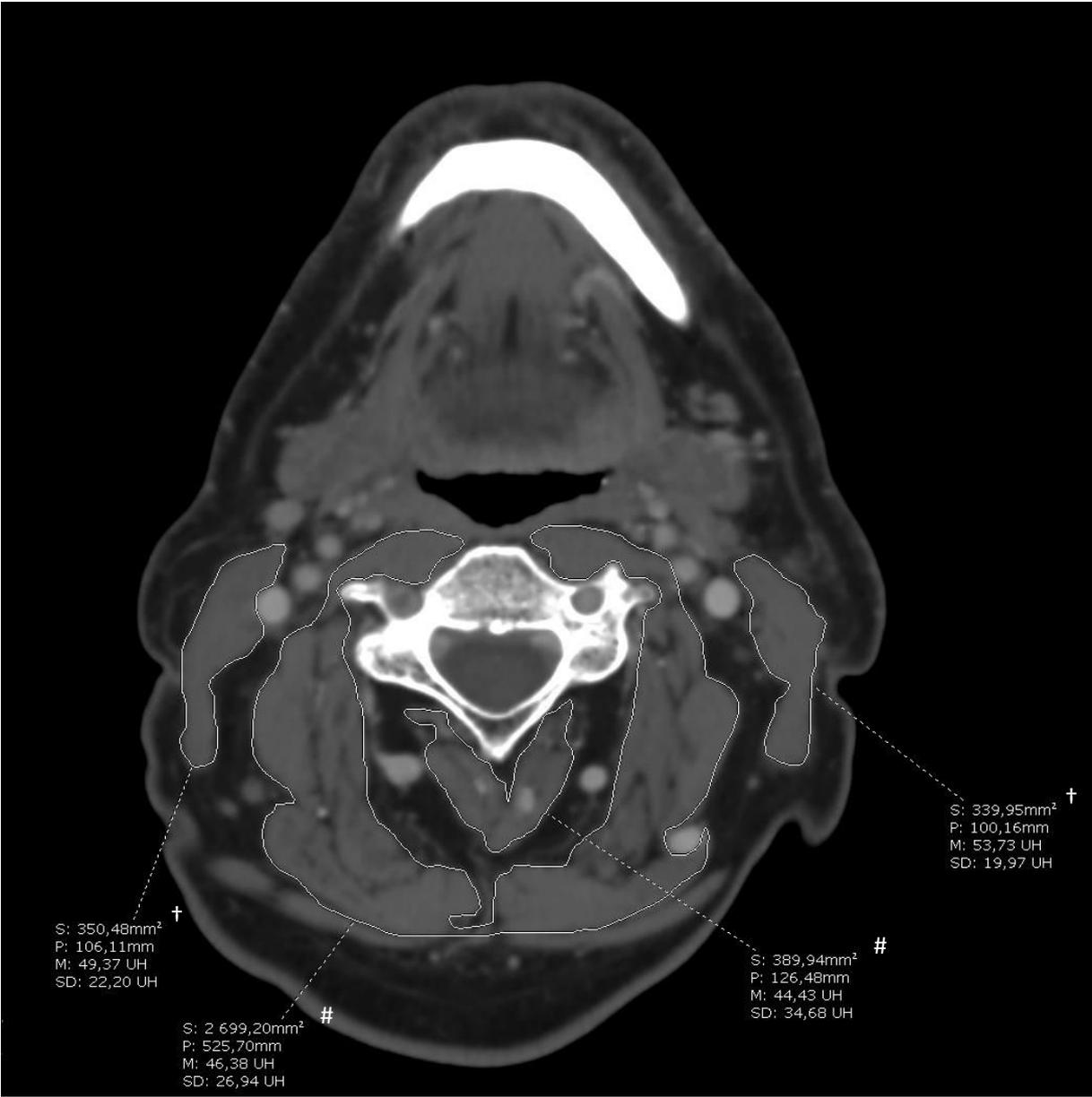
[¶] Hazard ratio

	Multivariate analyses	
	HR [¶] and 95% CI	p-value
Full radiation dose (Gy)	0.19 [0.06-0.66]	0.008
PV _{diag} [‡] > 2300 without any PV Increase at first control CT-scan (n=23)	1	
PV _{diag} [‡] > 2300 with a PV Increase at first control CT-scan (n=39)	2.69 [1.12-6.49]	0.028
PV _{diag} [‡] < 2300 (n=19)	4.41 [1.72-11.29]	0.002

[‡] PV CSA at diagnosis (mm²)

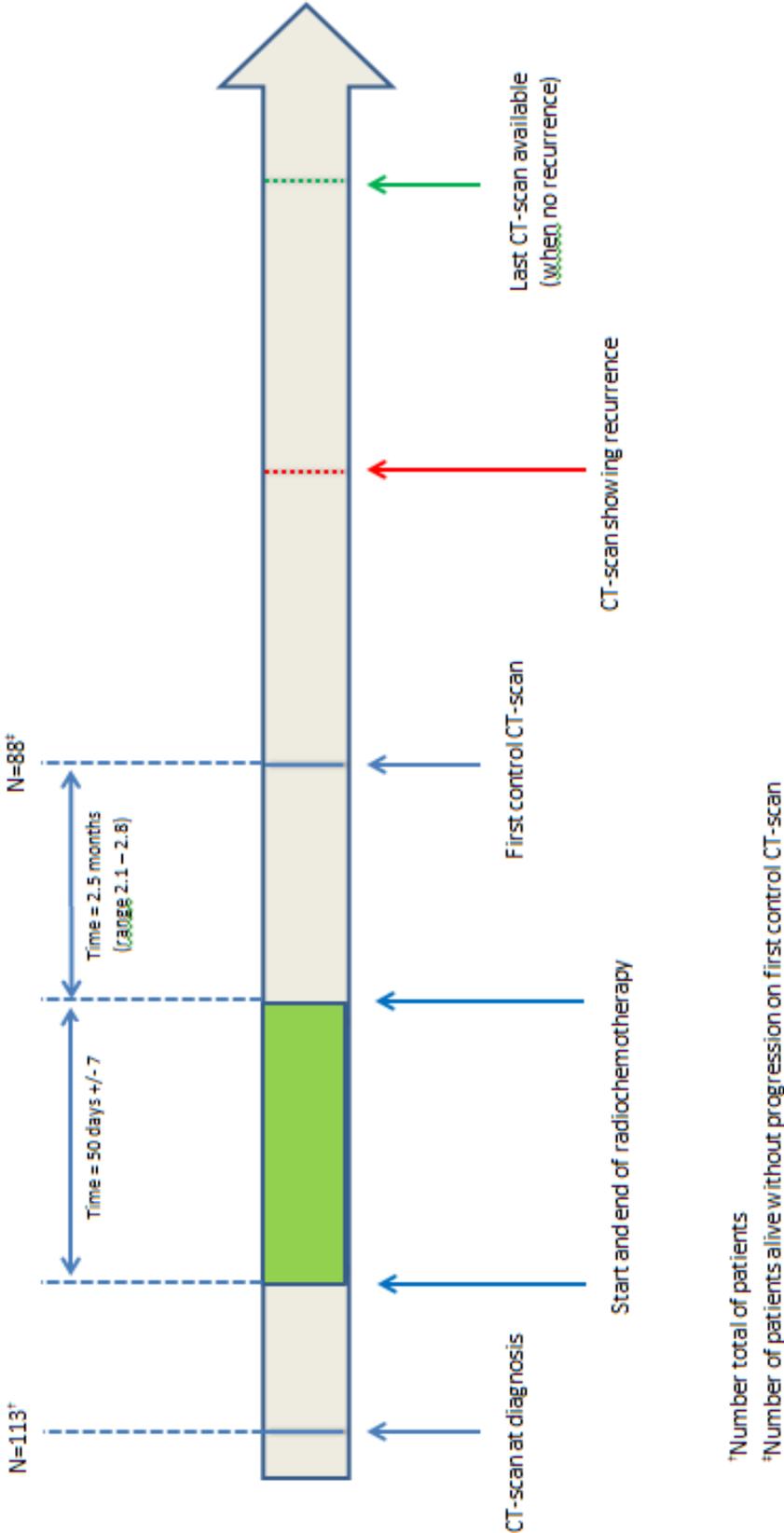
[¶] Hazard ratio

Figure 1: Example of CSA measurement on head and neck CT-slide



+ SCM CSA
PV CSA

Figure 2: Description of the management and realization of the head and neck CT-scan.



*Number total of patients

†Number of patients alive without progression on first control CT-scan

Figure 3: Kaplan Meier graph of the overall survival and progression free survival in the all population.

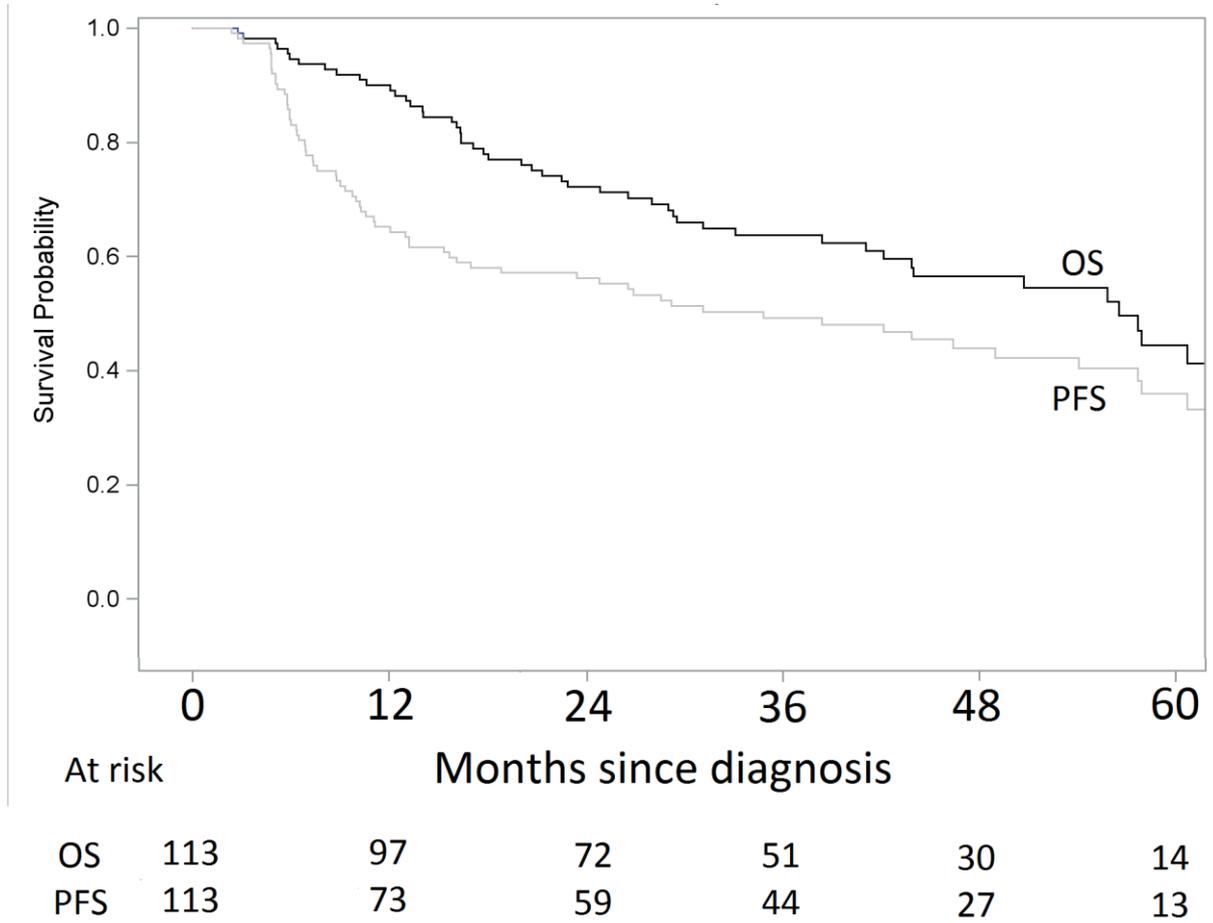
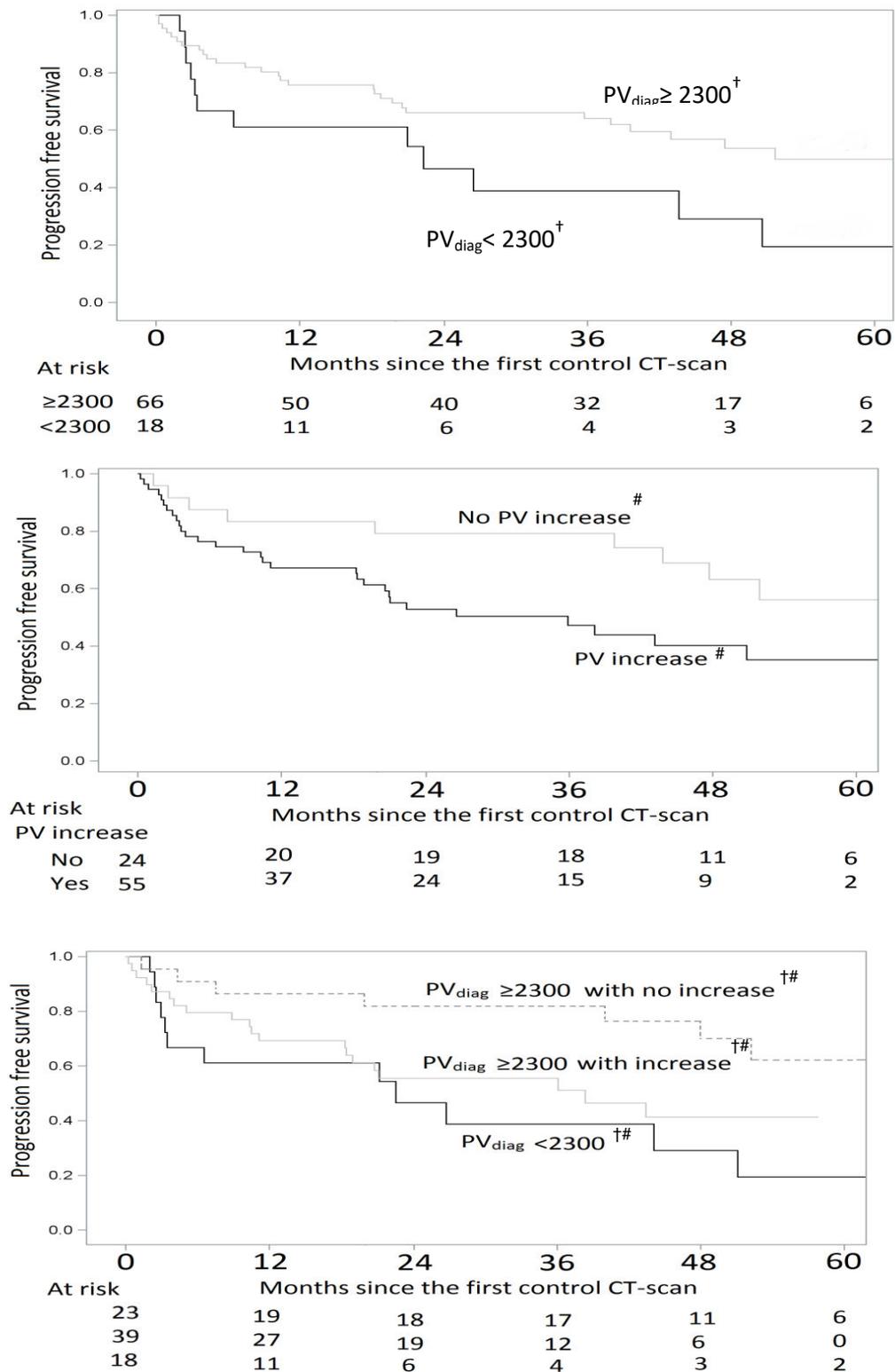


Figure 4: Prognostic factors of progression free survival for the 88 patients alive without tumor progression after radiochemotherapy on the first control CT-scan



[†]PV CSA at diagnosis (mm²)

[#]Increase between CT-scan at diagnosis and first control CT-scan after the end of RCT

REFERENCES:

1. Cancer today [Internet][cited 2019 Sep 15] Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Marur S, Forastiere AA: Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 83:489–501, 2008
3. Marur S, D'Souza G, Westra WH, et al: HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 11:781–789, 2010
4. Cancer Survival Among Adults - US SEER Program, 1988-2001 - SEER Publications [Internet][cited 2017 Aug 1] Available from: <https://seer.cancer.gov/archive/publications/survival/>
5. Murphy BA: Topoisomerases in the treatment of metastatic or recurrent squamous carcinoma of the head and neck. *Expert Opin Pharmacother* 6:85–92, 2005
6. Gyawali B, Shimokata T, Honda K, et al: Chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 44:10–16, 2016
7. Marur S, Forastiere AA: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc* 91:386–396, 2016
8. Leoncini E, Vukovic V, Cadoni G, et al: Clinical features and prognostic factors in patients with head and neck cancer: Results from a multicentric study. *Cancer Epidemiol* 39:367–374, 2015
9. Wang MB, Liu IY, Gornbein JA, et al: HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma: A Systematic Review of Treatment and Prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 153:758–769, 2015

- 10.** Brauswetter D, Dános K, Gurbi B, et al: Copy number gain of PIK3CA and MET is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 468:579–587, 2016
- 11.** Marques AEM, Elias ST, Porporatti AL, et al: mTOR pathway protein immunoexpression as a prognostic factor for survival in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med* 45:319–328, 2016
- 12.** Pressoir M, Desné S, Berchery D, et al: Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer* 102:966–971, 2010
- 13.** Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, et al: Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 15:2920–2926, 2009
- 14.** Khan S, Alibay TA, Merad M, et al: [Detection and evaluation of malnutrition in oncology: What tools, what type of cancer and for what purposes?]. *Bull Cancer* 103:776–785, 2016
- 15.** Orell-Kotikangas H, Österlund P, Mäkitie O, et al: Cachexia at diagnosis is associated with poor survival in head and neck cancer patients. *Acta Oto-Laryngologica* 137:778–785, 2017
- 16.** Park SY, Yoon J-K, Lee SJ, et al: Prognostic value of preoperative total psoas muscle area on long-term outcome in surgically treated oesophageal cancer patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 24:13–19, 2017

17. Nishigori T, Okabe H, Tanaka E, et al: Sarcopenia as a predictor of pulmonary complications after esophagectomy for thoracic esophageal cancer. *Journal of Surgical Oncology* 113:678–684, 2016
18. Harada K, Ida S, Baba Y, et al: Prognostic and clinical impact of sarcopenia in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 29:627–633, 2016
19. van Vugt JLA, Braam HJ, van Oudheusden TR, et al: Skeletal Muscle Depletion is Associated with Severe Postoperative Complications in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 22:3625–3631, 2015
20. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, et al: Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* 97:2333–2338, 2004
21. Swartz JE, Pothen AJ, Wegner I, et al: Feasibility of using head and neck CT imaging to assess skeletal muscle mass in head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 62:28–33, 2016
22. Wendrich AW, Swartz JE, Bril SI, et al: Low skeletal muscle mass is a predictive factor for chemotherapy dose-limiting toxicity in patients with locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* 71:26–33, 2017
23. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, et al: Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer* 57:58–67, 2016
24. Grossberg AJ, Chamchod S, Fuller CD, et al: Association of Body Composition With Survival and Locoregional Control of Radiotherapy-Treated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncol* 2:782–789, 2016

25. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, et al: Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 16:1478–1486, 2012
26. Harimoto N, Shirabe K, Yamashita Y-I, et al: Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 100:1523–1530, 2013
27. Choi Y, Oh D-Y, Kim T-Y, et al: Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. *PLoS ONE* 10:e0139749, 2015
28. Kim EY, Kim YS, Park I, et al: Prognostic Significance of CT-Determined Sarcopenia in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 10:1795–1799, 2015
29. Sjøblom B, Grønberg BH, Wentzel-Larsen T, et al: Skeletal muscle radiodensity is prognostic for survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Nutr* 35:1386–1393, 2016
30. Taguchi S, Akamatsu N, Nakagawa T, et al: Sarcopenia Evaluated Using the Skeletal Muscle Index Is a Significant Prognostic Factor for Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 14:237–243, 2016
31. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, et al: Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 95:1851–1860, 2003
32. Moreau J, Ordan M-A, Barbe C, et al: Correlation between muscle mass and handgrip strength in digestive cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer Med* 8:3677–3684, 2019

III - DISCUSSION

1. REPRISE DES PRINCIPAUX RESULTATS DE L'ETUDE

Cette étude rétrospective avait pour objectif principal **d'évaluer la corrélation entre la sarcopénie ; ainsi que son évolution dans le temps ; et la survie sans progression (SSP)** des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, bénéficiant d'une radiochimiothérapie concomitante exclusive. La sarcopénie était définie par une faible masse musculaire évaluée par le CSA en C3.

Dans l'ensemble de la population étudiée, nous n'avons **pas établi de corrélation significative entre SSP et mesure du CSA en C3.**

Une analyse en sous-groupe a été réalisée en se focalisant secondairement sur les **patients toujours en vie et ne présentant pas de progression tumorale au moment du premier scanner d'évaluation.** Dans cette population, nous avons démontré :

- qu'une **faible masse musculaire au diagnostic** (CSA PV<2300mm², CSA SCM<500mm² ou CSA total<2800mm²) **était significativement associée à une diminution de la SSP.**

- qu'une **augmentation de la masse musculaire entre le diagnostic et le 1^{er} scanner de contrôle** (augmentation du CSA PV et total uniquement) **était significativement associée à une diminution de la SSP.**

- que **le meilleur facteur corrélé à une diminution de la SSP en analyse multivariée était un CSA PV au diagnostic<2300mm²** (HR=4.41 [1.72-11.29], p=0.002).

Dans cette sous-population, le fait qu'une faible masse musculaire au diagnostic soit associée à une diminution de la SSP était un résultat attendu. Concernant la relation

entre majoration de la masse musculaire constatée sur le 1^{er} scanner de contrôle et diminution de la SSP, notre principale hypothèse est que cette majoration de la masse musculaire est secondaire à une inflammation locale due à la radiothérapie, entraînant un œdème musculaire. Cette hypothèse est confortée par le fait que cette augmentation de la masse musculaire était plus fréquente chez les patients ayant une diminution de la dose de chimiothérapie reçue pour cause de toxicité chimio-induite. Ainsi, il pourrait exister une relation entre toxicité induite par le traitement et diminution de la SSP. Cependant, cette éventualité n'a pas été étudiée dans notre cohorte.

2. COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE

A notre connaissance, une seule étude avait permis de démontrer un lien entre la survie et la faible masse musculaire chez les patients présentant un cancer de la tête et du cou⁶⁸. Dans cette étude menée par Grossberg et al, une faible masse musculaire était définie par un SMI en L3 inférieur à 52.4cm²/m² chez les hommes et inférieur à 38.5cm²/m² chez les femmes. Cette mesure était effectuée chez des patients qui avaient bénéficié d'un TEP-scanner ou de coupes abdominales scannographiques. Une diminution de la masse musculaire au diagnostic était associée à une diminution de la survie globale (HR=1.92 [1.19-3.11] ; p=0.007) et à une diminution de la survie sans progression (HR=1.87 [1.03-3.36] ; p=0.03). De plus, une diminution de la masse musculaire après la fin de la radiothérapie était associée à une diminution de la survie globale (HR=2.03 [1.02-4.24] ; p=0.04) et à une augmentation du risque de récurrence locorégionale (HR=3.00 [1.18-7.60] ; p=0.02). Cependant, le principal inconvénient de cette étude est la méthode

d'évaluation de la masse musculaire, qui n'est pas applicable à la majorité de nos patients. En effet, nos patients ne bénéficient pas systématiquement de TEP-scanner et rarement de coupes scannographiques abdominales.

Wendrich et al ont utilisé la mesure du CSA en C3 pour étudier la corrélation entre diminution de la masse musculaire, survie globale et toxicité chimio-induite, chez des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, localement avancé et bénéficiant d'une radiochimiothérapie concomitante exclusive⁶³. Leur population était similaire à la nôtre mais la mesure du CSA en C3 n'était réalisée qu'au diagnostic. Cette mesure permettait ensuite d'évaluer le SMI en L3, selon la formule décrite par Swartz et al⁶⁷. Une faible masse musculaire était définie par un SMI en L3 inférieur à $43.2\text{cm}^2/\text{m}^2$, quel que soit le sexe. Dans cette étude, il n'a pas été mis en évidence de relation significative entre une faible masse musculaire au diagnostic et une diminution de la survie globale. Cependant, cette faible masse musculaire au diagnostic était associée à une augmentation du risque de toxicité imposant une diminution de dose de la chimiothérapie ou son arrêt (OR=0.93 [0.88-0.98] ; p=0.005).

Aucune autre étude n'a utilisé la mesure du CSA en C3 pour prédire la survie globale ou la survie sans progression.

3. PERSPECTIVES

Notre étude et celle de Wendrich et al.se focalisent sur la même population, à savoir les carcinomes épidermoïdes localement avancés et traités par radiochimiothérapie concomitante exclusive.

Une étude similaire chez les patients bénéficiant d'autres stratégies thérapeutiques (chirurgie seule pour les formes localisées, chimiothérapie d'induction) serait intéressante. En effet, dans notre étude, le CSA mesuré sur le premier scanner de contrôle et son évolution par rapport au diagnostic sont très certainement influencés par la réalisation de la radiothérapie cervicale. Ainsi, l'évolution du CSA et son pouvoir prédictif sur la survie sans progression restent inconnus chez les patients bénéficiant d'une chirurgie seule. La réalisation de cette étude pourrait permettre de déterminer un facteur pronostique utilisable chez tous les patients suivis pour un carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

Comme énoncé précédemment, de nombreuses études dont la nôtre réduisent la sarcopénie à la seule diminution de la masse musculaire, sans prendre en compte la force musculaire ou les performances physiques. Or, selon la définition de l'EWSOP³⁴, une diminution de la force musculaire et/ou des performances physiques devrait être nécessaire pour utiliser le terme de sarcopénie. Les dynamomètres à mains sont des outils simples, peu coûteux et permettant une mesure fiable et reproductible de la force de préhension. Leur utilisation en routine en cancérologie reste peu fréquente. Cependant, son utilisation associée à une mesure du CSA en C3 permettrait de créer un score composite qui serait intéressant à évaluer dans une prochaine étude. Ce score pourrait permettre une meilleure prédiction de la survie sans progression ou de la survie globale, notamment au diagnostic.

En oncologie digestive, de nombreuses études ont démontré un lien entre sarcopénie, survie et complications post-chimiothérapie ou post-opératoire^{39, 40, 45-61}. Des données similaires commencent à être disponibles en oncologie cervico-faciale^{63, 68}. Cependant, si ce facteur pronostique commence à être communément

admis, aucune de ces études n'évalue l'impact d'une éventuelle correction de la sarcopénie sur le pronostic et la toxicité des chimiothérapies. Il serait alors intéressant d'évaluer, chez les patients présentant une diminution de la masse musculaire, l'impact d'une nutrition artificielle précoce sur leur survie.

4. CONCLUSION

Nous avons démontré que la sarcopénie et son évolution, évaluées par le CSA en C3, sont potentiellement des facteurs pronostiques indépendants de survie sans progression chez les patients porteurs d'un carcinome épidermoïde localement avancé et présentant une réponse ou une stabilité tumorale après la réalisation d'une radiochimiothérapie concomitante exclusive. D'autres études sont nécessaires pour valider leur utilisation et pour généraliser leur application à l'ensemble des patients présentant des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

IV – BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer today [Internet][cited 2019 Sep 15] Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Marur S, Forastiere AA: Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 83:489–501, 2008
3. Marur S, Forastiere AA: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc* 91:386–396, 2016
4. Wang MB, Liu IY, Gornbein JA, et al: HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma: A Systematic Review of Treatment and Prognosis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 153:758–769, 2015
5. Sritippho T, Chotjumlong P, Iamaroon A: Roles of Human Papillomaviruses and p16 in Oral Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 16:6193–6200, 2015
6. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, et al: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350:1945–1952, 2004
7. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350:1937–1944, 2004
8. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al: Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 27:843–850, 2005
9. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349:2091–2098, 2003

- 10.** Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al: Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 101:498–506, 2009
- 11.** Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 357:1705–1715, 2007
- 12.** Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, et al: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 92:4–14, 2009
- 13.** Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al: An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 21:92–98, 2003
- 14.** Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al: Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 91:2081–2086, 1999
- 15.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Head and Neck Oncology [Internet][cited 2019 Sep 28]
Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site
- 16.** Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354:567–578, 2006
- 17.** Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, et al: A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 25:216–225, 2014

- 18.** Robert Haddad, O'Neill A, Rabinowits G, et al: Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:257–264, 2013
- 19.** Haddad RI, Posner M, Hitt R, et al: Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: role, controversy, and future directions. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 29:1130–1140, 2018
- 20.** Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al: Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 28:2206–2212, 2017
- 21.** Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, et al: Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* JCO2017762591, 2018
- 22.** Leoncini E, Vukovic V, Cadoni G, et al: Clinical features and prognostic factors in patients with head and neck cancer: Results from a multicentric study. *Cancer Epidemiol* 39:367–374, 2015
- 23.** Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363:24–35, 2010
- 24.** Axelsson L, Nyman J, Haugen-Cange H, et al: Prognostic factors for head and neck cancer of unknown primary including the impact of human papilloma virus infection. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale* 46:45, 2017
- 25.** Oosthuizen JC, Doody J: De-intensified treatment in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *The Lancet* 393:5–7, 2019

- 26.** Huang SH, O'Sullivan B: Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 18:40, 2017
- 27.** Marques AEM, Elias ST, Porporatti AL, et al: mTOR pathway protein immunoexpression as a prognostic factor for survival in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol* 45:319–328, 2016
- 28.** Brauswetter D, Dános K, Gurbi B, et al: Copy number gain of PIK3CA and MET is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinoma. *Virchows Arch Int J Pathol* 468:579–587, 2016
- 29.** Rot S, Kaune T, Taubert H, et al: Prognostic impact of mRNA levels of LGR5 transcript variants in OSCC patients. *BMC Cancer* 19:155, 2019
- 30.** Luo Y-D, Ding X, Du H-M, et al: FOXM1 is a novel predictor of recurrence in patients with oral squamous cell carcinoma associated with an increase in epithelial-mesenchymal transition. *Mol Med Rep* 19:4101–4108, 2019
- 31.** DE Paz D, Young C-K, Chien H-T, et al: Prognostic Roles of SCC Antigen, CRP and CYFRA 21-1 in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res* 39:2025–2033, 2019
- 32.** Rosenberg IH: Summary comments. *Am J Clin Nutr* 50:1231–1233, 1989
- 33.** Rosenberg IH: Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 127:990S-991S, 1997
- 34.** Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39:412–423, 2010

- 35.** Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al: Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 12:249–256, 2011
- 36.** Chen L-K, Liu L-K, Woo J, et al: Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 15:95–101, 2014
- 37.** Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 64:524S-532S, 1996
- 38.** Kim J, Wang Z, Heymsfield SB, et al: Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr* 76:378–383, 2002
- 39.** Choi Y, Oh D-Y, Kim T-Y, et al: Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. *PLoS One* 10:e0139749, 2015
- 40.** Peng P, Hyder O, Firoozmand A, et al: Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 16:1478–1486, 2012
- 41.** Amini N, Spolverato G, Gupta R, et al: Impact Total Psoas Volume on Short- and Long-Term Outcomes in Patients Undergoing Curative Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: a New Tool to Assess Sarcopenia. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 19:1593–1602, 2015
- 42.** Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, et al: Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 95:1851–1860, 2003
- 43.** Al Snih S, Markides KS, Ottenbacher KJ, et al: Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res* 16:481–486, 2004

- 44.** Moreau J, Ordan M-A, Barbe C, et al: Correlation between muscle mass and handgrip strength in digestive cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer Med* 8:3677–3684, 2019
- 45.** Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, et al: Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer* 107:931–936, 2012
- 46.** Harimoto N, Shirabe K, Yamashita Y-I, et al: Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 100:1523–1530, 2013
- 47.** Huang D-D, Wang S-L, Zhuang C-L, et al: Sarcopenia, as defined by low muscle mass, strength and physical performance, predicts complications after surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 17:O256–O264, 2015
- 48.** Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, et al: Impact of preoperative quality as well as quantity of skeletal muscle on survival after resection of pancreatic cancer. *Surgery* 157:1088–1098, 2015
- 49.** van Vugt JLA, Braam HJ, van Oudheusden TR, et al: Skeletal Muscle Depletion is Associated with Severe Postoperative Complications in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 22:3625–3631, 2015
- 50.** Boer BC, de Graaff F, Brusse-Keizer M, et al: Skeletal muscle mass and quality as risk factors for postoperative outcome after open colon resection for cancer. *Int J Colorectal Dis* 31:1117–1124, 2016
- 51.** Onesti JK, Wright GP, Kenning SE, et al: Sarcopenia and survival in patients undergoing pancreatic resection. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI* 16:284–289, 2016

- 52.** Tamandl D, Paireder M, Asari R, et al: Markers of sarcopenia quantified by computed tomography predict adverse long-term outcome in patients with resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. *Eur Radiol* 26:1359–1367, 2016
- 53.** Park SY, Yoon J-K, Lee SJ, et al: Prognostic value of preoperative total psoas muscle area on long-term outcome in surgically treated oesophageal cancer patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 24:13–19, 2017
- 54.** Deng H-Y, Zha P, Peng L, et al: Preoperative sarcopenia is a predictor of poor prognosis of esophageal cancer after esophagectomy: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus* 32, 2019
- 55.** Tan BHL, Brammer K, Randhawa N, et al: Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO* 41:333–338, 2015
- 56.** Anandavadivelan P, Brismar TB, Nilsson M, et al: Sarcopenic obesity: A probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients. *Clin Nutr* 35:724–730, 2016
- 57.** Kim EY, Kim YS, Park I, et al: Prognostic Significance of CT-Determined Sarcopenia in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 10:1795–1799, 2015
- 58.** Nishigori T, Okabe H, Tanaka E, et al: Sarcopenia as a predictor of pulmonary complications after esophagectomy for thoracic esophageal cancer. *J Surg Oncol* 113:678–684, 2016
- 59.** Sjøblom B, Grønberg BH, Wentzel-Larsen T, et al: Skeletal muscle radiodensity is prognostic for survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Nutr Edinb Scotl* 35:1386–1393, 2016

- 60.** Taguchi S, Akamatsu N, Nakagawa T, et al: Sarcopenia Evaluated Using the Skeletal Muscle Index Is a Significant Prognostic Factor for Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 14:237–243, 2016
- 61.** Hervochon R, Bobbio A, Guinet C, et al: Body Mass Index and Total Psoas Area Affect Outcomes in Patients Undergoing Pneumonectomy for Cancer. *Ann Thorac Surg* 103:287–295, 2017
- 62.** Khan S, Alibay TA, Merad M, et al: [Detection and evaluation of malnutrition in oncology: What tools, what type of cancer and for what purposes?]. *Bull Cancer (Paris)* 103:776–785, 2016
- 63.** Wendrich AW, Swartz JE, Bril SI, et al: Low skeletal muscle mass is a predictive factor for chemotherapy dose-limiting toxicity in patients with locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* 71:26–33, 2017
- 64.** Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Dijkstra G, et al: High prevalence of cachexia in newly diagnosed head and neck cancer patients: An exploratory study. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 35:114–118, 2017
- 65.** Orell-Kotikangas H, Österlund P, Mäkitie O, et al: Cachexia at diagnosis is associated with poor survival in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 137:778–785, 2017
- 66.** Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al: Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 12:489–495, 2011
- 67.** Swartz JE, Pothen AJ, Wegner I, et al: Feasibility of using head and neck CT imaging to assess skeletal muscle mass in head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 62:28–33, 2016
- 68.** Grossberg AJ, Chamchod S, Fuller CD, et al: Association of Body Composition With Survival and Locoregional Control of Radiotherapy-Treated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncol* 2:782–789, 2016

VU

NANCY, le **09 septembre 2019** NANCY, le **10 septembre 2019**

Le Président de Thèse

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Frédéric MARCHAL

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10874**

NANCY, le **13 septembre 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction : La sarcopénie, ou diminution de la masse musculaire squelettique, est un facteur péjoratif de survie sans progression dans de nombreux cancers. Nous avons évalué la sarcopénie en tant que facteur pronostique indépendant de survie sans progression chez les patients suivis pour des carcinomes épidermoïdes localement avancés de la tête et du cou.

Matériel et méthodes : Nous avons rétrospectivement et consécutivement inclus tous les patients atteints de carcinomes épidermoïdes localement avancés et traités par radiochimiothérapie concomitante exclusive dans notre centre, de Janvier 2010 à Décembre 2015. La masse musculaire squelettique a été évaluée par la délimitation des muscles (CSA) paravertébraux (PV) et sterno-cléido-mastoïdiens (SCM) sur des coupes scannographiques passant par la 3^{ème} vertèbre cervicale. Cette délimitation était réalisée sur le scanner pré-thérapeutique, sur le premier scanner de contrôle et sur le dernier scanner disponible si le patient ne présentait pas de récurrence tumorale ou sur le premier scanner objectivant cette récurrence.

Résultats : Sur les 113 patients inclus initialement, la diminution de la masse musculaire n'était pas significativement associée à une diminution de la survie sans progression. Cependant, chez les 88 patients en vie et sans progression tumorale sur le premier scanner de contrôle, les paramètres significativement associés à la survie sans progression en analyse multivariée étaient : une dose pleine de radiothérapie (HR=0.19 [0.06-0.66], p=0.008) ; un CSA PV au diagnostic <2300mm² (HR 4.41 [1.72-11.29]), ainsi qu'un CSA PV au diagnostic ≥2300mm² associé à une augmentation du CSA PV entre le diagnostic et le premier scanner de contrôle (HR 2.69 [1.12-6.49], p=0.028).

Conclusion : La sarcopénie et son évolution, évaluées par le CSA en C3, sont possiblement des facteurs pronostiques indépendants de survie sans progression chez les patients atteints de carcinomes épidermoïdes localement avancés de la tête et du cou traités par radiochimiothérapie exclusive.

TITRE EN ANGLAIS: Sarcopenia as an independent prognostic factor of progression free survival among patients with locally advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

MOTS CLES : carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, sarcopénie, facteur pronostique, cross-sectional area

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2019

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
9 Avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY
